

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. J. E. Zöller

**Prognostischer Einfluss von verschiedenen TNM-basierten
Stadiengruppierungen beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Vera Dorothee Hahner
aus Starnberg

promoviert am
15. August 2012

M & S Copy Druckhaus
Kerpenerstr. 1
50937 Köln

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2012

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. M. Scheer

2. Berichterstatter: Frau Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Dr. med. C. Mauch

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne zulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistung von folgenden Personen erhalten:

Dr. Dr. Matthias Kreppel

Privatdozent Dr. Dr. Martin Scheer

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationskraft stehen. Die Dissertation wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 02. Februar 2012

Vera Dorothee Hahner

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und Interdisziplinäre Poliklinik für Orale Chirurgie und Implantologie der Universität zu Köln ermittelt.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Professor Zöllner, dem Direktor aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität zu Köln Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen, bedanken.

Herrn Privatdozent Dr. Dr. Martin Scheer danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Dr. Matthias Kreppel danke ich für die besonders gute und lehrreiche Betreuung in allen Phasen der Erstellung dieser Doktorschrift, sowie das überdurchschnittliche Engagement und die unermüdliche Geduld ohne die die so zeitige Fertigstellung meiner Arbeit nicht vorstellbar gewesen wäre.

Den Ärzten und Schwestern der Tumorsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und Interdisziplinäre Poliklinik für Orale Chirurgie und Implantologie der Universität zu Köln danke ich für die akribische Dokumentation.

Und ich danke meinen Eltern, denen diese Dissertation auch gewidmet ist. Ihr habt mich stets in allen erdenklichen Phasen meines Lebens liebevoll und konstruktiv unterstützt. Ohne euch wäre ich sicherlich nicht zu dem geworden, was ich jetzt bin.

Für meine Eltern

Gabriele und Rainer Hahner

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|---------------|
| 1. | Einleitung | - 1 - |
| 1.1 | Epidemiologie | - 1 - |
| 1.2 | Das TNM-System | - 1 - |
| 1.3 | Ziele der TNM-Klassifikation..... | - 9 - |
| 1.4 | Historische Entwicklung des TNM-Systems | - 9 - |
| 1.5 | TNM-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms von der dritten bis zur siebten Auflage | - 11 - |
| 1.6 | Probleme der TNM-Klassifikation | - 14 - |
| 1.6.1 | Die Klassifizierung basiert ausschließlich auf der anatomischen Ausdehnung | - 14 - |
| 1.6.2 | Die Abgrenzung der Stadien ist nicht exakt | - 14 - |
| 1.6.3 | Die Erhebung der cTNM und pTNM Klassifizierung ist nicht reproduzierbar | - 15 - |
| 1.6.4 | Die pT- und pN-Klassifizierung setzen eine primäre chirurgische Behandlung voraus..... | - 16 - |
| 1.6.5 | In der Klassifikation werden keine tumorbiologischen und patientenbezogenen Faktoren berücksichtigt..... | - 17 - |
| 1.7 | Alternative Klassifikationssysteme..... | - 20 - |
| 1.8 | TANIS..... | - 20 - |
| 1.9 | Vergleich TNM-Klassifikation und alternative Klassifikation..... | - 22 - |
| 2 | Patienten und Methoden | - 25 - |
| 2.1 | Auswahl der Patienten | - 25 - |
| 2.2 | Auswertung und Erfassung der Daten | - 25 - |
| 2.3 | Erfassungsschema der Daten | - 26 - |
| 2.4 | Stadienorientierte Therapiekonzepte | - 27 - |
| 2.5 | UICC Klassifikationssystem und alternative Klassifikationssysteme am Beispiel TANIS | - 27 - |
| 2.6 | Ermittlung onkologischer Ergebnisse | - 28 - |
| 3 | Ergebnisse | - 29 - |
| 3.1 | Univariate Analyse..... | - 35 - |
| 3.2 | Multivariate Analyse..... | - 43 - |
| 4 | Diskussion | - 44 - |
| 4.1 | Nachteile der TANIS-Systeme | - 47 - |

| | | |
|----------|---|---------------|
| 4.2 | Probleme des TNM-Systems | - 48 - |
| 4.3 | Weiterentwicklung der anatomischen Beschreibung des Tumors | - 50 - |
| 4.4 | Weiterentwicklung Nomogram..... | - 52 - |
| 4.5 | Zur Bedeutung molekularer Marker am Beispiel von Podoplanin | - 54 - |
| 4.6 | Weitere alternative Klassifikationssysteme | - 54 - |
| 4.7 | Computerbasierte Systeme..... | - 56 - |
| 4.8 | Artificial Neural Network | - 57 - |
| 4.9 | Das ideale Stagingsystem | - 60 - |
| 5 | Zusammenfassung..... | - 62 - |
| 6 | Literaturverzeichnis | - 63 - |
| 7 | Anhang | - 70 - |
| 7.1 | Tabellenverzeichnis | - 70 - |
| 7.2 | Abbildungsverzeichnis..... | - 71 - |
| 8 | Lebenslauf..... | - 72 - |

