

**Die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der  
Mundhöhle, des Hypopharynx und Larynx in Abhängigkeit von der  
TNM-Klassifikation**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. dent.

**an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig**

eingereicht von: Helmut Hermann Pongratz  
geboren am 15.09.1985 in Landshut

angefertigt am: Institut für Pathologie  
des Universitätsklinikums Leipzig (UKL)

Betreuer: Prof. Dr. med. Ch. Wittekind

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 21.04.2020

# Zusammenfassung

## **Bibliographische Zusammenfassung**

Pongratz, Helmut Hermann

### **Zur Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Hypopharynx und Larynx in Bezug auf TNM-Parameter**

Universität Leipzig, Dissertation

69 S., 75 Lit., 18 Abb., 26 Tab.

Referat:

Die Tumorausdehnung und das Vorliegen regionärer Lymphknotenmetastasen in Form der pT- und pN-Kategorie der TNM-Klassifikation sind unumstrittene Prognosefaktoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. Der Einfluss der Invasion von Lymphgefäßen (L-Klassifikation), Venen (V-Klassifikation) und Perineuralscheiden (Pn-Klassifikation) ist unklar und weniger häufig untersucht. In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 608 Patienten des Tumorzentrums Leipzig mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Hypopharynx und des Larynx der Jahre 2005-2012 retrospektiv ausgewertet. Es erfolgte eine statistische Erhebung der relativen Überlebenswahrscheinlichkeit und der Vergleich der Prognose der unterschiedlichen Tumorlokalisationen anhand der pT-Kategorie, pN-Kategorie, L-Klassifikation, V-Klassifikation und Pn-Klassifikation des Tumors. Die negativen Auswirkungen zunehmender pT- und pN-Kategorie, sowie L-Klassifikation auf die Prognose war bei allen Lokalisationen signifikant, während die V-Klassifikation nur bei den Patienten mit Karzinom der Mundhöhle einen signifikanten prognostischen Wert zeigten. Die Pn-Klassifikation war nur für die Patienten mit Karzinom der Mundhöhle und des Larynx prognostisch relevant.

Gewidmet meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

## **Inhaltsverzeichnis**

1 Einleitung: .....	
1.1 Definition.....	1
1.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.3 Prognosefaktoren .....	2
1.4 Aktuelle multimodale Therapiekonzepte.....	3
2. Ziele der Arbeit .....	5
3. Material und Methoden .....	6
3.1 Patienten .....	6
3.1.1 Alter und Geschlecht .....	8
3.1.2 Tumorlokalisationen .....	8
3.1.3 Tumorstadien .....	8
3.2 Methoden.....	9
3.2.1 Datenerfassung.....	9
3.2.2 Datenauswertung .....	10
3.2.3 Methode der statistischen Auswertung.....	10
4. Ergebnisse .....	11
4.1 Deskriptive Statistik: Häufigkeiten nach Lokalisationen .....	11
4.1.1 pT-Kategorie:.....	11
4.1.2 pN-Kategorie: .....	12
4.1.3 L-Klassifikation: .....	13
4.1.4 V-Klassifikation:.....	14
4.1.5 Pn-Klassifikation: .....	15
4.2 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen.....	16
4.2.1 Relatives 5-Jahres-Überleben gesamt nach Lokalisation.....	16
4.2.2 Relatives 5-Jahresüberleben nach pT-Kategorie .....	19
4.2.3 Relatives 5-Jahresüberleben nach pN-Kategorie .....	22
4.2.4 Relatives 5-Jahresüberleben nach L-Klassifikation .....	25
4.2.5 Relatives 5-Jahresüberleben nach V-Klassifikation .....	28

# Inhaltsverzeichnis

4.2.6 Relatives 5-Jahresüberleben nach Pn-Klassifikation .....	31
5. Diskussion .....	34
5.1 Patienten .....	34
5.1.1 Alter .....	34
5.1.2 Geschlecht.....	36
5.1.3 Tumorlokalisationen .....	37
5.1.4 TNM-Parameter .....	40
5.1.4.1 pT-Kategorie Lokalisation Mundhöhle.....	40
5.1.4.2 pT-Kategorie Lokalisation Hypopharynx .....	40
5.1.4.3 pT-Kategorie Lokalisation Larynx.....	41
5.1.4.4 pN-Kategorie Lokalisation Mundhöhle .....	44
5.1.4.5 pN-Kategorie Lokalisation Hypopharynx.....	45
5.1.4.6 pN-Kategorie Lokalisation Larynx .....	45
5.1.5 Fakultative Deskriptoren.....	47
5.1.5.1 L-Klassifikation Lokalisation Mundhöhle .....	47
5.1.5.2 L-Klassifikation Lokalisation Hypopharynx.....	47
5.1.5.3 L-Klassifikation Lokalisation Larynx .....	47
5.1.5.4 V-Klassifikation Mundhöhle.....	47
5.1.5.5 V-Klassifikation Hypopharynx .....	48
5.1.5.6 V-Klassifikation Larynx .....	48
5.1.5.7 Pn-Klassifikation Mundhöhle .....	48
5.1.5.8 Pn-Klassifikation Hypopharynx.....	48
5.1.5.9 Pn-Klassifikation Larynx .....	48
5.2 Prognose nach Lokalisation.....	49
5.2.1 Prognose Mundhöhle ICD-C02-C06 .....	49
5.2.2 Prognose Hypopharynx ICD-C12-C13.....	50
5.2.3 Prognose Larynx ICD-C32.0-C32.2, C10.1.....	50
5.2.4 Prognostische Bedeutung Tumorlokalisation .....	51
5.3 Prognose nach pT-Kategorie .....	52
5.3.1 Prognose nach pT-Kategorie Mundhöhle .....	52

# Inhaltsverzeichnis

5.3.2 Prognose nach pT-Kategorie Hypopharynx.....	52
5.3.3 Prognose nach pT-Kategorie Larynx.....	53
5.3.4 Prognostische Bedeutung pT-Kategorie.....	54
5.4 Prognose nach pN-Kategorie.....	56
5.4.1 Prognose nach pN-Kategorie Mundhöhle.....	56
5.4.2 Prognose nach pN-Kategorie Hypopharynx.....	57
5.4.3. Prognose nach pN-Kategorie Larynx.....	57
5.4.4 Prognostische Bedeutung pN-Kategorie.....	58
5.5 Prognose nach L-Klassifikation.....	59
5.5.1 Prognose nach L-Klassifikation alle Lokalisationen.....	59
5.5.2 Prognostische Bedeutung L-Klassifikation.....	59
5.6 Prognose nach V-Klassifikation.....	60
5.6.1 Prognose nach V-Klassifikation alle Lokalisationen.....	60
5.6.2 Prognostische Bedeutung V-Klassifikation.....	61
5.7 Prognose nach Pn-Klassifikation.....	62
5.7.1 Prognose nach Pn-Klassifikation alle Lokalisationen.....	62
5.7.2 Prognostische Bedeutung Pn-Klassifikation.....	63
5.8 Prognosevergleich der Patienten.....	64
5.9 Kritik an der vorliegenden Studie.....	66
Zusammenfassung.....	68
Literaturverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	
Tabellenverzeichnis	
Literaturverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	
Tabellenverzeichnis	
Erklärung zur eigenständigen Abfassung	

## **1 Einleitung:**

### **1.1 Definition**

Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region sind maligne epitheliale Neoplasien mit plattenepithelialer Differenzierung, die den Kopf, den Hypopharynx und Larynx befallen können. Der Grad der Malignität ergibt sich histologisch aus dem Grad der plattenepithelialen Differenzierung, dem Ausmaß der Hornbildung und dem Vorhandensein interzellulärer Brücken. [Wittekind et al. 2001; Mast et al. 2009].

### **1.2 Epidemiologie und Ätiologie**

Der Kopf-Hals-Bereich mit seiner vielschichtigen Anatomie beherbergt auf kleinem Raum viele Strukturen. Dies ist eine Erklärung für die hohe Inzidenz verschiedener Neoplasien jeglicher Dignität. Darunter findet man Plattenepithelkarzinome mukosalen und epidermalen Ursprungs, lymphatische Tumore, Adenokarzinome der Speicheldrüsen ebenso wie Sarkome mesenchymalen Ursprungs [Mast et al. 2009].

Im Jahr 2011 erkrankten laut Angaben des Robert-Koch-Institutes etwa 483577 Menschen in Deutschland neu an Krebs [RKI 2011].

Der Anteil der Plattenepithelkarzinome von Kopf und Hals lag 2011 bei knapp unter 5% aller neu diagnostizierten Malignome, dies entspricht einer absoluten Zahl von ca. 21760 Fällen. Zu beachten ist, dass der geschlechtsspezifische Anteil stark variiert. Bei den Männern handelte es sich bei 7,3% der Neuerkrankungen um maligne Kopf-Hals-Tumoren, während dieser Wert bei den Frauen nur 2,1% betrug.

Damit lag das Geschlechterverhältnis bei oropharyngealen Karzinomen bei ca. 3,8:1 (Männer zu Frauen), während das Verhältnis bei Larynxkarzinomen 5:1 war [Mast et al. 2009; RKI 2010].

Die Inzidenz bei Männern ist seit zwei Jahrzehnten leicht rückläufig, während diese bei Frauen minimal anstieg [RKI 2010]. Dies sind mit großer Wahrscheinlichkeit die

## 1 Einleitung

Folgen des rückläufigen Konsums von Tabak und Alkohol bei Männern, während vor allem der Tabakkonsum bei Frauen leicht zunimmt [RKI 2010; Fischer et al. 2004; Lang et al. 2002].

Bei den Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches dominiert mit großem Abstand das Plattenepithelkarzinom mit ca. 85-90% aller malignen Tumorentitäten [Lell et al. 2009, Lang et al. 2002].

Der Mittelwert für das Alter bei Neuerkrankungen liegt bei ca. 60 Jahren und ist je nach Tumorlokalisation unterschiedlich. Durch das verhältnismäßig niedrige Alter bei Erkrankung verursachen die Kopf-Hals-Malignome jeden zehnten Todesfall in der Gruppe der 40-59-jährigen Männer [Mast et al. 2009].

Die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms des oberen Aerodigestivtraktes beruht auf einer Vielzahl an genetischen und epigenetischen Veränderungen [Weber und Tannapfel 2002; Weber et al. 2007]. Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung gelten Alkohol- und Tabakkonsum [Maier et al. 1990]. Für sich genommen, erhöhen sowohl exzessiver Alkoholgenuss, wie auch Tabakkonsum das Risiko für ein Malignom des Kopf-Hals-Bereiches um ungefähr das 23-fache. In Kombination erhöht sich das Risiko gar auf das ca. 146-fache im Vergleich zum Nichtraucher beziehungsweise Nichttrinker [Maier et al. 1990].

Als weitere Risikofaktoren können genetische Disposition, Fehl- und Mangelernährung, schlechte Mundhygiene, Virusinfektionen mit Epstein-Barr-Viren und vor allem Humanen Papillomaviren und die berufliche Exposition mit gewissen Noxen, darunter Teer, Asbest, Chrom, Nickel und Senfgas angeführt werden [Bootz 2000; Mozet u. Dietz 2010; Riechelmann 2010; Sturgis et al. 2007; Maier et al. 1990; Weber und Tannapfel 2002]. Wie bei anderen Malignomen, kann auch ionisierende Strahlung der Auslöser für eine bösartige Neubildung sein [Mozet und Dietz 2010].



# 1 Einleitung

## 1.3 Prognosefaktoren

Obwohl sich die Therapie deutlich verbessert hat, stagniert die 5-Jahres-überlebensrate im Mittelwert aller Lokalisationen bei ca. 50% [Mast et al. 2009]. Dies führt zu großen Anstrengungen, die Prognose für den individuellen Patienten möglichst genau zu bestimmen.

Zu den wichtigsten Prognosefaktoren gehören klassische histopathologische Kriterien, wie die Lokalisation des Primärtumors, die TNM-Klassifikation, das daraus abgeleitete UICC-Stadium und das histopathologische Grading [Lell et al. 2009; Plataniotis et al. 2004; Woolgar et al. 2006]. Virus-assoziierte Plattenepithelkarzinome (HPV-assoziierte Malignome) haben aufgrund ihres weniger aggressiven Verlaufes eine bessere Prognose [Fung et al. 2017; Broglie et al. 2017; Shaw et Robinson 2011; Sedaghat et al. 2009], wobei insgesamt der Anteil HPV induzierter Karzinome zuzunehmen scheint [Würdemann et al. 2017]. Antikörper gegen Humane Papillomaviren vom High Risk Typ 16 könnten somit als Sensor für die Beurteilung der Prognose eingesetzt werden [Lopez et al. 2014; Preuss 2010]. Auch der Malignitätsgrad wurde als unabhängiger Prognoseparameter beschrieben [Wolfer et al. 2017].

Die vorliegende Arbeit untersucht die Klassifikation maligner Tumoren nach der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC), genauer die Siebte Auflage [TNM, Siebente Auflage, Wittekind, Meyer 2010]. Da sich die Klassifikation bei den untersuchten Tumorlokalisationen im Vergleich zur 6. Auflage nicht verändert hat, sind die untersuchten Jahrgänge vergleichbar.

Das TNM- System erfasst die Komponenten der Tumorausdehnung (T-Kategorie), das Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N-Kategorie) und das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Kategorie). Je nach dem Ausmaß der anatomischen Ausdehnung werden die Kategorien des TNM-Systems mit Ziffern versehen und können dann zu einer Eingruppierung in Krankheitsstadien herangezogen werden. Für den Vergleich der Patientengruppen wurde die pathologische Klassifikation (pTNM) benutzt, welche nach chirurgischer

## 1 Einleitung

Tumorentfernung mit kurativer Intention und anschließender histopathologischer Untersuchung der entnommenen Gewebe festgelegt wird, so dass das entnommene Gewebe für die Bestimmung der höchsten T-Kategorie ausreicht.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit multiplen Tumoren ausgeschlossen [TNM, Siebente Auflage, Wittekind, Meyer 2010].

Tabelle 1: T-Kategorie

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1-T4	Zunehmende Größe des Primärtumors

Tabelle 2: N-Kategorie

NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknoten-Metastasen
N 1-3	Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten

Tabelle 3: M-Kategorie

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Siehe [TNM; Siebente Auflage; Wittekind, Meyer 2010].

### 1.4 Aktuelle multimodale Therapiekonzepte

Die Diagnose von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region erfolgt oft in späten Stadien. Es stellt sich häufig die Frage, ob man einen kurativen oder einen palliativen Therapieansatz verfolgen soll. Auch aufgrund des oft weit fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs hat sich heutzutage ein primär chirurgischer Therapieansatz durchgesetzt, der aufgrund der hohen Rezidivrate fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome in der Regel von adjuvanten Therapieformen, wie Radiotherapie und Chemotherapie begleitet wird [Dronkers et al. 2015].

Die chirurgische Therapie hat vor allem die Entfernung des Karzinoms in toto mit einem auf die Tumorart abgestimmten Sicherheitsabstand zum Ziel, sowie aufgrund

## 1 Einleitung

des hohen Einflusses soziopsychologischer Aspekte auf die Prognose eine als immer wichtiger angesehene, plastisch-rekonstruktive Wiederherstellung der natürlichen Funktionen und auch der Ästhetik des oberen Aerodigestivtraktes und des Gesichtes [Dziegielewski et al. 2013; Harding et Moss 2017; Ji et al. 2017; Schwenzer und Ehrenfeld 2002]. Der empfohlene Sicherheitsabstand beträgt bei Plattenepithelkarzinomen derzeit circa einen Zentimeter, bei bestimmten Lokalisationen, wie den auf die Stimmlippen begrenzten Karzinomen, gelten Sicherheitsabstände von 1-3mm [Mast et al. 2009]. Zur Beurteilung des Erfolges der chirurgischen Resektion dient die R-Klassifikation, die angibt ob R0 reseziert wurde, also ohne Resttumor oder ob mikroskopische oder gar makroskopische Reste des Tumors verblieben sind (R1, R2a, R2b) [ TNM, Siebente Auflage, Wittekind und Meyer 2010; Mast et al. 2009].

## 2 Ziele der Arbeit

### **2. Ziele der Arbeit**

Mit der vorliegenden Arbeit soll der prognostische Wert der T- und N-Kategorie, sowie der V-, L- und Pn-Klassifikation bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region, genauer der Mundhöhle, des Hypopharynx und Larynx untersucht werden, sowie ihre Auswirkungen auf die Prognose in Form der relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate.

Hierzu wurden Patientendaten des Tumorzentrums Leipzig über einen Zeitraum von acht Jahren statistisch ausgewertet und verglichen.

Folgende Fragestellungen wurden im Besonderen verfolgt:

- Welchen Einfluss haben die T- und N-Kategorie und L-, V- und Pn-Klassifikation auf die Prognose bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Hypopharynx und Larynx?
- Welche Parameter zeigen die deutlichsten Auswirkungen auf das 5-Jahresüberleben der oben genannten Patienten?
- Gibt es einen signifikanten Unterschied des Einflusses der oben genannten TNM-Parameter zwischen den Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Hypopharynx und denen des Larynx?