1. Einleitung

Die Abschätzung der Prognose von Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen ist in der medizinischen Praxis essentiell (33). Im frühen zwanzigsten Jahrhundert vertrat Halsted (33) die Theorie, dass ein solider Tumor sich schrittweise vom Ursprungsort über die regionären Lymphknoten zu den entfernten Organen ausbreitet und dort zur Metastasenbildung führt (58, 61, 73). Diese Theorie basierte auf Beobachtungen, dass sich die Ergebnisse mit zunehmender Tumorausbreitung verschlechtern (58, 61, 73). Im Bereich des Mammakarzinoms wurden sie zunächst von Steinhil 1905 und 1940 von Paterson genutzt um ein Klassifikationssystem zu entwickeln (73,74). Erst später entwickelte sich aus diesem Grundgedanken das TNM-System zur Klassifikation maligner Tumoren. Obwohl sich die TNM-Klassifikation als wertvolles Werkzeug erwiesen hat, wurden über die Jahre verschiedene Probleme und Schwächen deutlich ersichtlich (73).

1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der oralen Plattenepithelkarzinome variiert weltweit, in Großbritannien und den USA steigt sie seit Jahren stetig an und wird aktuell auf 10 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt (79). Die höchsten altersstandardisierten Anteile von über 20 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr sind in Süd- und Zentralasien dokumentiert (79). In Ländern mit der höchsten Inzidenz, wie Sri Lanka, Indien, Pakistan und Bangladesch sind Karzinome der Mundhöhle die häufigsten malignen Tumoren in der Bevölkerung und machen bis zu 30% aller Malignome aus (79). Im Vergleich dazu machen sie 3% im Vereinigten Königreich und 6% in Frankreich aus (79).

1.2 Das TNM-System

Das TNM-System basiert auf einer deskriptiven Beschreibung der anatomischen Ausdehnung des Primärtumors sowie dem Fehlen oder Vorhandensein von lokoregionären Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen (61, 72, 73, 62, 15, 13, 71). Es ist eine weltweit akzeptierte Klassifikation in der klinischen Praxis (61, 50, 48, 25). Sie entwickelte sich aufgrund der Beobachtungen, dass die Prognose und die

Behandlungsmodalitäten mit der Ausbreitung des Primärtumors (T-Klassifikation), dem Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung regionärer Lymphknotenmetastasen (N-Klassifikation) sowie dem Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen (M-Klassifikation) korrelieren (13, 51, 57, 78). Die TNM-Klassifikation ist tumor- und lokalisationsbezogen; dies bedeutet, dass zum Beispiel die Klassifikation für Mundhöhlenkarzinome und für Larynxkarzinome unterschiedlich ist (78). Deshalb ist es auch im Bereich der Mundhöhle entscheidend, die anatomischen Bezirke zu berücksichtigen. Wie in Tabelle 1 ersichtlich, werden für jeden anatomischen Bezirk Code-Nummern der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie aufgelistet (78).

Tabelle 1

| Anatomische Bezirke und Unterbezirke der Lippen und Mundhöhle | |
|--|--|
| Lippe | |
| 1. | Oberlippe, Lippenrot (C00.0) |
| 2. | Unterlippe, Lippenrot (C00.1) |
| 3. | Mundwinkel (C00.6) |
| Mundhöhle | |
| 1. | Mundschleimhaut <ul style="list-style-type: none"> a) Schleimhaut der Ober- und Unterlippe (C00.3, 4) b) Wangenschleimhaut (C06.0) c) Retromolargegend (C06.2) d) Sulcus buccomandibularis und -maxillaris (C06.1) |
| 2. | Oberer Alveolarfortsatz und Gingiva (C03.0) |
| 3. | Unterer Alveolarfortsatz und Gingiva (C03.1) |
| 4. | Harter Gaumen (C03.1) |
| 5. | Zunge <ul style="list-style-type: none"> a) Zungenrücken und Zungenrand vor den Papillae vallatae (vordere 2/3) (C02.0, 1) b) Zungenunterseite (C02.2) |
| 6. | Mundboden (C04) |

Tabelle 1: Anatomische Bezirke und Unterbezirke der Lippen und Mundhöhle

Tabelle 2**TNM: Klinische Klassifikation****T-Primärtumor**

| | |
|-----|---|
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung |
| T2 | Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung |
| T3 | Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung |
| T4a | <i>Lippe:</i> Tumor infiltrierte durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in den Mundboden oder in die Haut (Kinn oder Nase) |
| T4a | <i>Mundhöhle:</i> Tumor infiltrierte durch kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hypoglossus, M. palatoglossus, M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut |
| T4b | <i>Lippe und Mundhöhle:</i> Tumor infiltrierte Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna <i>Anmerkung:</i> Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder eines Zahnfaches durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4 |

N-Regionäre Lymphknoten

| | |
|-----|--|
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Keine regionäre Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung |
| N2 | Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben: |
| N2a | N2a Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung |
| N2b | N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung |
| N2c | Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung. |
| N3 | Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung |

Anmerkung: In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

M-Fernmetastasen

cM0 | Keine Fernmetastasen

M1 | Fernmetastasen

Tabelle 2: Klinische TNM-Klassifikation der siebten Auflage

Tumoren werden vor der Behandlung klassifiziert, dies dokumentiert der Buchstabe „c“, der die Tumorformel ergänzt. „c“ bedeutet klinische Klassifikation, das cTNM (79, 48). Diese Klassifizierung ist bedeutend für die Wahl der Therapie und deren Bewertung (78). Um die Tumoren zu klassifizieren stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung, wie klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren, Endoskopie, Biopsie (78). Während das cTNM auf klinischen, Prüfungsmethoden, wie zum Beispiel Computertomographie und Magnetresonanztomographie basiert, bedeutet pTNM („pathologisches TNM“) eine Klassifizierung nach histopathologischer Auswertung (74, 48, 78, 45). Auch wenn die posttherapeutische Klassifizierung des resezierten Gewebes eine genauere Einordnung in die TNM-Klassifikation erlaubt (45), ist dies aufgrund nicht-operativer Behandlungen wie der neoadjuvanten Radiochemotherapie nicht immer möglich (50). Zumeist liefert die pathologische Klassifizierung Daten, die zur Indikation einer adjuvanten Therapie genutzt werden können (78). Die vor der Behandlung festgestellten Befunde werden entsprechend ergänzt (78). Um den Primärtumor (pT) histopathologisch zu klassifizieren ist eine Resektion erforderlich; zur Beurteilung der regionären Lymphknoten (pN) muss eine entsprechend große Menge der Lymphknoten entfernt werden, um mit Sicherheit das Fehlen von Lymphknotenmetastasen zu bestätigen oder bei Vorhandensein der Lymphknotenmetastasen die pN-Kategorie bestimmen zu können (78). Um ein pN bestimmen zu können, werden bei einer selektiven Neck-Dissektion mindestens sechs oder mehr Lymphknoten, bei einer und radikalen oder modifiziert-radikalen Neck-Dissektion mindestens zehn oder mehr Lymphknoten benötigt. In Bezug auf die Größe werden die Metastasen, nicht die Lymphknoten gemessen (78).

Um Fernmetastasen pathologisch feststellen zu können, ist eine mikroskopische Untersuchung erforderlich. Für orale Plattenepithelkarzinome wird nur beim

radiologischen und klinischen Verdacht auf Fernmetastasen eine Probeentnahme in entfernten Organen durchgeführt (78).

Die Ergebnisse des histopathologischen Gradings werden mit dem Präfix G gekennzeichnet. Das Stadium G1 beschreibt einen gut differenzierten Tumor, während das Stadium G4 einen undifferenzierten Tumor bezeichnet (74). Das hier genutzte System des histologischen Grading basiert auf Brodders' Originalklassifikation, die zunächst drei Kategorien umfasste: gut, moderat und schlecht differenziert (79).

Tabelle 3

| G - Histopathologisches Grading | |
|--|---|
| GX | Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden |
| G1 | Gut differenziert |
| G2 | Mäßig differenziert |
| G3 | Schlecht differenziert |
| G4 | Undifferenziert |

Tabelle 3: Histopathologisches Grading der siebten Auflage

Die UICC und AJCC ergänzten das Basis TNM-System mit detaillierten Informationen (74, 78). Diese detaillierten Informationen sind mit Präfixen kodiert (74). Dabei beeinflussen die Kennzeichen nicht die Stadiengruppierung, sie verdeutlichen aber in bestimmten Fällen, dass eine gesonderte Analyse erforderlich ist (78). Dies ist allerdings nicht universell akzeptiert (74). Das Suffix „m“ wird benutzt um multiple Primärtumoren in den untersuchten anatomischen Bezirken anzuzeigen. Finden sich multiple simultane Tumoren in einem Organ, so wird die höchste T-Klassifikation mit der Anzahl der Tumoren in Klammern angegeben, zum Beispiel T2(m) oder T2(4) (78). Das y-Symbol wird dann genutzt, wenn eine Klassifizierung nach neoadjuvanter Therapie erfolgt, wie zum Beispiel bei yT2N2M0 (78). Die Präfixe r und R zeigen an, ob es sich um ein rezidivierendes Tumorgeschehen r nach krankheitsfreiem Intervall (78) oder residualem Tumorgewebe R handelt und verdeutlicht so das Ergebnis der Behandlung (74). Das Symbol „a“ kennzeichnet Fälle, die eine Klassifikation im Rahmen einer Autopsie ermöglichen (78). Die Invasion von Tumorzellen in das lymphatische und venöse System werden durch die Präfixe L und V klassifiziert (74).

Die lymphovaskuläre Invasion ist ein Faktor, der das Überleben in der univariaten Analyse beeinflusst (79, 18, 81). Sie werden in der siebten Auflage der TNM-Klassifikation unter dem Überbegriff: fakultative Deskriptoren geführt. Dazu gehört auch die perineurale Invasion, die durch das Präfix Pn gekennzeichnet ist (78).

Tabelle 4

| Fakultative Deskriptoren | |
|---------------------------------|--|
| L-Lymphgefäßinvasion | |
| LX | Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden |
| L0 | Keine Lymphgefäßinvasion |
| L1 | Lymphgefäßinvasion |
| V-Veneninvasion | |
| VX | Veneninvasion kann nicht beurteilt werden |
| V0 | Keine Veneninvasion |
| V1 | Mikroskopische Veneninvasion |
| V2 | Makroskopische Veneninvasion |
| | Anmerkung: Makroskopischer Befall der Wand einer Vene (ohne Tumor im Lumen) wird als V2 klassifiziert. |
| Pn-Perineurale Invasion | |
| PnX | Perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden |
| Pn0 | Keine perineurale Invasion |
| Pn1 | Perineurale Invasion |

Tabelle 4: Fakultative Deskriptoren der siebten Auflage

Der Faktor C (C = Abkürzung von „Certainty“ = Diagnosesicherheit) reflektiert die Aussagekraft der Klassifikation gemäß den genutzten diagnostischen Methoden (73, 74, 78, 71). Dieser C-Faktor rangiert von C1, mit Nutzung der diagnostischen Standardmethoden, bis C5, wenn das TNM-Stadium nach der Auswertung der Autopsieergebnisse erfolgt (74). Die Verwendung ist fakultativ (78,71). Der C-Faktor wird hinter die Klassifikation T, N und M gesetzt, zum Beispiel T3C2 (78,71). Im Allgemeinen entspricht die pathologische Klassifikation der C4-Kategorie, während die klinische TNM-Klassifikation den Sicherheitsgraden C1 bis C3 zugeordnet wird (71,78).

Tabelle 5

| Definitionen des C-Faktors | |
|-----------------------------------|--|
| C1 | Aussage aufgrund von diagnostischen Standardmethoden, zum Beispiel Inspektion, Palpation und Standardröntgenaufnahme, intraluminale Endoskopie bei bestimmten Organen |
| C2 | Aussage aufgrund spezieller diagnostischer Maßnahmen, zum Beispiel bildgebender Verfahren: Röntgenaufnahmen in speziellen Projektionen, Schichtaufnahmen, Computertomographie (CT), Sonographie, Lymphographie, Angiographie; nukleare medizinische Untersuchungen; Kernspintomographie (MRT); Endoskopie, Biopsie und Zytologie |
| C3 | Aussage aufgrund chirurgischer Exploration einschließlich Biopsie und zytologischer Untersuchung |
| C4 | Aussage nach definitiver chirurgischer Behandlung und pathologischer Untersuchung des Tumorresektates |
| C5 | Aussage aufgrund einer Autopsie |

Tabelle 5: Definitionen des C-Faktors der siebten Auflage

Das Präfix R zeigt an, ob es sich um ein rückständiges Tumorgewebe R handelt und verdeutlicht so das Ergebnis der Behandlung (71, 74). Sowohl die TNM-, als auch die pTNM-Klassifikation können durch die R-Klassifikation ergänzt werden (71, 78).

So wird die Effizienz der Therapie verdeutlicht und das weitere therapeutische Vorgehen beeinflusst (71, 78). Die siebte TNM-Klassifikation spricht der R-Klassifikation eine zuverlässige Voraussage der Prognose zu (71, 78).

Tabelle 6

| Definitionen der R-Klassifikation | |
|--|---|
| RX | Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden |
| R0 | Kein Residualtumor |
| R1 | Mikroskopischer Residualtumor |
| R2 | Makroskopischer Residualtumor |

Tabelle 6: Definitionen der R-Klassifikation der siebten Auflage

Durch die verschiedenen T, N, und M Kategorien der aktuellen TNM-Klassifikation für Mundhöhlenkarzinome entstehen 40 (5 x 4 x 2) Kombinationsmöglichkeiten. Dazu gehört die lokale Tumorausbreitung (T1-T4b), die Beteiligung der regionalen Lymphknoten (N0-N3) und das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M0-M1) (74, 50). Zur Stratifizierung werden verschiedene TNM Kombinationen mit mutmaßlich ähnlicher Prognose in Tumorstadien gruppiert (32, 37, 48, 57, 73). Die 40 möglichen Kombinationen werden in 6 Stadien (I, II, III, IVa, IVb, IVc) zusammengefügt. Diese sind mit römischen Ziffern I, II, III, IVa, IVb, IVc belegt (5, 50, 48, 74).

Das TNM-System arbeitet wie ein Gefäßmodell; die TNM-Faktoren werden genutzt um eine wechselseitig exklusive und eingehende Aufteilung der Patienten zu vollziehen, so dass jeder Patient einem Gefäß zugeordnet werden kann. Die Gefäße wiederum werden in größere Gruppen, den Stadien, aufgeteilt (12). Die Überlebensrate der Patienten eines Gefäßes prognostiziert eine Vorhersage für einen neuen Patienten, der diesem Gefäß zugeordnet wird (12).

Tabelle 7

| Stadiengruppierung für Karzinome der Lippen und Mundhöhle | | | |
|--|------------|------------|----|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1 | N0 | M0 |
| Stadium II | T2 | N0 | M0 |
| Stadium III | T1, T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0, N1 | M0 |
| Stadium IVA | T1, T2, T3 | N2 | M0 |
| | T4a | N0, N1, N2 | M0 |
| Stadium IVB | Jedes T | N3 | M0 |
| | T4b | Jedes N | M0 |
| Stadium IVC | Jedes T | Jedes N | M1 |

Tabelle 7: Stadiengruppierung für Karzinome der Lippe und Mundhöhle der siebten Auflage

1.3 Ziele der TNM-Klassifikation

Durch eine internationale einheitliche Klassifikation maligner Tumoren ist der Austausch von klinischen Erfahrungen und Behandlungsergebnissen zwischen den Behandlungszentren möglich (26, 48, 60, 71-74, 78). Zudem kann ein Hinweis auf die Prognose und das klinische Verhalten des Tumors gewonnen werden. Ein weiteres Ziel ist es, die Entscheidung für eine adäquate Behandlung anhand der anatomischen Tumorausdehnung zu ermöglichen (26, 48, 60, 71-74, 78). Nicht zuletzt soll die TNM-Klassifikation zur wissenschaftlichen Auswertung der Behandlungsergebnisse beitragen (71, 78), so dass ein entscheidender Beitrag zur kontinuierlichen Erforschung menschlicher Tumorerkrankungen geleistet wird (48, 71, 72).