## 3 Material und Methoden

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie über einen Zeitraum von acht Jahren (01.01.2005 bis 31.12.2012). Folgende Einschlusskriterien mussten die Patienten erfüllen:

##### **Einschlusskriterien:**

- Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Hypopharynx und Larynx, genauer der ICD-O-Lokalisationen C02-C06, C12-C13, C32.0, C32.1, C32.2 und C10.1
- als ICD-O-M8070/3 klassifizierte Plattenepithelkarzinome
- die histopathologische Aufarbeitung und Untersuchung erfolgte am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig
- Die Präparate wurden eingesandt von der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, sowie der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Leipzig und durch das Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig).
- Bei den zugrunde liegenden Präparaten handelte es sich um chirurgische Resektate des Gesamttumors mit vollständigen histopathologischen Klassifizierungen nach dem TNM-Schema

### 3 Material und Methoden

#### **Ausschlusskriterien:**

- vorbehandelte Karzinome (chirurgisch, radiologisch)
- lokalisationsübergreifende Karzinome, die nicht eindeutig den oben genannten Lokalisationen zugeordnet werden konnten
- Obduktionsdaten, das heißt TNM-Klassifikationen von Plattenepithelkarzinomen, die nicht in therapeutischer Absicht aus lebenden Patienten entfernt wurden, sondern nach dem Tode des Patienten festgestellt wurden
- die M-Kategorie der Fernmetastasen wird in der vorliegenden Arbeit nicht betrachtet, da es bei den untersuchten Plattenepithelkarzinomen, anders als bei anderen soliden Tumoren, selten zu Fernmetastasen kommt [Lang et al. 2002] und die Angabe der M-Kategorie nicht bei allen Patienten vorhanden war
- das histopathologische Grading wurde nicht als Prognosefaktor untersucht, da dessen Aussagekraft aufgrund der Tatsache, dass 90% der Karzinome als G2 eingestuft wurden, sehr eingeschränkt war [Bundgaard et a. 2002].

Insgesamt erfüllten 608 von 753 Patienten die Einschlusskriterien.

## 3 Material und Methoden

### 3.1.1 Alter und Geschlecht

Von den insgesamt 608 Patienten waren 522 (85,9%) männlich und 86 (14,1%) weiblich. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Durchschnitt 60,9 Jahre alt. (Standardabweichung  $\pm 10,7$ ). Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste 89 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter der beiden Geschlechter wies keine statistisch signifikanten Unterschiede auf ( $p=0,97$ ).

### 3.1.2 Tumorlokalisationen

Tabelle 4: Tumorlokalisation, Alter und Geschlecht

Lokalisation	Anzahl (608 gesamt)	Alter (Mittelwert)	Geschlecht	
			m	w
Mundhöhle C02-C06	293	58,2 $\pm$ 11,9	79,8 %	20,2 %
Hypopharynx C12-C13	78	60,6 $\pm$ 10,5	88,5 %	11,5 %
Larynx C32.0-C32.2, C10.1	237	63,8 $\pm$ 9,7	92,4 %	7,6 %

Die Unterschiede der Lokalisation bezogen auf das Geschlecht waren statistisch hochsignifikant ( $p<0,001$ ).

### 3.1.3 Tumorstadien

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patientendaten auf Grundlage der TNM-Kategorien mit Ausnahme der M-Kategorie, sowie der L-, V- und Pn-Klassifikation ausgewertet. Die Daten der Mundhöhlen-, Hypopharynx- und Larynxkarzinome wurden getrennt dargestellt, während zum Prognosevergleich auch die Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinome gesammelt den Larynxkarzinomen gegenüberstanden.

## 3 Material und Methoden

### 3.2 Methoden

#### 3.2.1 Datenerfassung

Die Präparate wurden durch die Pathologen des Instituts für Pathologie der Universität Leipzig in Lokalisationen und Stadien entsprechend UICC-Richtlinien eingeteilt. Zugrunde gelegt wurden die 6. Auflage der TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2002, sowie die 7. Auflage aus dem Jahr 2010. Dies war möglich, da die TNM-Klassifikation der untersuchten Lokalisationen unverändert blieb.

In die Datenauswertung floss die pathologische TNM-Klassifikation pTNM der Präparate. Hierzu war für die pT-Kategorie das vollständige Tumorsektat oder eine ausreichend große Biopsie nötig, die zur Bestimmung der höchsten pT-Kategorie ausreichte. Für die pN-Kategorie waren ausreichend Lymphknoten zu entfernen, deren Zahl zur Bestimmung der höchsten pN-Kategorie ausreichte [TNM, Siebente Auflage, Wittekind, Meyer 2010].

Die Lokalisationen entsprechen den Codenummern der internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie ICD-O.

Die erhobenen Daten entstammten ausnahmslos dem Datenarchiv des Institutes für Pathologie der Universität Leipzig und wurden mithilfe der Software „DC-Pathos“ ermittelt. Die Todesdaten entstammten dem Tumorzentrum Leipzig.

Für die statistische Auswertung wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter zum Diagnosezeitpunkt
- Geschlecht
- Datum der Diagnose
- pT- und pN-Kategorie des Tumors
- L-,V- und Pn-Kategorie des Tumors
- ICD-O-Lokalisation des Tumors
- Todesdatum
- Todesursache



## 3 Material und Methoden

### 3.2.2 Datenauswertung

Zur Auswertung der Daten erfolgte eine Unterteilung in folgende Gruppen:

- Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle
- Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx
- Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und des Hypopharynx kombiniert
- Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Larynx

### 3.2.3 Methode der statistischen Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Computerprogramms RExcel in der Version 2.15.2 aufgenommen und ausgewertet. Die deskriptive Analyse erfolgte in Form von Häufigkeitszählungen und Kreuztabellen. Die deskriptive Auswertung wurde für das Gesamtkollektiv und die einzelnen Tumorlokalisationen erstellt.

Um die Prognosen der Subgruppen zu ermitteln und graphisch darzustellen, folgten daraufhin Kaplan-Meier-Überlebenszeit-Analysen der einzelnen Subgruppen, sowie der einzelnen Stadien in der pT- und pN-Kategorie, sowie der L-, V- und Pn-Klassifikation. Für die Kaplan-Meier-Analysen wurden Todesursachen, die nicht tumorbedingt waren, eliminiert, so dass als Ergebnis das relative Überleben nach einem Beobachtungszeitraum (hier fünf Jahre) hervorging, bereinigt um Alterseffekte und andere Todesursachen.

Für die statistischen Auswertungen wurde das Signifikanzniveau auf  $p \leq 0,05$  und das Konfidenzlevel auf 0,95 festgelegt.

Der Vergleich der relativen Überlebensraten auf signifikante Unterschiede erfolgte mittels Log-Rank-Test.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik: Häufigkeiten nach Lokalisationen

Auf den folgenden Seiten werden die Häufigkeiten der einzelnen pTN-Parameter unterteilt nach den Tumorlokalisationen dargestellt.

#### 4.1.1 pT-Kategorie:

##### Alle Lokalisationen

Tabelle 5: Häufigkeit der pT-Kategorien für alle Lokalisationen

<b>Mundhöhle gesamt: 293</b>				
<b>pT1</b>	<b>pT2</b>	<b>pT3</b>	<b>pT4a</b>	<b>pT4b</b>
98	87	38	68	2
33,2%	29,8%	12,9%	23,3%	0,8%
<b>Hypopharynx gesamt: 78</b>				
<b>pT1</b>	<b>pT2</b>	<b>pT3</b>	<b>pT4a</b>	<b>pT4b</b>
8	29	23	18	0
10,3%	37,2%	29,5%	23,0%	0,0%
<b>Larynx gesamt: 237</b>				
<b>pT1</b>	<b>pT2</b>	<b>pT3</b>	<b>pT4a</b>	<b>pT4b</b>
86	61	50	39	1
36,3%	25,7%	21,1%	16,5%	0,4%

## 4 Ergebnisse

### 4.1.2 pN-Kategorie:

#### Mundhöhle

Tabelle 6: Häufigkeit der pN-Kategorien für alle Lokalisationen

<b>Mundhöhle gesamt: 293</b>					
<b>pN0</b>	<b>pN1</b>	<b>pN2a</b>	<b>pN2b</b>	<b>pN2c</b>	<b>pN3</b>
173	33	7	41	33	3
59,7%	11,4%	2,4%	14,1%	11,4%	1%
<b>Hypopharynx gesamt: 78</b>					
<b>pN0</b>	<b>pN1</b>	<b>pN2a</b>	<b>pN2b</b>	<b>pN2c</b>	<b>pN3</b>
19	12	4	23	15	5
24,4%	15,4%	5,1%	29,5%	19,2%	6,4%
<b>Larynx gesamt: 237</b>					
<b>pN0</b>	<b>pN1</b>	<b>pN2a</b>	<b>pN2b</b>	<b>pN2c</b>	<b>pN3</b>
174	17	3	17	26	0
73,4%	7,1%	1,3%	7,2%	11,0%	0,0%

## 4 Ergebnisse

### 4.1.3 L-Klassifikation:

#### Alle untersuchten Lokalisationen

Tabelle 7: Häufigkeit der L-Klassifikationen für alle Lokalisationen

<b>Mundhöhle gesamt:</b>		<b>Hypopharynx gesamt:</b>		<b>Larynx gesamt:</b>	
293		78		237	
<b>L0</b>	<b>L1</b>	<b>L0</b>	<b>L1</b>	<b>L0</b>	<b>L1</b>
159	133	17	61	142	95
54,5%	45,5%	21,8%	78,2%	59,9%	40,1%

Wie in Tabelle 7 ersichtlich wiesen die Patienten mit einer Tumorlokalisierung im Hypopharynx mit Abstand die meisten Lymphgefäßinfiltrationen auf (78,2%), während die Patienten mit Mundhöhlen- und Larynxkarzinom in der Mehrzahl eine negative L-Klassifikation zeigten.

---

## 4 Ergebnisse

### 4.1.4 V-Klassifikation:

#### Alle untersuchten Lokalisationen

Tabelle 8: V-Klassifikation Mundhöhle, Hypopharynx, Larynx

<b>Mundhöhle gesamt:</b>		<b>Hypopharynx gesamt:</b>		<b>Larynx gesamt:</b>	
293		78		237	
<b>V0</b>	<b>V1</b>	<b>V0</b>	<b>V1</b>	<b>V0</b>	<b>V1</b>
239	53	58	20	200	37
81,9%	18,1%	74,4%	25,6%	84,4%	15,6%

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, waren bei den meisten Patienten aller Tumorlokalisationen die Venen frei von Tumorzelleninfiltration, wobei der Anteil der als V1 eingestuften Patienten bei den Hypopharynxkarzinompatienten mit 25,6% am höchsten lag.

## 4 Ergebnisse

### 4.1.5 Pn-Klassifikation:

#### Alle untersuchten Lokalisationen

Tabelle 9: Pn-Klassifikation Mundhöhle, Hypopharynx, Larynx

<b>Mundhöhle gesamt:</b>		<b>Hypopharynx gesamt:</b>		<b>Larynx gesamt:</b>	
293		78		237	
<b>Pn0</b>	<b>Pn1</b>	<b>Pn0</b>	<b>Pn1</b>	<b>Pn0</b>	<b>Pn1</b>
216	75	46	32	201	36
74,2%	25,8%	59,0%	41,0%	84,8%	15,2%

Tabelle 9 zeigt, dass auch in der Pn-Kategorie die Tumorlokalisierung Hypopharynx den höchsten Anteil an Patienten mit Infiltration der Perineuralscheiden aufwies.

4 Ergebnisse

4.2 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen

4.2.1 Relatives 5-Jahres-Überleben gesamt nach Lokalisation  
Mundhöhle

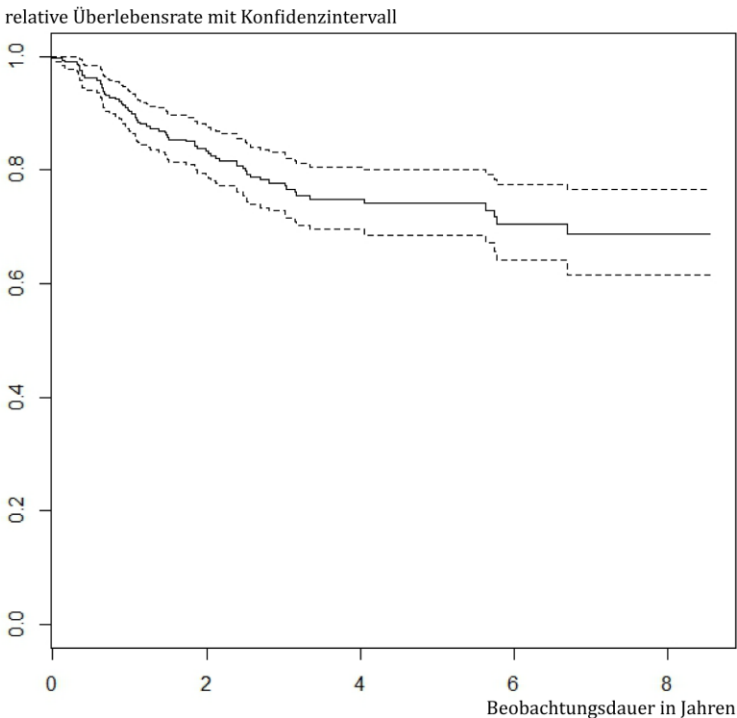


Abbildung 1: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve Mundhöhle

4 Ergebnisse

Hypopharynx

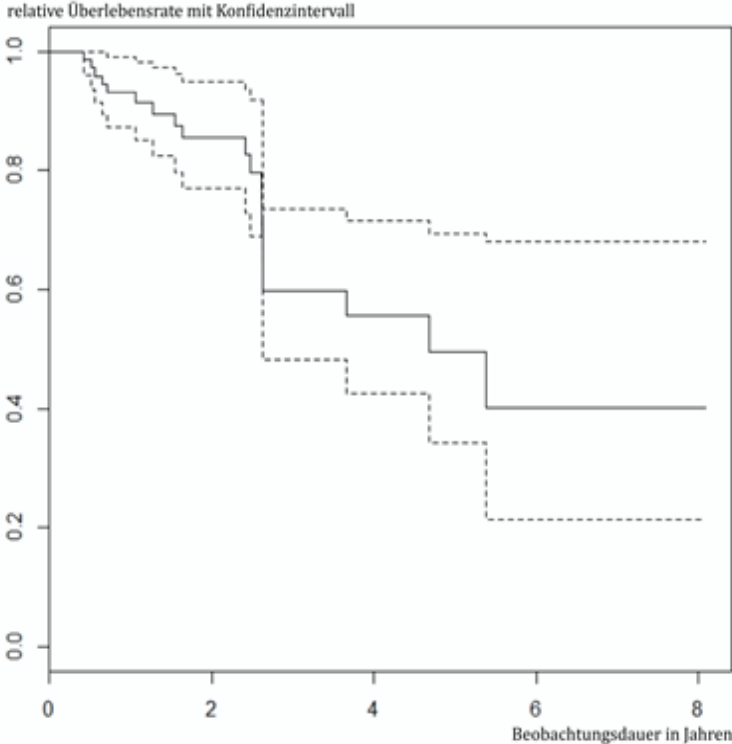
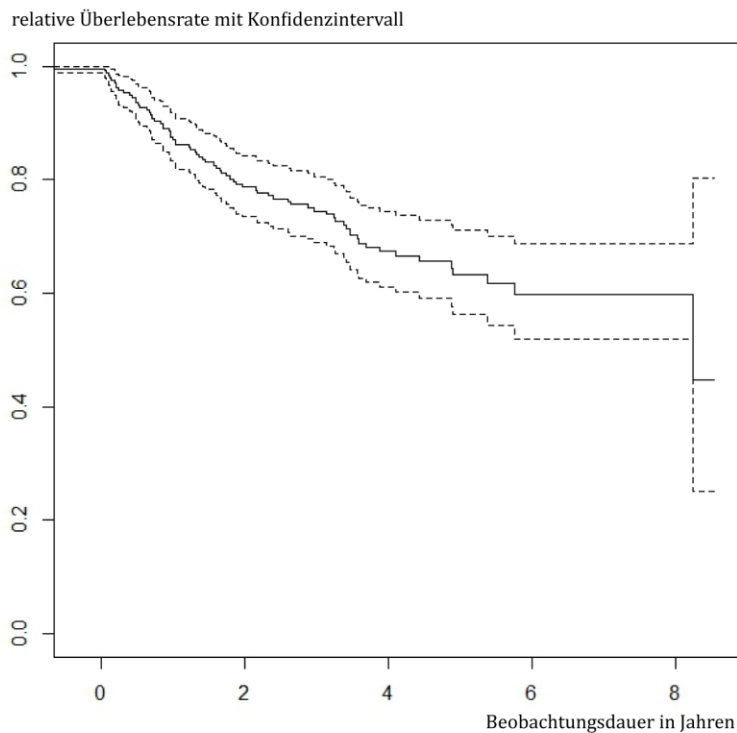


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx



## 4 Ergebnisse

### Larynx



**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx**

### Alle Lokalisationen

Tabelle 10: Relative 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit aller Lokalisationen

Lokalisation	5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (gerundet)
Mundhöhle	73%
Hypopharynx	54%
Larynx	62%
p=0,036	

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war für die Patienten mit Hypopharynxkarzinom mit 54% nach 5 Jahren am niedrigsten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lokalisation unterschied sich statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.2.2 Relatives 5-Jahresüberleben nach pT-Kategorie