1.4 Historische Entwicklung des TNM-Systems

Der französische Chirurg Pierre Denoix entwickelte das TNM-System zwischen 1943-1952 am Institut Gustave-Roussy in Paris (71, 73, 74, 78). The International Union Against Cancer (UICC) gründete 1950 das Committee on Tumour Nomenclature and Statistics. Dieses Komitee griff für die Klassifikation klinischer Stadien die vom Subkomitee der WHO zur Registrierung von Krebserkrankungen und ihrer statistischen Erfassung vorgeschlagene allgemeine Definition der lokalen Ausdehnung maligner Tumoren auf (71, 78). 1953 erfolgte ein Treffen mit der vom internationalen Radiologenkongress eingesetzten internationalen Commission on Stage-grouping in Cancer and Presentation of Results of Treatment of Cancer statt. Hier einigte man sich auf eine gemeinsame Methode der Klassifikation der anatomischen Ausbreitung der Erkrankung unter Verwendung des TNM-Systems (71, 78). 1954 wurde das Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics von der Forschungskommission der UICC gegründet. Sie setzen die Studien fort um die allgemeine Klassifikation auf Karzinome aller Art auszudehnen (78). 1958 wurden erstmals Empfehlungen für die klinische Stadieneinteilung des Mamma- und Larynxkarzinoms für die Darstellung von Behandlungsergebnissen veröffentlicht (1, 71, 78).

Ein Jahr später erfolgte eine zweite Veröffentlichung mit revidierten Vorschlägen für die Klassifikation des Mammakarzinoms, deren klinische Anwendung und die Auswertung einer 5-Jahres-Periode (1960-1964) (71, 78). 1960-1967 veröffentlichte das Komitee 9 Broschüren von 23 untersuchten Körperregionen mit malignen Tumoren.

Zudem wurde darin empfohlen die Klassifikation für jede wichtige Körperregion einer fünfjährigen prospektiven oder retrospektiven Feldstudie zu unterziehen, so dass die TNM-Klassifikation einem kontinuierlichen Anpassungsprozess an neuen Erkenntnissen der onkologischen Forschung unterliegt (71, 78).

1966 wurde das Committee on Tumour Nomenclature and Statistics in Committee on TNM Classification umbenannt (1, 71, 78). 1968 wurden die Broschüren in einem Taschenbuch, dem Livre de Poche, erstmals publiziert (62, 71, 73). 1969 erschien ein Ergänzungsband mit Empfehlung für die Durchführung von Feldstudien, Darstellung von Endergebnissen und Bestimmung der Überlebensraten. Das Livre de Poche wurde in elf Sprachen übersetzt (71). In der zweiten (1974) und dritten Auflage (1978) entwickelte sich das TNM-System bezüglich Klassifikationen neuer anatomischer Bezirke und Verbesserungen früherer Veröffentlichungen (71, 78). In der dritten Auflage von 1982 wurden neue Klassifikationen im Bereich von Tumoren im Kindesalter in Zusammenarbeit mit der Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) eingeführt (71, 78). Eine Broschüre zur Klassifikation von Augentumoren wurde 1985 eingeführt (71, 78). Parallel entwickelte das American Joint Committee on Cancer (AJCC) eine eigene Klassifikation. Am 13. International Cancer Congress 1982 einigten sich UICC und AJCC auf die Entwicklung einer einzelnen standardisierten TNM-Klassifikation (71, 73, 74, 78). 1987 erfolgte die Publikation der gemeinsamen TNM-Klassifikation in der als vierte Auflage bekannten Edition (57, 58, 74, 78). Nach 1994 wurde das Statistics in Committee on TNM Classification als "TNM Prognostic Factor Project Committee" bezeichnet (1, 71). Dies veröffentlichte das TNM-Supplement. Dieses Werk sollte in erster Linie eine einheitliche Anwendung des TNM-Systems durch detaillierte Erklärungen mit praktischen Beispielen fördern, sowie die Modifikation bestehender Klassifikationen. Eine zweite Auflage erschien 2001 (71, 78). 1995 kam es zudem zur Veröffentlichung des Buches „Prognostic Factors in Cancer“ in dem die Prognosefaktoren verschiedener Krebslokalisationen diskutiert werden (71, 78). Auch hier erschien eine zweite Auflage 2001. Die dritte Auflage lieferte zusätzlich Evidenz-basierte Kriterien um die Bedeutung der Prognosefaktoren zu betrachten (78).

Weitere Auflagen des TNM-Systems folgten 2003 (71) und die jetzt gültige neue 7. Auflage des AJCC Cancer Staging Manual von 2010 (73, 77). Veränderungen oder

Revisionen sollten von evidenzbasierten Informationen abgeleitet werden, deren Basis eine große Patientenkohorte ist. Die empirisch erhobenen Daten entstammen einer großen Population und klinisch basierten Tumorregistrierungen oder prospektiven randomisierten klinischen Studien (73).

Tabelle 8

Übersicht der Ersterscheinungen der Auflagen der TNM-Klassifikationen

| | |
|------|----------------------------------|
| 1968 | Erste Auflage als Livre de Poche |
| 1974 | Zweite Auflage |
| 1982 | Dritte Auflage |
| 1987 | Vierte Auflage |
| 1997 | Fünfte Auflage |
| 2002 | Sechste Auflage |
| 2010 | Siebte Auflage |

Tabelle 8: Übersicht der Ersterscheinungen der Auflagen der TNM-Klassifikationen aus der siebten Auflage

Tabelle 9

Namensänderungen der TNM-Komitees der UICC

| | |
|------|---|
| 1950 | Committee on Tumour Nomenclature and Statistics |
| 1954 | Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics |
| 1966 | Committee on TNM Classification |
| 1994 | TNM Prognostic Factors Project Committee |
| 2003 | TNM Prognostic Factors Core Group |

Tabelle 9: Namensänderungen der TNM-Komitees der UICC der siebten Auflage

1.5 TNM-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms von der dritten bis zur siebten Auflage

Die Klassifikation der Mundhöhle basiert auf ausgewerteten Feldstudien. Durchgeführt wurden diese Studien von den Task Forces on Head and Neck Cancers des American

Joint Committee und dem DÖSAK (Deutsch – Österreichischen – Schweizerischen Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich) (72).

In der dritten Auflage von 1982 wurde eine fünfte Gruppe für Kopf- und Halstumoren im Bereich der Mundschleimhaut als Stadium 0 für das Carcinoma in situ definiert (56, 57). Zudem wurde der Lymphknotenstatus nun anhand der Lymphknotengröße erfasst und nicht mehr abhängig von der Frage, ob diese verschieblich oder fixiert sind (50, 74). Aufgrund der großen Zahl an Kategorien, in die die Patienten eingeordnet werden konnten, wurde nach einer Weiterentwicklung in Form einer Zusammenfassung, der Stadiengruppierung, gesucht. Hierbei wurde nach einer sinnvollen und homogenen Gruppeneinteilung mit Bezug auf das Überleben gesucht. Während die Stadiengruppierungen I-III eine begrenzte Anzahl um Kategorien umfasste, enthielt Stadium IV eine Vielzahl an Kategorien, sodass die prognostische Aussage reduziert war (17). Während in der vierten Auflage (1987) die Definitionen der Stadiengruppierungen konstant blieben, kam es in der fünften Auflage (1997) zur Erweiterung des Stadiums IV für alle Gebiete mit Ausnahme der Schilddrüse (56, 57). Stadium IV diente zunächst nur dazu, einen Tumor als fortgeschritten zu bezeichnen (57). Sie umfasste multiple Kategorien von T4N0M0 bis T4N3M1 und galt als zu umfassend, um eine heterogene Gruppe zu beschreiben, die sowohl in der Ausdehnung der Erkrankung als auch in der Vorhersage der Prognose stark voneinander abwichen (50, 57). So wurden auch kleine Tumoren im Bereich des Alveolarkamms als Stadium IV klassifiziert, sobald eine Infiltration des knöchernen Alveolarkamms vorlag (39). Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde das Stadium IV ab der fünften Auflage 1997 weiter unterteilt in IVa, IVb, IVc (50, 57, 58, 74, 78). Stadium IVa beschreibt einen lokal fortgeschritten ausgedehnten Primärtumor (T4) mit minimalem oder keinem Lymphknotenbefall (N0-N1) und dem Fehlen von Fernmetastasen (M0) (56). Diese Tumoren können chirurgisch reseziert werden (61). Stadium IVb verzeichnet eine fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung (N2 oder N3) ohne das Auftreten von Fernmetastasen (M0) ohne Berücksichtigung der T-Klassifikation (57). Diese Tumoren gelten als chirurgisch primär nicht resektabel. In diesem Stadium kann eine neoadjuvante Behandlung zur Tumorverkleinerung erfolgen (60, 61). Stadium IVc determiniert das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1) ohne Berücksichtigung der T oder N-Klassifikation. Für diese Patienten bietet sich ein palliatives

Behandlungskonzept an. Aufgrund dieser Modifikationen werden Mundhöhlenkarzinome aktuell in sieben Stadien eingeteilt: 0, I, II, III, IVa, IVb, IVc (57, 74). Die Idee, die diese Veränderung bedingt, ist, dass Erkrankungen mit dem Ausbleiben von Fernmetastasen aber ungewisser Prognose abgegrenzt werden von einer fortgeschrittener Erkrankung, die möglicherweise durch ein aggressives Behandlungsschema kuriert werden kann (50). Diese Bemühungen erzielten jedoch nur einen bescheiden Fortschritt in der Verbesserung der prognostischen Aussage der Stadiengruppierungen (50).