Mundhöhle

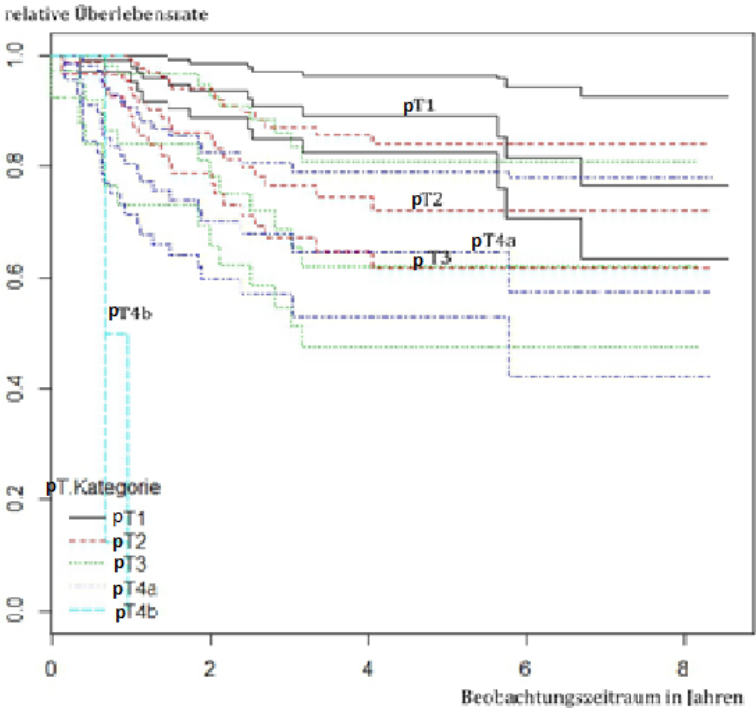


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, pT-Kategorie

## 4 Ergebnisse

### Hypopharynx

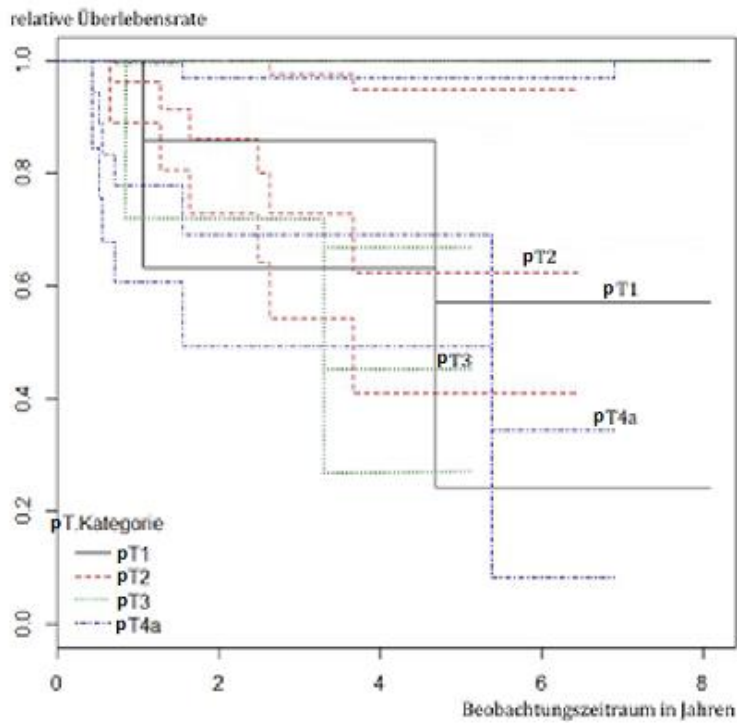


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, pT-Kategorie

### Larynx

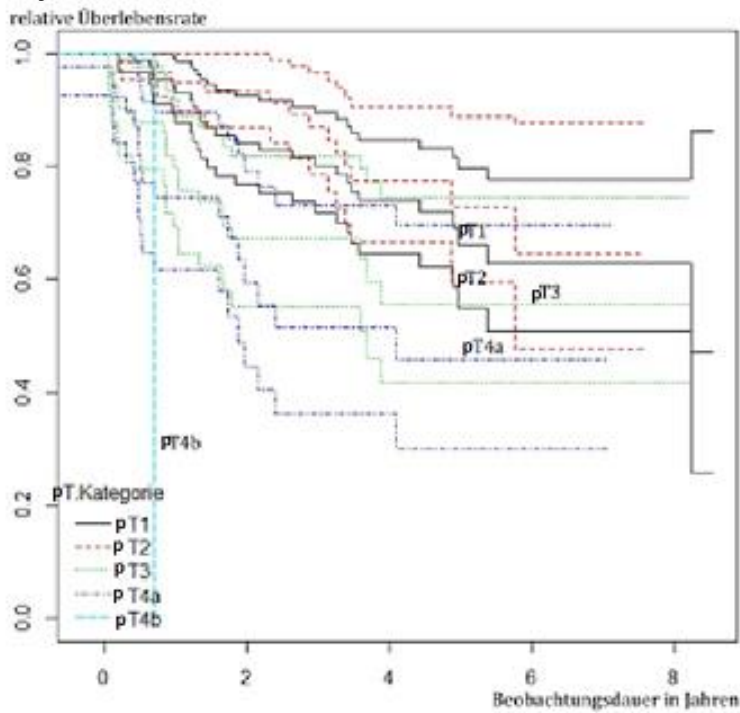


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, pT-Kategorie

## 4 Ergebnisse

### Alle Lokalisationen

Tabelle 11: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit aller Lokalisationen, pT-Kategorie

Lokalisation	pT-Kategorie	5-Jahresüberleben (gerundet)
<b>Mundhöhle</b>	pT1	86%
	pT2	72%
	pT3	62%
	pT4a	57%
	pT4b	0%
<b>Hypopharynx</b>	pT1	57%
	pT2	62%
	pT3	44%
	pT4a	34%
	pT4b	--
<b>Larynx</b>	pT1	66%
	pT2	64%
	pT3	55%
	pT4a	46%
	pT4b	0%

Die Überlebenswahrscheinlichkeit sank für alle Tumorlokalisationen -mit wenigen Ausnahmen, siehe Tabelle 11 Hypopharynx- mit zunehmender pT-Kategorie. Der Unterschied in der Überlebensrate nach pT-Kategorie war für alle Lokalisationen statistisch signifikant.

## 4 Ergebnisse

### 4.2.3 Relatives 5-Jahresüberleben nach pN-Kategorie

#### Mundhöhle

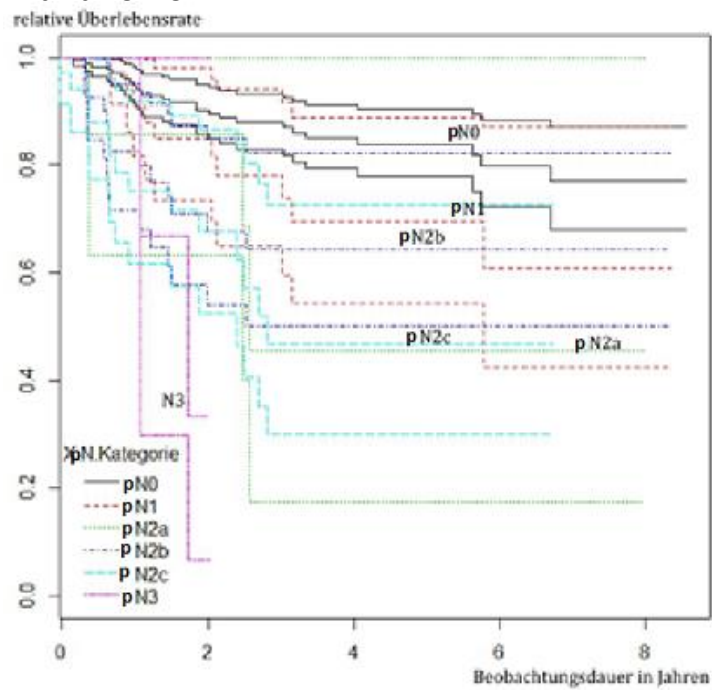


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, pN-Kategorie

#### Hypopharynx

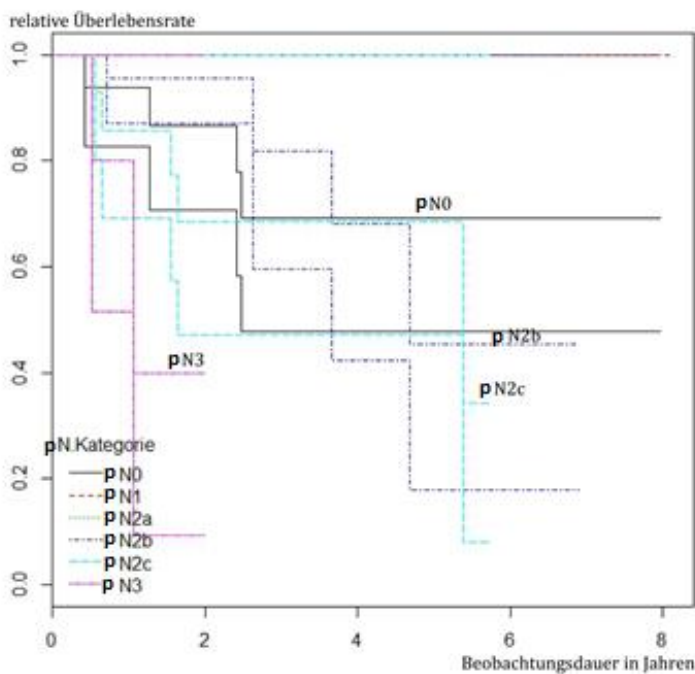


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, pN-Kategorie

## 4 Ergebnisse

### Larynx

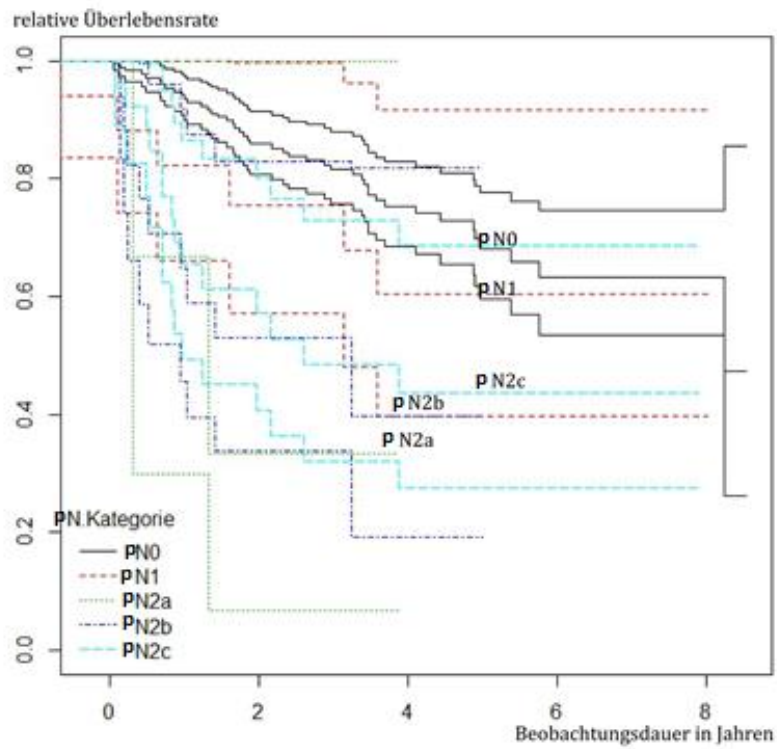


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, pN-Kategorie

## 4 Ergebnisse

### Alle Lokalisationen

Tabelle 12: 5-Jahresüberlebenschance aller Lokalisationen, pN-Kategorie

Lokalisation	pN-Kategorie	5-Jahresüberleben (gerundet)
<b>Mundhöhle</b>	pN0	83%
	pN1	69%
	pN2a	45%
	pN2b	64%
	pN2c	46%
	pN3	0%
		p=0,014
<b>Hypopharynx</b>	pN0	69%
	pN1	--
	pN2a	--
	pN2b	45%
	pN2c	34%
	pN3	0%
		p=0,022
<b>Larynx</b>	pN0	68%
	pN1	60%
	pN2a	33%
	pN2b	39%
	pN2c	43%
	pN3	--
		p=0,042

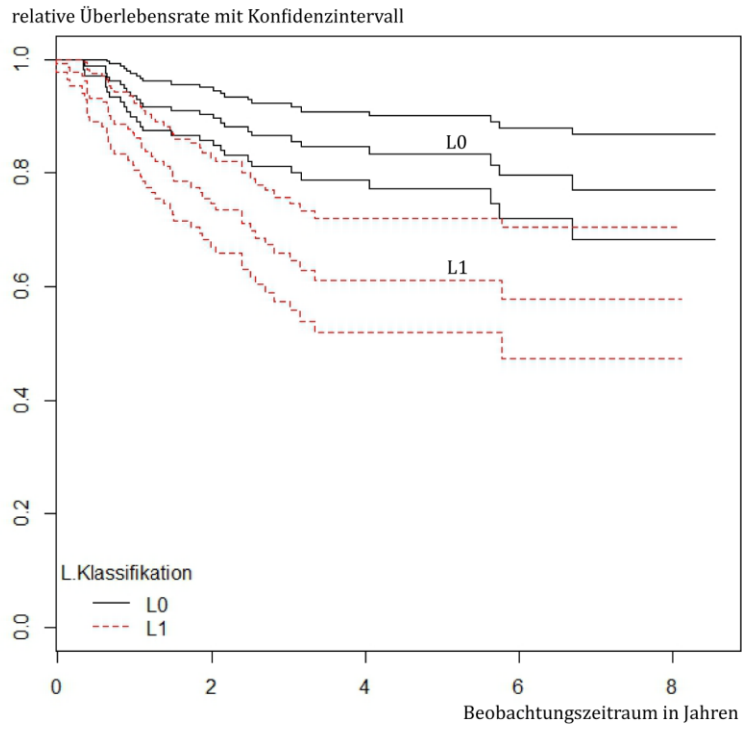
Wie Tabelle 12 zeigt, hatte die pN-Kategorie für alle Tumorlokalisationen eine statistisch signifikante prognostische Aussagekraft.

## 4 Ergebnisse

### 4.2.4 Relatives 5-Jahresüberleben nach L-Klassifikation

---

#### Mundhöhle



**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, L-Klassifikation**



## 4 Ergebnisse

### Hypopharynx

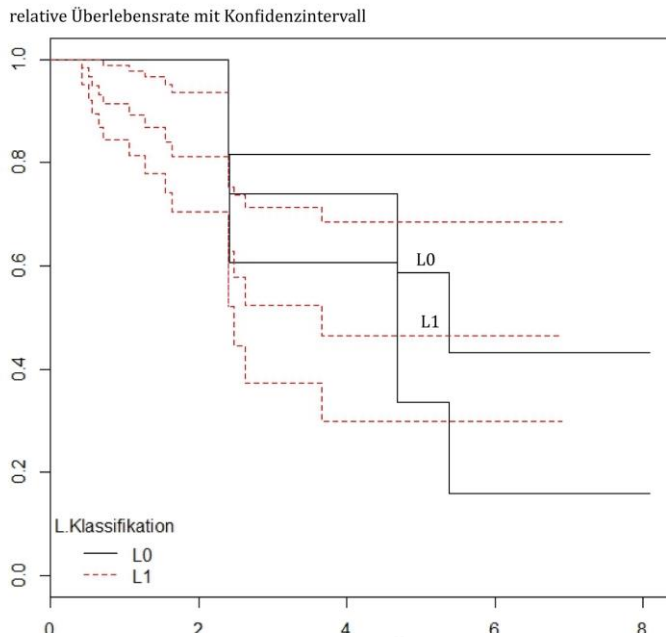


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, L-Klassifikation

### Larynx

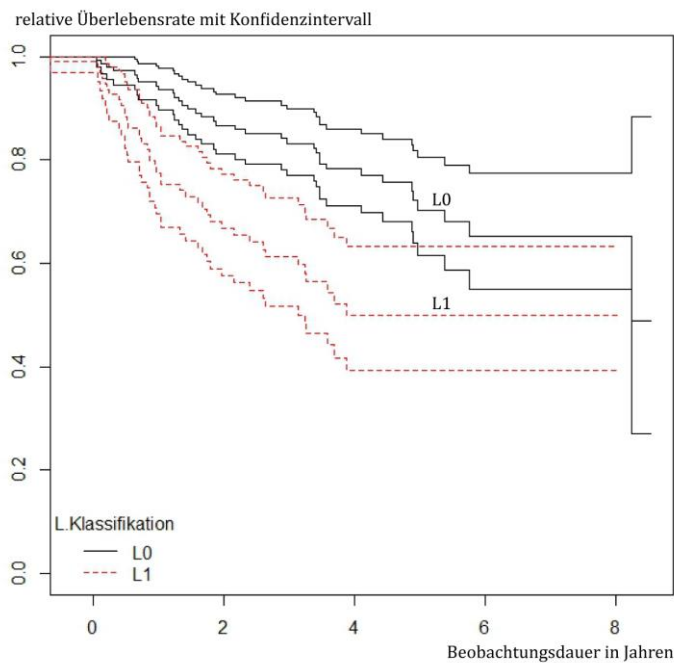


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, L-Klassifikation

## 4 Ergebnisse

### Alle Lokalisationen

Tabelle 13: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit aller Lokalisationen, L-Klassifikation

<b>Lokalisation</b>	<b>L-Klassifikation</b>	<b>5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (gerundet)</b>
<b>Mundhöhle</b>	L0	83%
	L1	58%
	p=0,008	
<b>Hypopharynx</b>	L0	61%
	L1	49%
	p=0,016	
<b>Larynx</b>	L0	70%
	L1	50%
	p=0,012	

Tabelle 13 zeigt, dass für alle Lokalisationen die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer Lymphgefäßinfiltration statistisch signifikant sank.

4 Ergebnisse

4.2.5 Relatives 5-Jahresüberleben nach V-Klassifikation

Mundhöhle

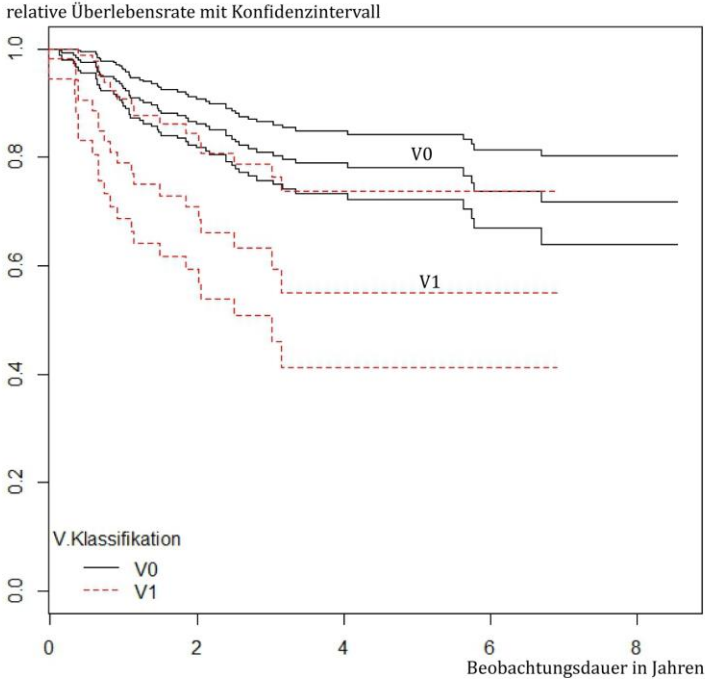


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, V-Klassifikation

## 4 Ergebnisse

### Hypopharynx

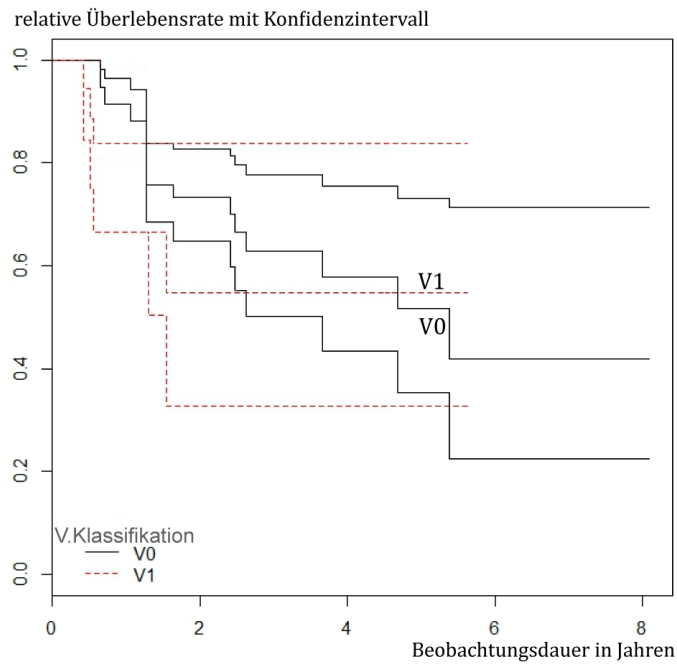


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, V-Klassifikation

### Larynx

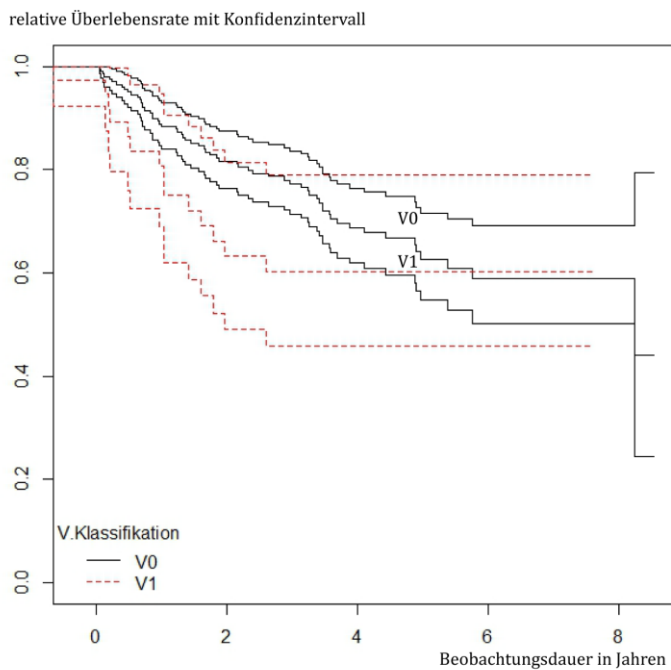


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, V-Klassifikation

## 4 Ergebnisse

### Alle Lokalisationen

Tabelle 14: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit aller Lokalisationen, V-Klassifikation

Lokalisation	V-Klassifikation	5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (gerundet)
Mundhöhle	V0	77%
	V1	54%
	p=0,034	
Hypopharynx	V0	52%
	V1	57%
	p=0,108	
Larynx	V0	63%
	V1	60%
	p=0,089	

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich ist, stellte die Infiltration von Venen nur für die Patienten mit Mundhöhlenkarzinom einen statistisch signifikanten prognostischen Faktor dar.

4 Ergebnisse

4.2.6 Relatives 5-Jahresüberleben nach Pn-Klassifikation

Mundhöhle

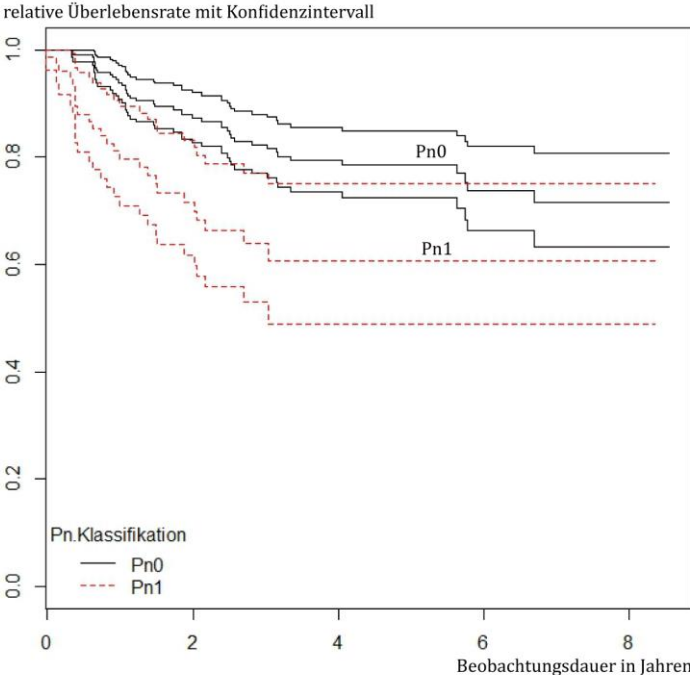


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, Pn-Klassifikation

## 4 Ergebnisse

### Hypopharynx

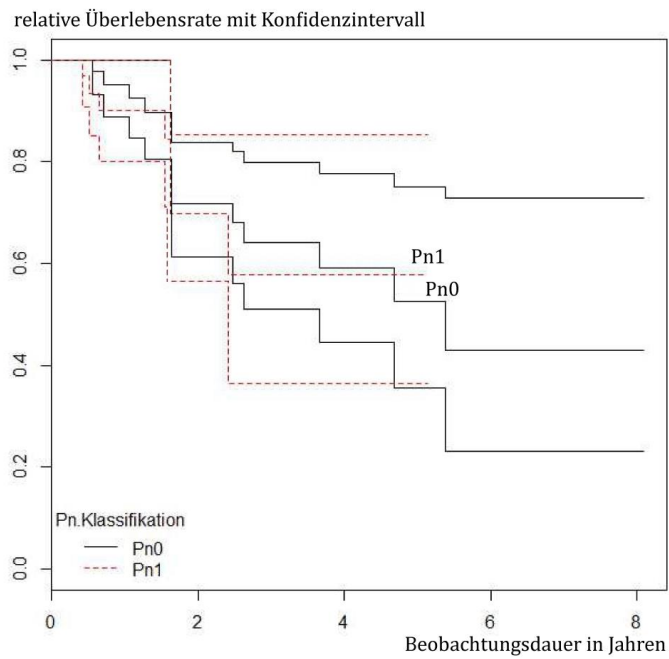


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, Pn-Klassifikation

### Larynx

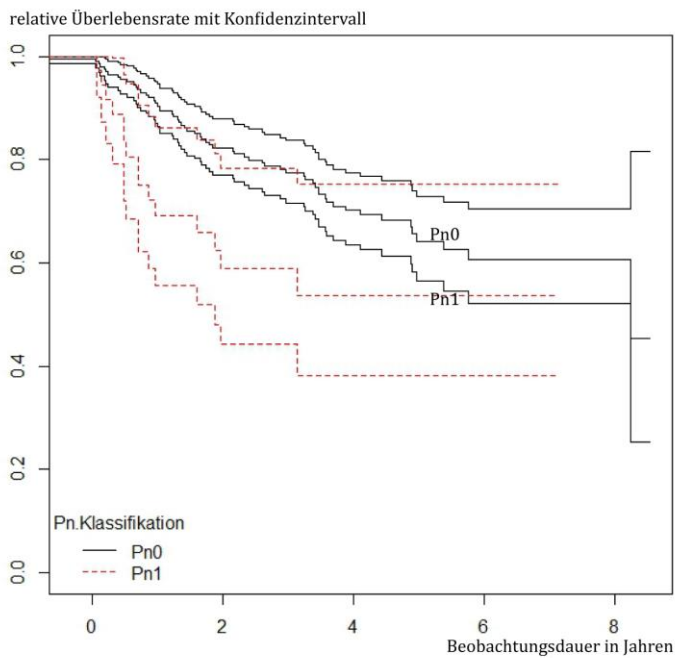


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, Pn-Klassifikation

## 4 Ergebnisse

### Alle Lokalisationen

Tabelle 15: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit aller Lokalisationen, Pn-Klassifikation

Lokalisation	Pn-Klassifikation	5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (gerundet)
Mundhöhle	Pn0	77%
	Pn1	60%
	p=0,016	
Hypopharynx	Pn0	50%
	Pn1	56%
	p=0,140	
Larynx	Pn0	64%
	Pn1	53%
	p=0,042	

Die Infiltration von Perineuralscheiden stellte nur für die Patienten mit Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinomen einen statistisch signifikanten Prognosefaktor dar (siehe Tabelle 15).



### **5. Diskussion**

Malignome der Kopf-Hals-Region stellen circa fünf Prozent aller diagnostizierten Malignome in der Bundesrepublik Deutschland . 90% dieser Malignome sind Plattenepithelkarzinome [Mast et al. 2009].

In der vorliegenden Arbeit wurden 608 Patienten des Tumorzentrums Leipzig über einen Zeitraum von acht Jahren (2005-2012) retrospektiv untersucht, wobei der Einfluss von TNM-Parametern und der L-, V- und Pn-Klassifikation betrachtet wurde. Besonders über die Verteilung dieser Klassifikationen und ihren prognostischen Wert gab es bisher wenige Veröffentlichungen. Zudem wurde besonders der Prognoseunterschied zwischen Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinomen und Larynxkarzinomen in Bezug auf die genannten Parameter untersucht.

### **5.1 Patienten**

#### **5.1.1 Alter**

Die Unterschiede des Diagnosealters bezogen auf die Lokalisation waren statistisch nicht signifikant. Daten des Tumorzentrum München waren sehr ähnlich (siehe Tabelle 16). Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe aller Lokalisationen zum Diagnosezeitpunkt wurde mit 60,0 Jahren statt den hier ermittelten 60,9 Jahren angegeben, während die Mundhöhlenkarzinome im gleichen Alter, nämlich durchschnittlich mit 58,8 Jahren, die Hypopharynxkarzinome mit 58 Jahren statt den hier ermittelten 60,6 Jahren und die Larynxkarzinome mit 62,2 Jahren statt den hier ermittelten 63,8 Jahren festgestellt wurden [Mast et al. 2009, Lang et al. 2002].

Für die Gesamtbevölkerung in Deutschland ließen sich dem Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Lokalisationen Mundhöhle und Rachen zusammen (hier wird leider nicht unterteilt in Mundhöhle und Hypopharynx), 64 Jahre als mittleres Erkrankungsalter und für die Lokalisation Larynx 65 Jahre entnehmen.

## 5 Diskussion

Auf die Gesamtbevölkerung bezogen, lag das durchschnittliche Erkrankungsalter also etwas höher [Kaatsch et al. 2015].

Für die Bevölkerung des Bundeslands Bayern fanden sich für die Jahre 2011 und 2012 Erkrankungsalter von 63 Jahren für Mundhöhle und Rachenraum, hier erfolgte keine Untergruppierung, und 66 Jahren für die Tumorlokalisation Larynx [Meyer et al. 2014].

Werte aus den USA mit 62 Jahren für die Lokalisationen Mundhöhle und Rachen, sowie 65 Jahren für die Lokalisation Larynx zeigten eine ähnliche Tendenz [Cancer.Net Editorial Board 2012], siehe Tabelle 16.

Zusammenfassend ergab der Literaturvergleich ähnliche Werte in Bezug auf das Diagnosealter, lediglich im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung lagen sie im untersuchten Kollektiv etwas niedriger.

**Tabelle 16: Patienten-Alter**

Patienten-Alter nach Lokalisationen im Vergleich (in Jahren)					
	Vorliegende Arbeit	Mast et al. 2009, Lang et al. 2002	Kaatsch et al. 2015	Meyer et al. 2014	Cancer.N et 2012
Gesamt	60,9	60,0	--	--	--
Mundhöhle	58,8	58,8	64	63	62
Hypopharynx	60,6	58,0	64		
Larynx	63,8	62,2	65	66	65

## 5 Diskussion

### 5.1.2 Geschlecht

Von den insgesamt 608 Patienten der gesamten Untersuchungsgruppe waren 85,9% Männer und 14,1% Frauen (6:1).

Die Unterschiede in der Überlebensrate der Tumorlokalisationen bezogen auf das Geschlecht waren statistisch hochsignifikant.

Die Daten des Tumorzentrums München ergaben getrennt nach den Lokalisationen einen Anteil von 79% Männern und 21% Frauen bei den Mundhöhlenkarzinomen, was sehr nah an dem hier festgestellten Verhältnis von 79,8% Männer zu 20,2% Frauen lag. Auch die Werte der Lokalisation Hypopharynx waren mit 89% statt hier 88,5% Männer und 11% statt hier 11,5% Frauen ähnlich. Lediglich sehr geringe Unterschiede zeigten sich mit 91% statt hier 92,4% Männern und 9% statt hier 7,6% Frauen für Larynxkarzinome [Lang et al. 2002]. Die Geschlechterverteilung der Gesamtbevölkerung lag bei den Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinomen bei 71,8% Männern und 28,2% Frauen. Für die Larynxkarzinome ergaben sich 86,4% Männeranteil und 13,6% Frauen [Kaatsch et al. 2015].

Auch in vergleichbaren Erfassungen der bayerischen Bevölkerung und der US-amerikanischen Bevölkerung lag der Männeranteil bei den Mundhöhlen- und Rachentumoren deutlich unter denen der vorliegenden Arbeit, jedoch sehr nahe an den Daten der deutschen Gesamtbevölkerung, während der Männeranteil bei den Patienten mit Larynxkarzinom nahezu übereinstimmte [Meyer et al. 2014; Kaatsch et al. 2015; Cancer.Net 2012; Jemal et al. 2002] (siehe Tabelle 17).

Das für alle untersuchten Lokalisationen geltende, deutlich höhere Risiko für Männer, an Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region zu erkranken, lag nach einhelliger Meinung an den unter Männern weiter verbreiteten Risikofaktoren Tabak- und Alkoholkonsum, vor allem deren Kombination [Mast et al. 2009; Kaatsch et al. 2015; Wittekind et al. 2001].

**Tabelle 17: Patienten-Geschlecht**

Geschlechterverteilung nach Lokalisation in Prozent						
	Vorliegende Arbeit		Lang et al. 2002		Kaatsch et al. 2015	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Gesamt	85,9	14,1	--	--	--	--
Mundhöhle	79,8	20,2	79	21	71,8	28,2
Hypopharynx	88,5	11,5	89	11		
Larynx	92,4	7,6	91	9	84,4	13,6
	Jemal et al. 2002		Meyer et al. 2014		Cancer.Net 2012	
Mundhöhle	65,0	35,0	72,0	28,0	72,0	28,0
Hypopharynx						
Larynx	77,5	22,5	90,3	9,7	79,2	20,8

### 5.1.3 Tumorlokalisationen

Von 608 untersuchten Patienten entfielen 293 (48,2%) auf die Lokalisation Mundhöhle, 78 (12,8%) auf die Lokalisation Hypopharynx und 237 (39,0%) auf die Lokalisation im Larynx.

Verglichen mit den Werten des Münchener Patientengutes fiel auch hier die große Ähnlichkeit der Verteilung auf (siehe Tabelle 18), wobei hier aber noch andere, als die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Regionen in die Gesamtfallzahl von 5387 eingeflossen sind. Die leichten Abweichungen nach unten entstanden durch die Betrachtung auch anderer Lokalisationen, die jedoch insgesamt nur 12,6% der Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region ausmachten, weshalb die Vergleichbarkeit durchaus gegeben blieb [Mast et al. 2009].

## 5 Diskussion

Auch frühere Erhebungen im Saarland [Wittekind et al. 2001] und eine frühere Studie im Münchner Raum glichen den vorgenannten [Lang et al. 2002]. Wie man deutlich sieht, stellten die in der vorliegenden Studie untersuchten Lokalisationen einen Großteil der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches.