In der sechsten Auflage aus dem Jahre 2003 wurde eine einheitliche Größenbeschreibung für die oberen Kopf- und Halsgebiete, zu denen die Mundhöhle, der Oropharynx, die Speicheldrüsen und die Schilddrüse zählen, eingeführt (61). Zudem wurde die T4-Klassifikation im Bereich der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle weiter unterteilt in T4a und T4b. T4a umfasste resezierbare Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, während nicht resezierbare Tumoren dem Stadium T4b zugeordnet wurden (61, 60, 54). Auch die anatomische Ausdehnung zeigte eine deutliche Unterscheidung zwischen T4a und T4b. Während T4a ein tumoröses Geschehen beschreibt, dass in den kortikalen Knochen, in die äußere Muskulatur der Zunge, in die Kieferhöhle und die Haut eindringt, bezieht sich T4b auf ein Eindringen in das Spatium masticatorium, in den Processus pterygoideus, in die Schädelbasis, in die Arteria carotis interna (54, 78). Zum Spatium masticatorium gehören der aufsteigende Ast des Unterkiefers, der Musculus masseter, Musculus pterygoideus medialis und lateralis sowie der Musculus temporalis (54). Aufgrund der ungünstigen tiefen anatomischen Lage ist eine chirurgische Tumorentfernung im Gesunden nur schwerlich zu vollziehen (54). Die Änderung der siebten Auflage der TNM-Klassifikation betreffen im Wesentlichen die Oro- und Hypopharynxkarzinome in Form geänderter Definitionen einzelner T- und N- Kategorien (61, 62, 77). Zudem finden sich Ergänzungen und kleine Änderungen im Bereich der Schilddrüsenkarzinome. Neu eingeführt wurde eine TNM-Klassifikation für die malignen Melanome des oberen Aerodigestivtrakts (77). Für Karzinome der Mundhöhle wird in der Bewertung zwischen mittelgradig fortgeschritten, risikoarmen und sehr fortgeschritten - hochrisikoreich im Sinne von T4a und T4b Tumoren - unterschieden (10, 49).

1.6 Probleme der TNM-Klassifikation

Das TNM-System ermöglicht eine einheitliche Methode zur Beurteilung des kanzerogenen Geschehens und ermöglicht dem behandelnden Arzt eine Prognose für eine große Gruppe an Patienten zu definieren, jedoch kann für einen einzelnen Patienten nur begrenzt ein Rückschluss auf die Prognose gezogen werden (29).

1.6.1 Die Klassifizierung basiert ausschließlich auf der anatomischen Ausdehnung

Die histopathologische Differenzierung wird in der TNM-Klassifikation gekennzeichnet mit dem Präfix G, unter Berücksichtigung der Abhängigkeit der Klassifizierung von der Intraobserver- und Interobserver-Variabilität (73-75). Um die Entscheidung über eine adäquate Therapie zu treffen, ist die korrekte histologische Diagnose entscheidend (73). Erforschungen diesbezüglich werden einen steigenden Einfluss in der Routinediagnose erfahren, wenn es nicht möglich ist, Tumoren auf andere Art und Weise zu klassifizieren (73). Neue Ansatzpunkte diesbezüglich bieten Forschungen auf molekularer Ebene, wie der molekularer Marker Podoplanin.

1.6.2 Die Abgrenzung der Stadien ist nicht exakt

Das TNM-System basiert auf einem temporären Modell (12). Dabei wird die tumoröse Ausbreitung als ein kontinuierliches zeitliches Geschehen betrachtet, das mit steigender Ausbreitung die Überlebensrate reduziert (12). Traditionell wird die Ausbreitung des Tumors als ein schrittweiser Prozess betrachtet. Dabei erfolgt die Ausbreitung vom Ursprungsort über die regionären Lymphknoten zu den entfernten Organen und führt dort zur Metastasenbildung (58, 61). Die Ausbildung von Metastasen wird als ein zeitlich spätes Ereignis der Tumorausbreitung betrachtet (73). Abweichend von dieser These entstanden Beobachtungen, die eine Metastasierung zu früheren Zeitpunkten bestätigen (73). Das System basiert auf dem Zusammenhang zwischen der zeitlichen Progression des Tumors und der vorhersagenden Genauigkeit. Reduziert sich die zeitliche Dimension, reduziert sich auch die Aussagekraft der Prognose (12). Die

verschiedenen Kombinationen der T, N und M Klassifikationen werden in Stadiengruppierungen zusammengefasst (50, 73, 74). Diese Stadiengruppierung reduziert die Genauigkeit der TNM-Klassifikation (12). Idealerweise sollte die Überlebensrate der Patienten mit ähnlichem Tumorstadium vergleichbar (gute Kalibrierung) und zwischen den Stadiengruppierungen sollte die Überlebensrate deutliche Unterschiede aufweisen (61). Die Überlebensraten sollten sich mit dem ansteigenden Ausmaß der morphologischen Ausbreitung des Tumors und der zugehörigen TNM Stadiengruppe reduzieren (73). Allerdings ist innerhalb derselben TNM Stadiengruppierung eine große Auswahl im Überleben und Ansprechverhalten auf die Behandlung zu beobachten und die Kalibrierung bleibt mangelhaft (26, 27, 28). Man spricht von einer Inhomogenität innerhalb einer Gruppe, sowie einem Mangel an Differenzierung zwischen den Gruppen (61). Ein Grund dafür, dass sich die Ergebnisse über die Jahre nicht verbessert haben, bedingt die Tatsache, dass zu viele Patienten, einer bestimmten Stadiengruppierung zugeordnet und entsprechend behandelt wurden, die auf einer fehlerhaften TNM Klassifikation basieren. Dies führt zu einer Über- oder Unterbehandlung (3, 4, 73). Selbst wenn die Patienten desselben Stadiums eine vergleichbare Überlebensrate aufwiesen, unterscheiden sich die Tumoren in ihrem biologischen Verhalten und den daraus resultierenden Behandlungsbedürfnissen (76). Takes et al. (73) betrachtet die Stadiengruppierung für alle Typen der Kopf- und Halskarzinome als irrelevant. Seiner Meinung nach sind klinische Stadiengruppierungen für die Wahl der Behandlung und der Prognose des Ergebnisses unzureichend (73).