Wie in Tabelle 18 ersichtlich, ähnelten auch die Ergebnisse von Jemal et al. 2002, Meyer et al. 2014 und Dansky et al. 2012 der Verteilung in der vorliegenden Arbeit. Größere Abweichungen zeigten die Erhebungen im amerikanischen Raum von Cancer.Net 2012 und von Carvalho et al. 2005. Hier sei jedoch erwähnt, dass es sich dabei um sehr große epidemiologische Erhebungen handelte, deren Einschlusskriterien nicht so streng waren, wie in der vorliegenden Arbeit und vergleichbaren Studien.

Der bevorzugte Befall von Zunge und Mundboden wurde auch beim Münchner Patientenkollektiv beobachtet [Mast et al. 2009].

Bei den insgesamt 78 Patienten mit Hypopharynxkarzinom fand man bei 64,1% einen Befall des Recessus piriformis mit dem ICD-Code C12 und bei 35,9% einen Befall des übrigen Hypopharynx (ICD-Code C13). Auch diese Tendenz bestätigten die Ergebnisse des Tumorzentrums München [Mast et al. 2009].

Der von uns gesehene Befall der oberen Larynxregionen (C32.0, C32.1) deckte sich mit den Ergebnissen des Tumorzentrums München [Mast et al. 2009].

## 5 Diskussion

**Tabelle 18: Tumorlokalisation**

Aufteilung auf die Tumorlokalisationen in Prozent				
	Vorliegende Arbeit	Mast et al. 2009	Lang et al. 2002	Wittekind et al. 2001
Mundhöhle	48,2	43,6	46	38,5
Hypopharynx	12,8	17,7	14	20,7
Larynx	39,0	26,1	27	27,7
	Jemal et al. 2002	Meyer et al. 2014	Cancer.Net 2012	Carvalho et al. 2005
Mundhöhle	53,7	51,4	70,2	41,3
Hypopharynx	22,8	19,1	9,5	11,1
Larynx	23,5	29,8	20,3	47,6
	Dansky et al. 2012			
Mundhöhle	46,7			
Hypopharynx	8,4			
Larynx	44,9			

### 5.1.4 TNM-Parameter

#### 5.1.4.1 pT-Kategorie Lokalisation Mundhöhle

Aus Tabelle 19 geht hervor, dass die dem Untersuchungszeitraum ungefähr entsprechenden Daten des Münchner Tumorzentrums sehr ähnliche Ergebnisse zeigten [Mast et al. 2009]. Und auch in einer früheren Erhebung von Patienten des Münchner Einzugsgebietes fanden sich ähnliche Verteilungen in den diagnostizierten pT-Kategorien [Lang et al. 2002].

Für die Gesamtbevölkerung erwähnten Kaatsch et al. 2015 lediglich, dass bei den Männern ca. 25% und bei den Frauen ca. 33% der Mundhöhlen- und Rachenkarzinome in der Kategorie T1 diagnostiziert wurden.

Auch Studien des US-amerikanischen Raums beschrieben sehr ähnliche Verteilungen, wobei hier jeweils nur in T1/2 und T3/4 unterschieden wurde [Carvalho et al. 2005, Cancer.Net 2012].

Insgesamt ließ sich also feststellen, dass Plattenepithelkarzinome der Lokalisation Mundhöhle größtenteils in frühen Erkrankungsphasen diagnostiziert wurden, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die relativ gut einsehbare Lokalisation, sowie Frühsymptome zurückzuführen war.

#### 5.1.4.2 pT-Kategorie Lokalisation Hypopharynx

Wie in Tabelle 19 zu sehen ist, lieferte der Literaturvergleich auch bei den Hypopharynxkarzinomen ähnliche Verteilungswerte der pT-Kategorien. Bei Mast et al. 2009 war die Ähnlichkeit zur untersuchten Leipziger Patientengruppe deutlich, wobei diese jedoch im Gegensatz zu den Literaturdaten einen vergleichsweise hohen Anteil von Patienten mit Kategorie pT2 aufwies. Der Trend zur verspäteten Diagnosestellung bei Hypopharynxkarzinomen war hier also schwächer ausgeprägt.

Studien der amerikanischen Gesamtbevölkerung [Cancer.Net 2012; Carvalho et al. 2005], lieferten hier eine Verteilung, die den Werten der vorliegenden Arbeit

## 5 Diskussion

nahekam, da auch hier ein höherer Anteil an Patienten eine niedrigere pT-Kategorie aufwies.

Für die deutsche Gesamtbevölkerung waren keine Daten der Einzellokalisierung Hypopharynx auffindbar. Jedoch zeigten frühere Werte aus dem Münchener Raum ebenfalls eine Tendenz, dass Karzinome des Hypopharynx bei Diagnosestellung schon eine deutliche Progredienz im Vergleich zu Karzinomen der Mundhöhle aufwiesen. Dies dürfte wahrscheinlich darauf zurückzuführen sein, dass die Beschwerden bei Hypopharynxkarzinomen erst spät auftraten [Lang et al. 2002].

### **5.1.4.3 pT-Kategorie Lokalisation Larynx**

In Tabelle 19 sieht man deutlich, dass der Literaturvergleich auch hier eine Ähnlichkeit zu den Verteilungen der vorliegenden Arbeit ergab.

Bei dem Münchner Patientengut unterschieden sich die Werte dahingehend, dass die Diagnosestellung meist in noch früherem Verlauf erfolgte. Der Gesamtanteil der Kategorien T3 und T4a+b lag hier bei 39,7% [Mast et al. 2009].

Für die deutsche Gesamtbevölkerung war lediglich der Anteil der als T1 eingestuft Tumoren angegeben und lag bei 40% [Kaatsch et al. 2015].

Frühere Werte der Münchener Region lagen bei 39% T1, 20% T2, 21% T3 und 20% T4, wobei hier wieder nicht zwischen Kategorie T4a und b unterschieden wurde [Lang et al. 2002].

In Untersuchungen der US-amerikanischen Bevölkerung wurde die Verteilung mit 76% T1/2 [Cancer.Net 2012], bzw. 62% T1/2 [Carvalho et al. 2005] angegeben, die Mehrzahl der Larynxkarzinome wurde also auch hier in frühen Krankheitsstadien mit niedriger T-Kategorie diagnostiziert.

Im Gegensatz zu den untersuchten Patienten des Tumorzentrums Leipzig, lag der Trend bei anderen Autoren bei den Larynxkarzinomen deutlich bei einer frühen Diagnosestellung. Dies wird häufig auf ein frühes Auftreten von Beschwerden bei



## 5 Diskussion

Larynxkarzinomen, z.B. Heiserkeit, Schwellungen, Fremdkörpergefühl etc. zurückgeführt [Lang et al. 2002]. Dieser Unterschied zur hier untersuchten Patientengruppe ließ sich mit großer Wahrscheinlichkeit durch statistische Phänomene erklären. So war die untersuchte Gruppe in der vorliegenden Arbeit deutlich kleiner als in den anderen genannten Studien, wodurch sich geringe Unterschiede in der Stichprobe viel stärker auf das Gesamtergebnis auswirkten, als bei sehr großen Stichproben.

**Tabelle 19: pT-Kategorie alle Lokalisationen**

Aufteilung pT-Kategorie Mundhöhle in Prozent						
	Vorliegende Arbeit	Mast et al. 2009	Lang et al. 2002	Kaatsch et al. 2015	Cancer.Net 2012	Carvalho et al. 2005
pT1	33,1	30,8	35	29	83	72
pT2	29,7	30,7	34	--		
pT3	12,9	37,2	12,5	--	17	28
pT4a	23,2		18,5	--		
pT4b	0,7%		--	--		
Aufteilung pT-Kategorie Hypopharynx in Prozent						
	Vorliegende Arbeit	Mast et al. 2009	Lang et al. 2002	Kaatsch et al. 2015	Cancer.Net 2012	Carvalho et al. 2005
pT1	10,3	8,2	15	--	37	56
pT2	37,2	18,6	25	--		
pT3	29,5	72,6	18	--	63	44
pT4a	23		42	--		
pT4b	0		--	--		
Aufteilung pT-Kategorie Larynx in Prozent						
	Vorliegende Arbeit	Mast et al. 2009	Lang et al. 2002	Kaatsch et al. 2015	Cancer.Net 2012	Carvalho et al. 2005
pT1	36,3	37,6	39	40	76	62
pT2	25,7	21,4	20	--		
pT3	21,1	39,7	21	--	24	38
pT4a	16,5		20	--		
pT4b	0,4		--	--		

## 5 Diskussion

### **5.1.4.4 pN-Kategorie Lokalisation Mundhöhle**

Die 293 Patienten der vorliegenden Arbeit teilten sich auf in 59,7% der Kategorie pN0, 11,4% der Kategorie pN1, 2,4% der Kategorie pN2a, 14,1% der Kategorie pN2b, 11,4% der Kategorie pN2c und 1% der Kategorie pN3. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Autoren sei hier noch die Unterteilung in pN0 59,7% und pN1-3 40,3% (alle Patienten bei denen Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden) aufgeführt, da in anderen Studien nicht speziell in die Unterkategorien unterteilt wurde, siehe Tabelle 20.

Die Daten des Tumorregisters München ergaben bei den Karzinomen der Lokalisation Mundhöhle einen Anteil von 50,7% pN0-Patienten, während 49,3% Metastasen aufwiesen [Mast et al. 2009]. Es bestehen gewisse Abweichungen, wobei zu bedenken ist, dass die Untersuchung des Tumorregisters München über einen längeren Zeitraum gelaufen ist und die Stichprobe dementsprechend größer war. Eine frühere Erhebung im Raum München kam auf einen Anteil von 62% pN0 und 38% pN1-3 [Lang et al. 2002]. Diese Werte waren den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sehr ähnlich. Daten aus dem gesamt-bayerischen Raum wichen hier mit nur 39% pN0-Patienten nach unten ab, wobei man hier erwähnen muss, dass nicht zwischen den Lokalisationen Mundhöhle und Rachen unterschieden wurde und daher die Vergleichbarkeit zur vorliegenden Arbeit eingeschränkt war [Meyer et al. 2014].

Eine Studie aus dem US-amerikanischen Raum wies mit 58,5% pN0-Patienten fast die gleiche Aufteilung wie unsere Gruppe auf [Carvalho et al. 2005], während eine Arbeit aus dem indischen Raum lediglich 45,9% der Patienten als pN0 einstufte, was auf eine schlechtere medizinische Versorgung der indischen Bevölkerung und schlechteres Gesundheitsbewusstsein zurückzuführen gewesen sein dürfte [Yeole et al. 2000].

## 5 Diskussion

### **5.1.4.5 pN-Kategorie Lokalisation Hypopharynx**

Hier fiel auf, dass mit 75,6% als pN1-3 eingestuften Patienten der Anteil an Patienten mit regionärer Metastasierung der Lymphknoten deutlich höher ausfiel, als bei den Mundhöhlenkarzinomen. Es bestand ein Zusammenhang zwischen der ebenso erhöhten pT-Kategorie der Hypopharynxkarzinome mit der erhöhten Rate der Metastasierung. Die Verteilung der Arbeit von Mast et al. 2009 mit 19,7% pN0-Patienten und Lang et al. 2002 mit 19% pN0-Patienten weichen leicht von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nach unten ab.

Leicht nach oben abweichende Werte lieferten Untersuchungen aus dem indischen Raum mit 27,6% pN0-Patienten [Yeole et al. 2000] und über die Gesamtbevölkerung der USA mit 29,9% pN0-Patienten [Carvalho et al. 2005].

Im Literaturvergleich erfolgte die Diagnose bei den hier untersuchten Patienten damit etwas früher, als bei den anderen Autoren deutscher Erhebungen, die im Gegensatz dazu einen leicht erhöhten Anteil von Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen auswiesen, während die Werte internationaler Arbeiten denen der vorliegenden Arbeit näher kamen.

### **5.1.4.6 pN-Kategorie Lokalisation Larynx**

Wie aus Tabelle 20 ersichtlich, ergab sich in der vorliegenden Arbeit ein Anteil von 73,4% ohne und 26,6% mit regionären Lymphknotenmetastasen, es zeigte sich hier eine sogar im Vergleich zur Mundhöhle geringere Metastasierungsrate, die einerseits auf eine frühere Diagnosestellung durch früh auftretende Beschwerden (Heiserkeit, Fremdkörpergefühl etc.) zurückzuführen gewesen sein dürfte, andererseits aber auch mit der Anatomie der Larynx-Region zusammengehängt haben könnte, die durch eine im Vergleich zur Mundhöhle geringere Versorgung mit Lymphgefäßen gekennzeichnet ist [Wittekind et al. 2001]. Sehr ähnliche Werte fanden sich in der Literatur bei [Mast et al. 2009] mit 70,7% pN0 Patienten, also 29,3% mit Lymphknotenmetastasen, sowie bei [Lang et al. 2002] mit 73% als pN0 und 27% als pN1-3 eingestuften Patienten und 74% pN0 und 26% pN1-3 Patienten [Remmert et

## 5 Diskussion

al. 2001]. Meyer et al. 2014 wichen mit ihrem Ergebnis von 59% pN0-Patienten und 41% pN1-3-Patienten davon ab, hier waren also mehr Patienten von regionären Lymphknotenmetastasen betroffen, während Daten aus dem indischen und amerikanischen Raum denen der vorliegenden Arbeit nahekommen (siehe Tabelle 31) [Yeole et al. 2000; Carvalho et al. 2005].

**Tabelle 20: pN-Kategorie alle Lokalisationen**

Aufteilung pN-Kategorie Mundhöhle in Prozent						
	Vorliegende Arbeit	Mast et al. 2009	Lang et al. 2002	Yeole et al. 2000	Meyer et al. 2014	Carvalho et al. 2005
pN0	59,7	50,7	62	45,9	39	58,5
pN1-3	40,3	49,3	38	54,1	61	41,5
Aufteilung pN-Kategorie Hypopharynx in Prozent						
	Vorliegende Arbeit	Mast et al. 2009	Lang et al. 2002	Yeole et al. 2000	Meyer et al. 2014	Carvalho et al. 2005
pN0	24,4	19,7	19	27,6	--	29,9
pN1-3	75,6	80,3	81	72,4	--	70,1
Aufteilung pN-Kategorie Larynx in Prozent						
	Vorliegende Arbeit	Mast et al. 2009	Lang et al. 2002	Yeole et al. 2000	Meyer et al. 2014	Carvalho et al. 2005
pN0	73,4	70,7	73	75,7	59	67,2
pN1-3	26,6	29,3	27	24,3	41	32,8

### **5.1.5 Fakultative Deskriptoren**

#### **5.1.5.1 L-Klassifikation Lokalisation Mundhöhle**

Die Invasion von Lymphgefäßen wurde bei 159 von 293 (45,5% L1) Patienten festgestellt, während 133 (54,5%) als L0 eingestuft wurden. Dieses Ergebnis korrelierte mit den niedrigeren pT- und pN-Kategorien der Karzinome der Lokalisation Mundhöhle und könnte auf den bereits erwähnten, früheren Diagnosezeitpunkt zurückzuführen gewesen sein [Lang et al. 2002].

#### **5.1.5.2 L-Klassifikation Lokalisation Hypopharynx**

17 (21,8% L0) der 78 Patienten mit Hypopharynxkarzinom wiesen keine Infiltration von Lymphgefäßen auf. Der hohe Patientenanteil mit bereits erfolgter Infiltration der Lymphgefäße korrelierte mit den hohen pT- und pN-Kategorien der Lokalisation Hypopharynx, bedingt durch späteres Eintreten von Symptomen und damit einhergehender späterer Diagnosestellung [Lang et al. 2002].

#### **5.1.5.3 L-Klassifikation Lokalisation Larynx**

Der Anteil von Patienten mit Lymphgefäßinvasion war hier 40,1% und entsprach ungefähr den Werten der Lokalisation Mundhöhle. Der als L1 eingruppierte Patientenanteil war auch hier entsprechend den Werten der pT- und pN-Kategorie deutlich geringer als bei der Lokalisation Hypopharynx könnte unter anderem auf die schlechtere Versorgung des Larynx mit Lymphgefäßen zurückzuführen sein [Wittekind et al. 2001].

#### **5.1.5.4 V-Klassifikation Mundhöhle**

81,9% der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom wiesen keine Infiltration von Venen auf (V0).

## 5 Diskussion

### **5.1.5.5 V-Klassifikation Hypopharynx**

74,4% der Patienten wurden als V0 klassifiziert. Wie bei der L-Klassifikation wiesen die Patienten mit Hypopharynxkarzinom die geringste relative Überlebensrate auf.

### **5.1.5.6 V-Klassifikation Larynx**

84,4% der Patienten zeigten keine Infiltration venöser Gefäße. Unter den untersuchten Tumorlokalisationen wiesen damit die Patienten mit Larynxkarzinom die geringsten Werte für die V-Klassifikation auf. Hier schien sich die abweichende Anatomie des Larynx widerzuspiegeln [Wittekind et al. 2001].

### **5.1.5.7 Pn-Klassifikation Mundhöhle**

74,2% der Patienten zeigten keine Anzeichen der Infiltration von Perineuralscheiden.

### **5.1.5.8 Pn-Klassifikation Hypopharynx**

Mit 59% Patienten Pn0 hatten die Patienten mit Hypopharynxkarzinom wie auch schon bei den Ergebnissen der L- und V-Klassifikation die höchste Rate an perineuraler Infiltration.

### **5.1.5.9 Pn-Klassifikation Larynx**

Die Patienten mit Larynxkarzinom wiesen mit 84,8% Pn0-Anteil auch hier den höchsten Wert aller Lokalisationen auf.

Wie auch schon bei der L- und V-Klassifikation zeigten in der Pn-Klassifikation die Patienten mit Tumorlokalisation Hypopharynx die schlechtesten Werte, was auf den späteren Feststellungszeitpunkt der Tumorerkrankung aufgrund erst spät

## 5 Diskussion

wahrgenommener Beschwerden zurückzuführen gewesen sein könnte [Lang et al. 2002].

Die Korrelation der Werte der L-, V- und Pn-Klassifikation zu den Werten der pT- und pN-Kategorie wiesen auf die prognostische Bedeutung dieser Parameter hin. Leider konnten zum Zeitpunkt dieser Studie keine Veröffentlichungen anderer Autoren über die Häufigkeitsverteilung der L-, V- und Pn-Klassifikation in Patientenkollektiven gefunden werden, es wären weitere Untersuchungen sinnvoll, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit besser einschätzen zu können.

### **5.2 Prognose nach Lokalisation**

Zur Vereinfachung und besseren Vergleichbarkeit erfolgte die Angabe der Fünf-Jahres-Überlebensrate als relativer Anteil der Überlebenden vom Gesamtkollektiv nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren in Prozent. Es handelte sich um das relative Überleben, wobei andersartige Todesursachen, die nicht vom Tumor ausgingen, eliminiert wurden. Die Berechnung beruhte auf den Angaben des Tumorzentrums Leipzig zur Todesursache.

#### **5.2.1 Prognose Mundhöhle ICD-C02-C06**

Die Fünf-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der untersuchten 293 Patienten mit der Tumorlokalisierung im Bereich der Mundhöhle lag bei 73%. Dieser Wert wich von dem anderer Studien ab, so gaben [Lang et al. 2002] für Mundhöhlenkarzinome ein relatives Fünf-Jahres-Überleben von nur 49% an, sowie nur 38% für Patienten aus den USA. Das Tumorregister München ermittelte für Patienten mit Mundhöhlenkarzinom aus dem Zeitraum 1988-2015 der oben angegebenen Lokalisationen 54% für fünf Jahre [Tumorregister München 2017-a]. Andere amerikanische Studien nannten hier 64% bzw. 53,2% [Cancer.NET 2012, Carvalho et al. 2005]. Eine Untersuchung in Indien kam auf 45,1% [Yeole et al. 2000] Diese starken Abweichungen gegenüber anderen Autoren waren höchstwahrscheinlich auf statistische Phänomene zurückzuführen. So war die Stichprobe der hier untersuchten Patienten sehr viel kleiner, als bei den angegebenen Studien, wodurch



## 5 Diskussion

sich unterschiedliche Überlebenszeiten stärker auswirkten. Es ist auch nicht ausgeschlossen, dass prognosebegünstigende Faktoren, wie HPV-induzierte Malignome in der untersuchten Patientengruppe in erhöhtem Ausmaß vorlagen. Diese Information war nicht Gegenstand der vorliegenden Studie und der HPV-Status der zugrundeliegenden Patienten war nicht bekannt. Zudem flossen in die hier angewandte Methodik der Kaplan-Meier-Analysen für das relative Überleben die Angaben zur Todesursache und zum Todesdatum mit ein. Die Richtigkeit der Todesursache, vor allem die Zuordnung, ob der Tod tumorbedingt oder unabhängig davon eingetreten ist, war hier äußerst wichtig, jedoch im Nachhinein nicht zu beeinflussen, sofern die Angaben dem Tumorzentrum Leipzig unvollständig oder falsch übermittelt wurden. Zudem war bei den anderen Studien die Beobachtungszeit erheblich länger, was die statistische Berechnung genauer macht. Eine andere Erklärung für die höhere Überlebensrate der hier untersuchten Gruppe könnte auch eine höhere Therapiequalität gewesen sein.

### **5.2.2 Prognose Hypopharynx ICD-C12-C13**

Bei der Lokalisation Hypopharynx betrug die Wahrscheinlichkeit, nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren zu überleben nur 54%, siehe Tabelle 21. Man erkennt die deutlich schlechtere Überlebensrate gegenüber der Lokalisation Mundhöhle, jedoch lag auch dieser Wert deutlich höher als bei anderen Autoren.

Deren Angaben reichen von 22 bis 33%. [Lang et al. 2002; Tumorregister München 2017-a; Cancer.Net 2012; Carvalho et al. 2005; Yeole et al. 2000]. Die Abweichungen dürften auf den in Punkt 5.2.1 genannten Gründen beruhen.

### **5.2.3 Prognose Larynx ICD-C32.0-C32.2, C10.1**

Für die Patienten mit Larynxkarzinom galt eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 62% nach fünf Jahren, siehe Tabelle 21. Andere Autoren nennen Werte von 61,2 bis 67% [Lang et al. 2002; Tumorregister München 2017-b; Cancer.Net 2012; Carvalho

## 5 Diskussion

et al. 2005]. Eine indische Studie kam hier auf nur 41,2% [Yeole et al. 2000], wobei hier die schlechtere medizinische Versorgung und ein geringeres Gesundheitsbewusstsein die Hauptgründe gewesen sein dürften. Wie man sieht, ergab der Literaturvergleich insgesamt sehr ähnliche Werte zur vorliegenden Studie.

### 5.2.4 Prognostische Bedeutung Tumorlokalisation

Die unterschiedliche Prognose in Bezug auf die Lokalisation war statistisch signifikant ( $p=0,036$ ) und auch der Literaturvergleich zeigte, dass allein schon der Ort des Primärtumors ein unabhängiger Prognosefaktor zu sein schien [Cojocariu et al. 2009; Hussey et al. 1991], was vermutlich mit den schon besprochenen anatomischen Unterschieden der Lokalisationen und den damit verbundenen Faktoren, wie Tumorprogredienz und Diagnosezeitpunkt zusammenhing. Am besten schnitten hier die Patienten mit Larynxkarzinom ab, während die Patienten mit Hypopharynxkarzinom die schlechteste Prognose aufwiesen.

**Tabelle 21: Prognose nach Lokalisation**

Relatives 5-Jahresüberleben nach Lokalisation in Prozent						
	Vorliegende Arbeit	Lang et al. 2002	Tumorregister München 2017	Cancer.Net 2012	Carvalho et al. 2005	Yeole et al. 2000
Mundhöhle	73	29	30	64	53,2	45,1
Hypopharynx	54	29	30	33	28,3	29,1
Larynx	62	64	67	61	65,2	41,2

Tabelle 21 zeigt nicht unerhebliche Unterschiede im relativen Fünf-Jahres-Überleben der Patienten der vorliegenden Arbeit zu den Studien. Gründe hierfür könnten unterschiedliche Einschlusskriterien gewesen sein, außerdem der Zugang der regional sehr unterschiedlichen Patientenkollektive zu medizinischer Versorgung, was natürlich Einfluss auf das Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt hatte.

### 5.3 Prognose nach pT-Kategorie

#### 5.3.1 Prognose nach pT-Kategorie Mundhöhle

Der deutliche Prognoseunterschied war vor allem in der Unterscheidung der Gruppen pT1+pT2 und pT3+pT4 statistisch signifikant ( $p < 0,005$ ) und unterstrich die prognostische Bedeutung der pT-Kategorie des Tumors, die auch in der Literatur unstrittig gesehen wurde. Siehe Tabelle 22.

So lagen die Werte einer früheren Erhebung im Münchener Raum bei ca. 78% für die Patienten mit pT1-Befund, 60% bei pT2-Befund, 47 % bei pT3-Befund und 40% bei pT4-Befund [Lang et al. 2002].

Aktuellere Daten des Tumorregisters München gaben für pT1 Befunde der Lokalisation Mundhöhle 79%, für pT2 kategorisierte Patienten 57% und für pT3+4 32% an, wobei hier nicht in die Untergruppen pT3, pT4a und pT4b unterschieden wurde [Tumorregister München 2017-c]. Eine amerikanische Studie nannte 72% für pT1/T2 und 44% für pT3/4 [Carvalho et al. 2005]. An anderer Stelle wurden für Mundhöhlenkarzinome des Stadiums pT1 84% relatives Überleben genannt, für pT2 71%, pT3 36% und pT4 28% [Stathopoulos et Smith 2017]. Tabelle 22 kann man entnehmen, dass die in der Literatur verfügbaren Ergebnisse für die relative Fünf-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Kategorien T1 und T2 nahe an denen der vorliegenden Arbeit waren, die Werte für die pT-Kategorie 3 und 4 in der Literatur jedoch deutlich niedriger lagen. Auch hier sei auf die unter Punkt 5.2.1 bereits erwähnten Gründe hingewiesen.

#### 5.3.2 Prognose nach pT-Kategorie Hypopharynx

Der Vergleich von Daten der Literatur liefert vergleichbare Werte zur vorliegenden Studie. Siehe Tabelle 22. Lang et al. 2002 nannten 58% für Patienten mit Befund pT1, 48% für Patienten mit Befund pT2, 44% für pT3 und 35% für pT4a+b. Auch die Werte des Tumorregisters München von 53,6% für pT1, 46,9% für pT2 und 24,8% für die Befundklassen pT3 und pT4a+b und die einer amerikanischen Studie mit 56% für pT1/2 und 35% für pT3/4 [Carvalho et al. 2005] lieferten vergleichbare

## 5 Diskussion

Ergebnisse. Die wahrscheinlichste Ursache für leichte Abweichungen bei der Kategorie pT2 zu den Literaturdaten bestand in der geringen Stichprobengröße von 78 Patienten, wodurch sich einzelne Ausreißer sehr stark auf das Ergebnis auswirkten. Auch war die Genauigkeit des angewandten statistischen Verfahrens stark von den Sterbedaten und -ursachen des Tumorzentrums Leipzig abhängig. Falsche Angaben könnten bei kleiner Stichprobenmenge sonst schnell zu solchen Abweichungen geführt haben. Da die Überlebensraten bei Plattenepithelkarzinomen der Region Hypopharynx in der Literatur einhellig als sehr gering angegeben wurden, was an der häufig späten Entdeckung durch spät einsetzende Beschwerden und der raschen Progredienz lag [Ganzer et al. 1982; Lang et al. 2002] sind diese vorliegenden Ergebnisse nur so zu erklären.

### **5.3.3 Prognose nach pT-Kategorie Larynx**

Lang et al. 2002 nannten hier für die Kategorie pT1 92%, für pT2 71%, für pT3 59% und für pT4 ohne Untergliederung in pT4a und pT4b 48%. Siehe Tabelle 22. Die Daten des Tumorregisters München des Zeitraums 1988-2015 ergaben eine relative Überlebensrate von 88,5% für Karzinome der Kategorie T1, 69,9% für T2-Befunde und 44% für die Gruppen T3 und T4a+b [Tumorregister München 2017-b]. Eine Studie der US-amerikanischen Bevölkerung lieferte hier 74% für die Kategorien T1/T2 und 53% für T3/4. Im Vergleich zur Literatur war in der vorliegenden Studie die Überlebenswahrscheinlichkeit der Untersuchungsgruppe vor allem bei den frühen Tumorstadien pT1 und pT2 niedriger. Auch hier sei auf bereits besprochene Einflüsse auf die statistische Methodik, sowie die erheblich kleinere Stichprobe der vorliegenden Studie im Vergleich zu den anderen Autoren hingewiesen. Für die Lokalisation Larynx ergaben sich also deutlich bessere Überlebensraten verglichen mit der Tumorlokalisierung Hypopharynx, und, wenn auch etwas weniger deutlich, gegenüber der Lokalisation Mundhöhle, was durch die Anatomie des Larynx und der damit verbundenen geringeren Rezidiv- und Metastasierungsrate zu erklären gewesen sein könnte [Wittekind et al. 2001].

### **5.3.4 Prognostische Bedeutung pT-Kategorie**

Für alle Lokalisationen zeigte sich, dass die pT-Kategorie statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten hatte (siehe Tabelle 22) und damit einen der Hauptprognosefaktoren darstellte, dies ergab auch der Literaturvergleich [Mast et al. 2009; Lang et al. 2002; Remmert et al. 2001; Wittekind et al. 2001; Carvalho et al. 2005].

Außer in der Gruppe der Hypopharynxkarzinompatienten, bei denen in der vorliegenden Studie aufgrund statistischer Phänomene die Überlebensrate vor allem in den Kategorien pT1 und pT2 nach oben abwich, zeigte sich der signifikante Einfluss der pT-Kategorie des Tumors auf die Prognose in Form der relativen Überlebenswahrscheinlichkeit. Ein Karzinom der Kategorien pT3 und pT4 resultierte in allen Lokalisationen in einer massiv schlechteren Überlebensrate für die Patienten gegenüber den Karzinomen der Kategorien pT1 und pT2. Der große Einfluss der pT-Kategorie auf die Prognose wurde auch in der Literatur einhellig gesehen [Stathopoulos et Smith 2017; Woolgar et al. 2006; Le Tourneau et al. 2005; Wittekind et al. 2001; Sciubba 2001; Woolgar et al. 1999; Maddox 1984; Grissman et al. 1984; Platz et al. 1983; Ganzer et al. 1982].

**Tabelle 22: Prognose nach pT-Kategorie**

Relatives 5-Jahresüberleben nach pT-Kategorie in Prozent					
	Vorliegende Arbeit	Lang et al. 2002	Tumorregister München 2017	Carvalho et al. 2005	Stathopoulos et Smith 2017
<b>Mundhöhle</b>					
pT1	86	78	79	72	84
pT2	72	60	57		71
pT3	62	47	32	44	36
pT4a	57	40			28
pT4b	0				
<b>Hypopharynx</b>					
pT1	57	58	53,6	56	
pT2	62	48	46,9		
pT3	44	44	32	35	
pT4a	34	35			
pT4b	--				
<b>Larynx</b>					
pT1	66	92	88,5	74	
pT2	64	71	69,9		
pT3	55	59	44	53	
pT4a	46	48			
pT4b	0				

### 5.4 Prognose nach pN-Kategorie

#### 5.4.1 Prognose nach pN-Kategorie Mundhöhle

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien sei hier noch das relative Überleben aller Patienten der Gruppen pN0 mit 83% und pN1-pN3 mit 44% genannt. Siehe Tabelle 23. Lang et al. 2002 ermittelten ähnliche Werte mit einer relativen Überlebenschance von 78% für pN0-Patienten und ca. 35% für Patienten der Kategorien pN1-3, wobei hier leider nicht zwischen den einzelnen Stadien unterschieden wurde [Lang et al. 2002]. Auch die Werte des Tumorregisters München aus den beobachteten Jahren 1998-2015 mit 72,2% Überlebenschance für N0-Patienten und 35,6% für Patienten mit Kategorie N1-3 stimmen hier nahezu mit den vorgenannten überein. [Tumorregister München 2017-c]. Eine amerikanische Studie wies für die Gruppe pN0 eine Überlebensrate von 71,4% und für die Gruppen pN1-3 45,8% aus [Carvalho et al. 2005], eine indische 71,4% für pN0 und 45,8% für pN1-3 [Yeole et al. 2000].

Insgesamt zeigte sich für die hier untersuchten Patienten im Vergleich mit der Literatur eine leichte Abweichung des relativen Überlebens der pN0 Patienten nach oben, bei den Patienten der Kategorien pN1-pN3 jedoch eine stärkere Abweichung.

Es sei hier auf die eingeschränkte Vergleichbarkeit hingewiesen, die einerseits auf dem deutlich längeren Beobachtungszeitraum und der größeren Stichprobe an Patienten der Vergleichsstudien beruhte, andererseits auch auf anderen limitierenden Faktoren. So erfolgten die Angaben in der vorliegenden Arbeit als pathologische TNM-Parameter pN, welche nach pathologischer Auswertung erfolgten [TNM, Siebente Auflage, Wittekind, Meyer 2010], während [Lang et al. 2002] und das Tumorregister München sich auch teilweise auf klinische Angaben der TNM-Parameter (N) beriefen. Die pathologische und klinische Angabe unterscheiden sich jedoch in ca. der Hälfte der Fälle [Koch et al. 2009].

### **5.4.2 Prognose nach pN-Kategorie Hypopharynx**

Die Patienten der Gruppe pN0 wiesen eine relative Überlebensrate von 69% auf, alle Patienten der Kategorien pN1-pN3 zusammen 26%. Die Prognose für Patienten mit Hypopharynxkarzinomen war damit für alle pN-Kategorien außer pN2 signifikant schlechter, als bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen. Siehe Tabelle 23. Lang et al. ermittelten für die Lokalisation Hypopharynx 65% für pN0-Patienten und 34% für pN1-3 [Lang et al. 2002], wobei man darauf hinweisen muss, dass der Anteil der Patienten mit Lymphknotenmetastasen hier deutlich höher war, als der der N0-Patienten am Gesamtkollektiv, während es sich bei den anderen Lokalisationen umgekehrt verhielt. Der Wert von 34% Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Patienten pN1-3 muss unter diesem Aspekt betrachtet werden, auch nach der pN-Kategorie war die Prognose von Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx also deutlich schlechter als für die anderen Lokalisationen. Für die Jahre 1998 bis 2015 gab das Tumorregister München eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 57,3% nach fünf Jahren für Patienten der Einstufung N0 an, für Patienten der Stufen N1-N3 von 28,3% [Tumorregister München 2017-d]. Eine amerikanische Studie lieferte 46,8% (pN0) bzw. 29,7% (pN1-3) als Ergebnis [Carvalho et al. 2005], eine indische 53,6% (pN0) bzw. 29,7% (pN1-3) [Yeole et al. 2000]. Vor allem in der Gruppe pN0 ergab der Literaturvergleich damit eine im Vergleich zur vorliegenden Studie niedrigere Überlebensrate, als Ursachen kommen eine ggf. bessere Therapie der hier untersuchten Patienten, als auch bereits besprochene statistische Phänomene in Frage.

### **5.4.3. Prognose nach pN-Kategorie Larynx**

Die Überlebensrate der Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen der Kategorien pN1-3 lag bei 44%, die der metastasenfreien Patienten (pN0) bei 68%. Siehe Tabelle 23. Verglichen mit Werten anderer Arbeiten für Patienten der Kategorie pN0 von 76% und der Kategorien pN1-3 von 40% zeigten sich hier leicht höhere Überlebensraten im Vergleich zur vorliegenden Arbeit [Lang et al. 2002]. Für den Zeitraum von 1998-2015 gab das Tumorregister München ein relatives Überleben für N0 Patienten des Larynx in Höhe von 80,1% an, für Patienten der



## 5 Diskussion

Einstufungen N1-3 von 36,7% [Tumorregister München 2017-b]. Eine amerikanische Untersuchung nannte 79,2% für Patienten der Gruppe pN0 und 54,8% für die Gruppe pN1-3 [Carvalho et al. 2005], eine indische 62,2% (pN0) bzw. 23,6% (pN1-3) [Yeole et al. 2000]. Die stärkeren Abweichungen der Studie der indischen Bevölkerung von Mumbai ließ sich vermutlich durch schlechteres Gesundheitsbewusstsein und eingeschränkte medizinische Versorgung erklären.

Die Abweichungen zu den anderen Arbeiten lagen für die Kategorie pN0 im Rahmen. Die stärkeren Abweichungen für die Patienten der Gruppe pN1-3 im Vergleich mit der Literatur waren hier auf Grund der kleinen Stichprobe (nur 26,6% der Patienten mit Larynxkarzinom hatten überhaupt Lymphknotenmetastasen) und der damit einhergehenden statistischen Ungenauigkeit zu erklären.

### **5.4.4 Prognostische Bedeutung pN-Kategorie**

Für alle Lokalisationen zeigte sich ein signifikanter, negativer Einfluss von vorhandenen Lymphknotenmetastasen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren. Da die pathologische Unterscheidung der einzelnen pN-Kategorien stark von der chirurgischen Entnahme und der pathologischen Verarbeitung abhängig war, wurde im Literaturvergleich meist nur zwischen pN0-Patienten ohne regionäre Lymphknotenmetastasen und pN+ Patienten unterschieden, wozu alle Patienten der pN-Kategorien 1-3 gezählt wurden. Die prognostische Bedeutung der pN-Kategorie für lokale Rezidive, Fernmetastasen und die Überlebenswahrscheinlichkeit war auch in zahlreichen anderen Arbeiten unumstritten und kann damit als belegt angesehen werden [Krstevska et al. 2010; Li et al. 2009; Le Tourneau et al. 2005; Alvi et al. 1997; Shingaki et al. 1996; Calhoun et al. 1994; Jones 1994; Ganzer et al. 1982].

**Tabelle 23: Prognose nach pN-Kategorie**

Relatives 5-Jahresüberleben nach pN-Kategorie in Prozent					
	Vorliegende Arbeit	Lang et al. 2002	Tumorregister München 2017	Yeole et al. 2000	Carvalho et al. 2005
<b>Mundhöhle</b>					
pN0	83	78	72,2	68,9	71,4
pN1-3	44	35	35,6	26,6	45,8
<b>Hypopharynx</b>					
pN0	69	65	57,3	53,6	46,8
pN1-3	26	34	28,3	20,2	29,7
<b>Larynx</b>					
pN0	68	76	80,1	62,2	79,2
pN1-3	44	40	36,7	23,6	54,8

## 5.5 Prognose nach L-Klassifikation

### 5.5.1 Prognose nach L-Klassifikation alle Lokalisationen

Der Prognoseunterschied war für die Lokalisation Mundhöhle statistisch signifikant und vergleichbar mit einer anderen Studie, die 70,3% für die Gruppe L0 und 49,9% für die Gruppe L1 nannten [Adel et al. 2015]. Siehe Tabelle 24.

Der Unterschied der Prognose der Patienten mit Hypopharynxkarzinom und Larynx war für die Gruppen L0 und L1 statistisch signifikant, siehe Tabelle 24. Die Literaturrecherche lieferte leider keine Vergleichswerte für die Lokalisationen Hypopharynx und Larynx.

### 5.5.2 Prognostische Bedeutung L-Klassifikation

Insgesamt herrschte in der Literatur weitgehend Einigkeit darüber, dass die Invasion lymphatischer Gefäße eine signifikante Rolle für die Prognose und vor allem für die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen und Rezidiven spielen, welche für

## 5 Diskussion

sich genommen ebenfalls prognostische Parameter darstellen [Adel et al. 2015; Woolgar et al. 2006; Jones et al. 2009; Jerjes et al. 2010; Magnano et al. 1997; Michikawa et al. 2011]. Auch in der vorliegenden Arbeit hatte die L-Klassifikation statistisch signifikante Auswirkungen auf die Prognose.

**Tabelle 24: Prognose in Abhängigkeit von der L-Klassifikation**

Relatives 5-Jahresüberleben nach L-Klassifikation in Prozent		
	Vorliegende Arbeit	Adel et al. 2015
<b>Mundhöhle</b>		
L0	83	70,3
L1	58	49,9
<b>Hypopharynx</b>		
L0	61	--
L1	49	--
<b>Larynx</b>		
pN0	70	--
pN1-3	50	--

## 5.6 Prognose nach V-Klassifikation

### 5.6.1 Prognose nach V-Klassifikation alle Lokalisationen

Der Unterschied war für diese Studie statistisch signifikant, was dafür spricht, dass die V-Klassifikation für die Mundhöhlenkarzinome ein wichtiger Prognosefaktor zu sein scheint, während dies in der Literatur umstritten war. Siehe Tabelle 25. So nannten Adel et al. 2015 für die Patienten der Klasse V0 eine Überlebenschance von 73% und für die V1-Patienten 69%, der Unterschied war nicht signifikant, woraus sie folgerten, dass die venöse Infiltration keinen unabhängigen, zuverlässigen Prognosefaktor darstellte.

Im Gegensatz dazu ergaben sich an anderer Stelle 90% relative Überlebensrate für V0 Patienten und 68,6% für V1-Patienten, woraus wiederum gefolgert wurde, die

## 5 Diskussion

venöse Infiltration stelle sehr wohl einen wichtigen Prognosefaktor für die Überlebensrate dar [Michikawa et al. 2011].

Bei den Patienten mit Hypopharynxkarzinom war der Einfluss auf die Prognose statistisch nicht signifikant. Aus diesem Ergebnis könnte man einen geringen Einfluss der venösen Infiltration auf die Prognose ableiten, jedoch sei auf die unter Punkt 5.3.2 besprochenen statistischen Phänomene hingewiesen, die das Ergebnis hier verfälscht und in seiner Aussagekraft eingeschränkt haben könnten. Die Literaturrecherche ergab leider keine Vergleichswerte für die Lokalisation Hypopharynx.

Für die Patienten mit Larynxkarzinom war der Unterschied in den relativen Fünf-Jahres-Überlebensraten statistisch nicht signifikant. Das Ergebnis spricht für einen geringen Einfluss der V-Klassifikation auf die Prognose von Patienten mit Larynxkarzinom. Die Literaturrecherche ergab leider keine Vergleichswerte für die Lokalisation Larynx.

### **5.6.2 Prognostische Bedeutung V-Klassifikation**

Die Bedeutung der V-Klassifikation auf die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches war im Literaturvergleich umstritten. Während einige die venöse Infiltration nicht als unabhängigen, zuverlässigen Prognosefaktor sahen [Adel et al. 2015], verwiesen andere zumindest auf ihren Wert, wenn es darum ging, die Aggressivität des Tumorwachstums abzuschätzen und daraus die richtigen Therapieoptionen abzuleiten [Poleksic und Kalwaic 1978]. Wieder andere sahen durchaus einen signifikanten Einfluss der Veneninvasion auf die Prognose der Patienten [Okuyemi et al. 2014; Magnagno et al. 1997; Michikawa et al. 2011]. Für die hier untersuchten Patienten zeigte die V-Klassifikation lediglich für die Patienten mit Mundhöhlenkarzinom einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose.

**Tabelle 25: Prognose in Abhängigkeit von der V-Klassifikation**

Relatives 5-Jahresüberleben nach V-Klassifikation in Prozent			
	Vorliegende Arbeit	Adel et al. 2015	Michikawa et al. 2011
<b>Mundhöhle</b>			
V0	77	73	90
V1	54	69	68,6
<b>Hypopharynx</b>			
V0	52	--	--
V1	57	--	--
<b>Larynx</b>			
V0	63	--	--
V1	60	--	--

## 5.7 Prognose nach Pn-Klassifikation

### 5.7.1 Prognose nach Pn-Klassifikation alle Lokalisationen

Der Prognoseunterschied der Gruppen Pn0 und Pn1 war für die Tumorlokalisierung Mundhöhle statistisch signifikant. Siehe Tabelle 26.

Als Vergleichswerte für die Lokalisation Mundhöhle nannten andere Autoren gar eine relative Überlebensrate von 94,4% für Pn0-Patienten und 56,6% für Pn1-Patienten [Rahima et al. 2004]. Diese Ergebnisse schienen der Pn-Klassifikation eine hohe prognostische Bedeutung zuzusprechen.

Für die Patienten mit Hypopharynxkarzinom war der prognostische Einfluss der Pn-Klassifikation statistisch nicht signifikant. Der Literaturvergleich ergab keine Vergleichswerte für die Lokalisation Hypopharynx.

Dieses Ergebnis deutete auf einen geringen prognostischen Wert der Pn-Klassifikation für die Lokalisation Hypopharynx hin, jedoch sei hier erneut an die

## 5 Diskussion

geringe Stichprobengröße, sowie die statistischen Phänomene, die sich daraus ergeben, erinnert.

Für die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit Tumorlokalisierung Larynx war der Prognoseunterschied der Pn-Klassifikation statistisch signifikant.

Der Literaturvergleich ergab keine Vergleichswerte für die isolierte Tumorlokalisierung Larynx.

Übergreifend für alle Lokalisationen fanden sich Werte von 75% relativem 5-Jahresüberleben bei Fehlen perineuraler Invasion und 46% bei Vorliegen perineuraler Invasion [Fagan et al. 1998]. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit deutet darauf hin, dass die Pn-Klassifikation einen unabhängigen prognostischen Faktor für Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Larynx dargestellt haben könnte.

### **5.7.2 Prognostische Bedeutung Pn-Klassifikation**

Die Ergebnisse der Auswertung zeigten bis auf die Lokalisation Hypopharynx, dass die Pn-Klassifikation ein signifikanter Prognosefaktor zu sein schien. Das Ergebnis für die Hypopharynxkarzinompatienten wurde mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgrund der geringen Stichprobengröße und der Abhängigkeit der statistischen Methodik verfälscht. Diese Annahme wurde gestützt durch den Literaturvergleich, in dem die perineurale Invasion einhellig als wichtiger Prognosefaktor sowohl für die Überlebenschancen, als auch für Rezidive und Metastasen und damit indirekt wieder für die Überlebensprognose eingeschätzt wurde [Soo et al. 1986; Woolgar et al. 2006; Rahima et al. 2004; Roh et al. 2015; Jerjes et al. 2010; Fagan et al. 1998; Magnano et al. 1997; Tai et al. 2013].

**Tabelle 26: Prognose in Abhängigkeit von der Pn-Klassifikation**

Relatives 5-Jahresüberleben nach Pn-Klassifikation in Prozent			
	Vorliegende Arbeit	Rahima et al. 2004	Fagan et al. 1998 <sup>1</sup>
<b>Mundhöhle</b>			
Pn0	77	94,4	75
Pn1	60	56,6	46
<b>Hypopharynx</b>			
Pn0	50	--	75
Pn1	56	--	46
<b>Larynx</b>			
Pn0	64	--	75
Pn1	53	--	46

### 5.8 Prognosevergleich der Patienten

Ein Vergleich zwischen den kombinierten Lokalisationen Mundhöhle/Hypopharynx (C02-C06, C12-13) und der Lokalisation Larynx mit den ICD-Codes C32.0-32.2 und C10.1 war nicht sinnvoll möglich, da sich die Lokalisationen Mundhöhle und Hypopharynx in ihrer Prognose deutlich unterschieden, was auch durch anatomische und physiologische Voraussetzungen bedingt war, die häufig zu einer rascheren Progredienz und späteren Diagnose von Hypopharynxkarzinomen führten [Wittekind et al. 2001, Ganzer et al. 1982]. Aus diesen Gründen erfolgte der Vergleich unter allen Lokalisationen einzeln.

Die Ergebnisse für die Patienten mit Hypopharynxkarzinom waren nur eingeschränkt mit anderen Studien vergleichbar, da sich aufgrund der geringen Stichprobenmenge und Beobachtungsdauer Probleme für die statistische Methode der Kaplan-Meier-Überlebenszeitstudie ergaben, welche die Prognose relativ hoch

<sup>1</sup> Es erfolgte keine Unterteilung in die einzelnen Lokalisationen

## 5 Diskussion

erscheinen ließen, wie der Vergleich mit anderen Autoren ergab [Tumorregister München 2017-d; Mast et al. 2009; Lang et al. 2002].

Für die hier untersuchten Patienten zeigten sich nach der Lokalisation betrachtet die höchsten Überlebensraten für Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, danach folgten die Larynxkarzinompatienten und darauf die Patienten mit Hypopharynxkarzinom. Der Literaturvergleich stützte diese Reihenfolge nicht. Aufgrund der besonderen Anatomie mit unter anderem geringerer Versorgung mit lymphatischen Gefäßen, sowie der frühen Diagnostik durch Frühbeschwerden führten hier die Larynxkarzinompatienten, gefolgt von den Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und die geringste relative Überlebensrate zeigten die Patienten mit der Tumorlokalisierung Hypopharynx, da hier die Diagnose in der Regel erst in fortgeschrittenem Stadium erfolgte [Mast et al. 2009; Lang et al. 2002; Ganzer et al. 1982].

Eine zunehmende pT-Kategorie senkte für alle untersuchten Lokalisationen die Prognose signifikant, vor allem in der Unterscheidung der Kategorien pT1+2 und pT3+4 (siehe Tabelle 22). Dies galt auch für andere Studien [Stathopoulos et Smith 2017; Woolgar et al. 2006; Wittekind et al. 2001; Sciubba 2001; Woolgar et al. 1999; Maddox 1984; Grissman et al. 1984; Platz et al. 1983; Ganzer et al. 1982].

Die pN-Kategorie stellte für alle Lokalisationen einen signifikanten Prognosefaktor dar, vor allem in der Unterscheidung pN0 und pN1-3, also ob regionäre Metastasen vorlagen oder nicht (siehe Tabelle 23). Auch dies wurde von anderen Studien gestützt [Krstevska et al. 2010; Li et al. 2009; Alvi et al. 1997; Shingaki et al. 1996; Calhoun et al. 1994; Jones 1994; Ganzer et al. 1982].

Während die prognostische Aussagekraft einer Invasion venöser Gefäße (V-Klassifikation) in der Literatur umstritten war [Adel et al. 2015; Magnagno et al. 1997; Michikawa et al. 2011] galten die Invasion lymphatischer Gefäße (L-Klassifikation) und die perineurale Invasion (Pn-Klassifikation) als Faktoren, welche die Rezidivrate, die Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen und die Überlebensrate beeinflussten [Adel et al. 2015; Woolgar et al. 2006; Jones et al. 2009; Jerjes et al.



## 5 Diskussion

2010; Magnano et al. 1997; Michikawa et al. 2011; Soo et al. 1986; Woolgar et al. 2006; Rahima et al. 2004; Roh et al. 2015; Jerjes et al. 2010; Fagan et al. 1998; Magnano et al. 1997; Tai et al. 2013].

Für die untersuchten Patienten ergab sich also, dass sich die Prognose durch die Tumorlokalisation, die Ausdehnung des Primärtumors, den Befall von regionären Lymphknoten, die Invasion von Perineuralscheiden und die Infiltration lymphatischer Gefäßwände verschlechterte. Wobei die pT- und pN-Kategorie den höchsten Effekt auf das Überleben hatten. Die schlechteste Prognose hatten damit Patienten mit fortgeschrittenem Hypopharynxkarzinom mit pN-Kategorie pN1-3, L1 und Pn1.

### **5.9 Kritik an der vorliegenden Studie**

Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit einer begrenzten Stichprobe. Daher können einige Faktoren zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben, was wiederum die Vergleichbarkeit mit anderen Studien beeinflusst haben könnte. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich ausschließlich um solche mit primär chirurgischer Therapie mit kurativer Intention, bei den Angaben der Tumorparameter ausschließlich um pathologische Angaben der histopathologischen Untersuchung der Resektate, während bei anderen Studien teilweise klinische Tumordaten und solche von Patienten mit zusätzlicher Radio-Chemotherapie eingeflossen sind.

Aus dem relativ begrenzten Beobachtungszeitraum ergaben sich bei geringer Stichprobengröße Probleme für die statistische Methode der Kaplan-Meier-Überlebenszeitstudie, da einerseits die Genauigkeit des Ergebnisses zunimmt, je öfter das zu beobachtende Ereignis „Tod tumorbedingt“ eintrat, andererseits die Methode stark von der Richtigkeit der Todesursache abhängig ist und damit von den Angaben der Sterbedaten aus dem Tumorzentrum Leipzig. Hieraus ergaben sich vor allem Probleme bei der Tumorlokalisation Hypopharynx, da diese Patienten die geringste Stichprobengröße aufwiesen. Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen sinnvoll.

## 5 Diskussion

Zusätzlich ist zu vermerken, dass nicht alle in der Literatur beschriebenen Prognosefaktoren in diese Arbeit einfließen konnten. Zu den genannten Faktoren spielen natürlich auch weitere eine Rolle, wie Allgemein- und Ernährungszustand, die Qualität der Therapie, das histopathologische Grading, die Tumorinvasion und viele mehr.

# Zusammenfassung

## **Zusammenfassung**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. dent.

### **Die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Hypopharynx und Larynx in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation**

vorgelegt von

**Helmut Hermann Pongratz**

angefertigt am Institut für Pathologie  
des Universitätsklinikums Leipzig (UKL)

betreut durch

**Prof. Dr. med. Ch. Wittekind**

Juli 2019

Die Tumorausdehnung und das Vorliegen regionärer Lymphknotenmetastasen in Form der pT- und pN-Kategorie der TNM-Klassifikation sind unumstrittene, prognoseverschlechternde Faktoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. Der Einfluss der Invasion von Lymphgefäßen (L-Klassifikation), Venen (V-Klassifikation) und Perineuralscheiden (Pn-Klassifikation) ist umstrittener und weniger häufig untersucht. In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 608 Patienten des Tumorzentrums Leipzig mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Hypopharynx und des Larynx der Jahre 2005-2012 retrospektiv ausgewertet. Es erfolgte eine statistische Erhebung der relativen Überlebenswahrscheinlichkeit und der Vergleich der Prognose der unterschiedlichen Tumorlokalisationen anhand der pT-Kategorie, pN-Kategorie, L-Klassifikation, V-Klassifikation und Pn-Klassifikation des Tumors. Die negativen Auswirkungen zunehmender pT- und pN-Kategorie, sowie L-Klassifikation auf die Prognose war bei allen Lokalisationen signifikant, während die V-Klassifikation nur bei den Patienten mit Karzinom der Mundhöhle einen signifikanten prognostischen Wert zeigten. Die Pn-Klassifikation war nur für die Patienten mit Karzinom der Mundhöhle und des Larynx prognostisch relevant.

# Literaturverzeichnis

## Literaturverzeichnis

- (1) Adel M, Kao H, Hsu C, Huang J, Lee L, Huang Y et al. (2015): Evaluation of Lymphatic and Vascular Invasion in Relation to Clinicopathological Factors and Treatment Outcome in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Medicine* 94 (43), e1510.
- (2) Alvi A, Johnson J (1997): Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck* 19 (6), 500–505.
- (3) Bootz F (2000): Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches. *HNO* 2000 (48), 104–118.
- (4) Broglie M, Stoeckli S, Sauter R, Pasche P, Reinhard A, Leval L et al. (2017): Impact of human papillomavirus on outcome in patients with oropharyngeal cancer treated with primary surgery. *Head & Neck*
- (5) Bundgaard T, Rossen K, Henriksen S, Charabi S, Sjøgaard H, Grau C (2002): Histopathologic parameters in the evaluation of T1 squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Head Neck* 24 (7), 656–660.
- (6) Calhoun K, Fulmer P, Weiss R, Hokanson J (1994): Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *The Laryngoscope* 104 (10), 1199–1205.
- (7) Cancer.Net Editorial Board (2012): Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer: Statistics. American Society of Clinical Oncology.
- (8) Cancer.Net Editorial Board (2012): Oral and Oropharyngeal Cancer: Statistics. American Society of Clinical Oncology.
- (9) Carvalho A, Nishimoto I, Califano J, Kowalski L (2005): Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States. A site-specific analysis of the SEER database. *Int. J. Cancer* 114 (5), 806–816
- (10) Chen T, Wang C, Ko J, Yang T, Hsu C, Yeh K et al. (2013): The Impact of Perineural Invasion and/or Lymphovascular Invasion on the Survival of Early-Stage Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Annals of Surgical Oncology* 20 (7), 2388–2395.
- (11) Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Perie . (2009): Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers. *Bulletin du cancer* 2009 (96), 369–378.
- (12) Crissman J, Liu W, Gluckman J, Cummings G (1984): Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 54 (12), 2995–3001.
- (13) Dansky Ullmann C, Harlan L, Shavers V, Stevens J (2012): A population-based study of therapy and survival for patients with head and neck cancer treated in the community. *Cancer* 118 (18), 4452–4461.
- (14) Dronkers E, Mes S, Wieringa M, van der Schroeff, Baatenburg de Jong R (2015): Noncompliance to guidelines in head and neck cancer treatment; associated factors for both patient and physician. *BMC Cancer* 15, 515.
- (15) Dziegielewski P, Ho M, Rieger J, Singh P, Langille M, Harris J, Seikaly H (2013): Total glossectomy with laryngeal preservation and free flap reconstruction: Objective functional outcomes and systematic review of the literature. *The Laryngoscope* 123 (1), 140–145.

## Literaturverzeichnis

- (16) Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT (1998): Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 124 (6), 637-640.
- (17) Fischer C, Gerstner A, Bootz F (2004) Mundhöhlen- und Rachenkarzinome durch frühzeitige Diagnose zu besserer Prognose. *Therapeutische Umschau* 61 (5), 329-333.
- (18) Fung N, Faraji F, Kang H, Fakhry C (2017): The role of human papillomavirus on the prognosis and treatment of oropharyngeal carcinoma. *Cancer and Metastasis Reviews*. 36(3), 449-461
- (19) Ganzer U, Meyer-Breiting E, Ebbers J, Vosteen K.-H (1982): Der Einfluss von Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Behandlungsart auf die Prognose des Hypopharynxkarzinoms. *Laryng. Rhinol. Otol.* 1982 (61), 622-628.
- (20) Harding S, Moss T (2017): The impact of treatment for head and neck cancer on positive psychological change within a year of completing treatment. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 47(3),302-308
- (21) Hussey DH, Latourette HB, Panje WR (1991): Head and neck cancer: an analysis of the incidence, patterns of treatment, and survival at the University of Iowa. *The Annals of otology, rhinology & laryngology Supplement* 1991 (152), 2-16.
- (22) Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M (2002): Cancer Statistics, 2002. *A Cancer Journal for Clinicians* 52 (1), 23-47.
- (23) Jerjes W, Upile T, Petrie A, Riskalla A, Hamdoon Z, Vourvachis M et al. (2010): Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head & Neck Oncology* 2, 9.
- (24) Ji YB, Cho YH, Song C, Kim YH, Kim JT, Ahn H, Tae K (2017): Long-term functional outcomes after resection of tongue cancer: determining the optimal reconstruction method. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 274(10), 3751-3756
- (25) Jones HB, Sykes A, Bayman N, Sloan P, Swindell R, Patel M, Musgrove B (2009): The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncology* 45 (1), 10-15.
- (26) Jones AS (1994): Prognosis in mouth cancer: tumour factors. *European journal of cancer, Part B, Oral oncology* (30B), 8-15.
- (27) Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C et al.(2015).: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - *Krebs in Deutschland* 2011/2012. 10. Aufl.
- (28) Koch W, Ridge J, Forastiere A, Manola J (2009): Comparison of Clinical and Pathological Staging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From Intergroup Study ECOG 4393/RTOG 9614. *Archiv Otolaryngology-head & neck surgery* 135 (9), 851-858.
- (29) Krstevska V, Stojkovski I, Zafirova-Ivanova B (2010): Factors influencing the development of distant metastases in patients with head and neck squamous

## Literaturverzeichnis

- cell carcinoma. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology* 2010 (15), 690–697.
- (30) Lang S, Wollenberg B, Dellian M et al (2002): Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs. *Laryngorhinootologie* (81), 499–508.
- (31) Le Tourneau C, Velten M, Jung GM, Bronner G, Flesch H, Borel C (2005): Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: Analysis of a series of 621 cases. *Head Neck* 27 (9), 801–808.
- (32) Lell M, Hinkmann F, Gottwald F, Bautz W, Radkow T (2009): Oropharynxpathologie. *Der Radiologe* 49 (1), 27–35.
- (33) Li X, Di B, Shang Y, Zhou Y, Cheng J, He Z (2009): Clinicopathologic risk factors for distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *European Journal of Surgical Oncology* 35 (12), 1348–1353.
- (34) López R, Verónica M, Levi J, Eluf-Neto J, Koifman R, Koifman S, Curado M et al. (2014): Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection. *Cancer Causes & Control* 25 (4), 461–471.
- (35) Maddox WA (1984): Vicissitudes of head and neck cancer. *American journal of surgery* 1984 (148), 428–432.
- (36) Magnano M, De Stefani A, Lerda W, Usai A, Ragona R, Bussi M, Cortesina G (1997): Prognostic factors of cervical lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Tumori* 1997 (83), 922–926.
- (37) Maier H, Dietz A, Zielinski D, Jünemann K.-H, Heller W.-D (1990): Risikofaktoren bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx. *Dtsch med Wochenschr* 115 (22), 843-850.
- (38) Mast G et al. (2009): *Kopf-Hals-Malignome*. 4. Aufl. München, Wien, New York, NY: Zuckschwerdt (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität).
- (39) Meyer M, Geiss K, Radespiel-Tröger M, Rieß C, Twardella D (2014): *Krebs in Bayern in den Jahren 2011 und 2012*. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit.
- (40) Michikawa C, Uzawa N, Kayamor, K, Sonoda I, Ohyama Y, Okada N et al. (2012): Clinical significance of lymphatic and blood vessel invasion in oral tongue squamous cell carcinomas. *Oral Oncology* 48 (4), 320–324
- (41) Mozet C, Dietz A (2010): Malignome des Larynx. *Laryngo-Rhino-Otol* 89 (05), 295-315.
- (42) Okuyemi O, Piccirillo J, Spitznagel E (2014): TNM staging compared with a new clinicopathological model in predicting oral tongue squamous cell carcinoma survival. *Head Neck* 36 (10), 1481–1489.
- (43) Plataniotis G, Theofanopoulou M, Kalogera-Fountzila A, Haritanti A, Ciuleanu E, Ghilezan N et al. (2004): Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal) treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. *Int J Rad Onco • Bio • Physics* 59 (4), 1018–1026.

## Literaturverzeichnis

- (44) Platz H, Fries R, Hudec M, Nin Tjoa A, Wagner RR (1983): The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. Retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity. *Journal of maxillofacial surgery* 1983 (11), 3–12.
- (45) Poleksic S, Kalvaic H. J. (1978): Prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1978 (61), 234–240.
- (46) Preuss, SF (2010): Ist die primäre Chirurgie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen noch aktuell? *Laryngo-Rhino-Otol* 89 (07), 435-444.
- (47) Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C (2004): Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 97 (4), 423–431.
- (48) Remmert S, Rottmann M, Reichenbach M, Sommer K, Friedrich H.-J (2001): Lymphknotenmetastasierung bei Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngo-Rhino-Otol* 80 (01), 27-35.
- (49) Riechelmann H (2010): Humane Papillomaviren bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Laryngo-Rhino-Otol* 89 (01), 43-51.
- (50) Robert Koch Institut (2011): *Krebs in Deutschland*.
- (51) Robert Koch-Institut (2010): *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland*. Entwicklung der Prävalenzen von 1990-2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin.
- (52) Roh J, Muelleman T, Tawfik O, Thomas S (2014): Perineural Growth in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Review. *Oral Oncology* 51 (1), 16–23.
- (53) Schwenzer N, Ehrenfeld M (2002): Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde Bd. 2. *Spezielle Chirurgie. Plastische und wiederherstellende Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. Stuttgart: Thieme.
- (54) Sciubba JJ (2001): Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *American journal of clinical dermatology* 2001 (2), 239–251.
- (55) Sedaghat A, Zhang Z, Begum S, Palermo R, Best S, Ulmer K et al. (2009): Prognostic significance of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *The Laryngoscope* 119 (8), 1542–1549.
- (56) Shaw R, Robinson M (2011): The increasing clinical relevance of human papillomavirus type 16 (HPV-16) infection in oropharyngeal cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 49 (6), 423–429.
- (57) Shingaki S, Suzuki I, Kobayashi T, Nakajima T (1996): Predicting factors for distant metastases in head and neck carcinomas: An analysis of 103 patients with locoregional control. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 54 (7), 853–857.
- (58) Soo K, Carter R, O'Brien C, Barr L, Bliss J, Shaw H (1986): Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *The Laryngoscope* 96 (10), 1145–1148.
- (59) Stathopoulos P, Smith W (2017): Analysis of Survival Rates Following Primary Surgery of 178 Consecutive Patients with Oral Cancer in a Large District General Hospital. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery* 16 (2), 158–163..

## Literaturverzeichnis

- (60) Sturgis E, Cinciripini P (2007): Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer* 110 (7), 1429–1435.
- (61) Tai S, Li W, Yang M, Chu P, Wang Y, Chang P (2013): Perineural Invasion as a Major Determinant for the Aggressiveness Associated with Increased Tumor Thickness in T1–2 Oral Tongue and Buccal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Onco* 20 (11), 3568–3574.
- (62) Tumorregister München (Hg.) (2017)-a: Tumorregister München, Überleben ICD-10 C00-C14: HNO-Tumoren [Internet].
- (63) Tumorregister München-b (2017)-b: Tumorregister München, Überleben ICD-10 C32, C10.1 Larynxkarzinom [Internet] 2017. Hg. v. Tumorregister München
- (64) Tumorregister München (2017)-c: Tumorregister München. Überleben ICD-10 C02-C06: Mundhöhlentumor [Internet]. 2017. Hg. v. Tumorregister München.
- (65) Tumorregister München (2017)-d: Tumorregister München. Überleben ICD-10 C12,C13: Hypopharynx tumor [Internet]. 2017. Hg. v. Tumorregister München.
- (66) Weber A, Dietz A, Tischhoff I, Tannapfel A. (2007): Epigenetik in der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halses - mögliche neue Therapieoption? *Laryngo-Rhino-Otol* 86 (01), 9-13.
- (67) Weber A, Tannapfel A. (2002): Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 2002 (50), 35–42.
- (68) WHO (2000): ICD-O. 3. Auflage. International Classification of Diseases for Oncology, Hg.: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
- (69) Wittekind C, Weber A, Weidenbach H (2001): Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. *Der Onkologe* 7, 498–504.
- (70) Wittekind C (2010): TNM Siebente Auflage. Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH
- (71) Wolfer S, Elstner S, Schultze M (2017): Degree of Keratinization is an Independent Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofacial Surg* 76(2), 444-454
- (72) Woolgar J, Rogers S, West C, Errington R, Brown J, Vaughan E (1999): Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncology* 35 (3), 257–265.
- (73) Woolgar J (2006): Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2006 (42), 229–239.
- (74) Würdemann N, Wagner S, Sharma S, Prigge E, Reuschenbach M, Gattenlöhner S et al. (2017): Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology* 7, 129.



## Literaturverzeichnis

- (75) Yeole B, Sankaranarayanan R, Sunny L, Swaminathan R, Parkin DM (2000):  
Survival from head and neck cancer in Mumbai (Bombay), India. *Cancer* 89 (2),  
437-444.

# Abbildungsverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve Mundhöhle .....	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx .....	17
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx.....	18
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, pT-Kategorie.....	19
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, pT-Kategorie.....	20
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, pT-Kategorie.....	20
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, pN-Kategorie .....	22
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, pN-Kategorie.....	22
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, pN-Kategorie .....	23
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, L-Klassifikation.....	25
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, L-Klassifikation .....	26
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, L-Klassifikation .....	26
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, V-Klassifikation .....	28
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, V-Klassifikation.....	29
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, V-Klassifikation.....	29
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Mundhöhle, Pn-Klassifikation.....	31
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Hypopharynx, Pn-Klassifikation .....	32
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve Larynx, Pn-Klassifikation.....	32

# Tabellenverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Kategorie.....	3
Tabelle 2: N-Kategorie .....	3
Tabelle 3: M-Kategorie.....	3
Tabelle 4: Tumorlokalisierung, Alter und Geschlecht .....	8
Tabelle 5: pT-Kategorie alle Lokalisationen .....	11
Tabelle 6: pN-Kategorie alle Lokalisationen.....	12
Tabelle 7: L-Klassifikation alle Lokalisationen.....	14
Tabelle 8: V-Klassifikation alle Lokalisationen.....	15
Tabelle 9: Pn-Klassifikation alle Lokalisationen.....	16
Tabelle 10: relative 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit alle Lokalisationen.....	19
Tabelle 11: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit, alle Lokalisationen, pT-Kategorie.....	22
Tabelle 12: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit alle Lokalisationen, pN-Kategorie.....	25
Tabelle 13: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit alle Lok.,L-Klassifikation .....	28
Tabelle 14: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit alle Lok., V-Klassifikation.....	31
Tabelle 15: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit alle Lok., Pn-Klassifikation.....	34
Tabelle 16: Patienten-Alter .....	36
Tabelle 17: Patienten-Geschlecht.....	38
Tabelle 18: Patienten-Tumorlokalisierung.....	40
Tabelle 19: pT-Kategorie alle Lokalisationen .....	44
Tabelle 20: pN-Kategorie alle Lokalisationen.....	47
Tabelle 21: Prognose nach Lokalisation.....	52
Tabelle 22: Prognose nach pT-Kategorie.....	56
Tabelle 23: Prognose nach pN-Kategorie.....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 24: Prognose nach L-Klassifikation.....	61
Tabelle 25: Prognose nach V-Klassifikation.....	63
Tabelle 26: Prognose nach Pn-Klassifikation.....	65

# Erklärung

## **Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten.

Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.



Deggendorf, 29.06.2019.....

Ort, Datum

Unterschrift