1.6.3 Die Erhebung der cTNM und pTNM Klassifizierung ist nicht reproduzierbar

Das Problem der cTNM-Klassifizierung liegt an der Unklarheit, welches Mittel genutzt wurde, um eine Klassifizierung vor der Behandlung zu ermöglichen (45). Dies ist besonders entscheidend für die Bewertung der cN-Klassifikation. Zum einen können radiologische Techniken, wie routinemäßig genutzte bildgebende Verfahren (CT oder MRT) oder neuere bildgebende Verfahren wie die 18-Fluorodesoxyglucose Positronen Emissions Tomographie (FDG-PET) genutzt werden (73). Durch den Einsatz präziserer

diagnostischer Tests können Patienten einem höheren klinischen Stadium zugeordnet werden und somit die Erfolgsaussichten des Patienten steigern, als es mit konventionellen Methoden möglich wäre (74). Dadurch werden die Patienten in entsprechende klinische Stadien verteilt und erhöhen so die Ergebnisse des Stadiums ohne einen Wandel in dem aktuellen Gesamtergebnis der Behandlung zu vollziehen. Dieses Phänomen wird als Stadienmigration bezeichnet (73, 74).

Die pN-Klassifikation basiert auf der Anzahl, Größe und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen (71, 78). Dabei wird nicht berücksichtigt, dass die Exaktheit des Auffindens von Lymphknotenmetastasen von dem Ausmaß der chirurgischen Resektion, der Gründlichkeit des Suchprozesses während der Neck Dissektion durch den Pathologen und der Anzahl der Sektionen, die jedem Lymphknoten zuteilwird, abhängig ist (73). Es bleibt auch undefiniert, welches arithmetische Mittel zur Beurteilung des Lymphknotenstatus genutzt wird. Durch den Einsatz von Immunhistochemie oder molekularen Techniken erhöht sich die Auffindungsrate auch kleinster metastatischer Tumordepots. Ein Ultra-Stagingsystem würde die präzisen pathologischen Evaluationsmethoden mit einbeziehen um eine adäquate Stadienklassifikation zu erzielen (73).

1.6.4 Die pT- und pN-Klassifizierung setzen eine primäre chirurgische Behandlung voraus

Die pTNM-Klassifikation ist prognostisch bedeutender als die cTNM-Klassifikation, da durch die Untersuchung des Probematerials des Tumors die Klassifikation des Lymphknotenstatus ermöglicht wird (73). Dabei wird bei den Patienten eine primäre operative Behandlung vorausgesetzt wobei die Möglichkeit einer neoadjuvanten Therapie außer Acht gelassen wird (12). Die neoadjuvante Therapie hat die Reduktion der Tumorgöße, und der Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen zum Ziel hat (12). Die klinischen Ergebnisse dieser Patienten können nicht mit den Ergebnissen der Patienten verglichen werden, die chirurgisch behandelt und so im Sinne der pTNM-Klassifizierung eingeordnet wurden (73). Die TNM-Klassifikation berücksichtigt nicht die Erfolge im Bereich der Überlebensrate durch Nutzung neoadjuvanter,

antihormoneller Therapie, Chemotherapie und den neueren monoklonalen Molekulartherapien (12, 13).

1.6.5 In der Klassifikation werden keine tumorbiologischen und patientenbezogenen Faktoren berücksichtigt

Im TNM-System werden außer der anatomischen Tumorausdehnung keine weiteren Faktoren berücksichtigt (61, 26, 48, 74). Während für die chirurgische Behandlung anatomische Kriterien entscheidend für eine potentielle Resektion der Erkrankung sind, sind für andere Behandlungsmodalitäten, wie zum Beispiel eine Radiochemotherapie, biologische Charakteristika genauso, wenn nicht sogar wichtiger, für die Entscheidung der optimalen Behandlungsmöglichkeiten und -ergebnisse Studien haben gezeigt, dass das Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie nicht mit dem cT- und dem cN Stadium assoziiert ist (49, 73). Faktoren, wie Tabak oder Alkohol, die die Prognose maßgeblich beeinflussen, aber nicht in direkter Verbindung zum tumorösen Geschehen stehen, werden in ihrer Auswirkung auf die Klassifizierung ebenfalls nicht berücksichtigt (48, 62, 74). Obwohl die Einführung anderer charakteristischer Eigenschaften des Tumors eine bessere prognostische Vorhersage zum Ziel hätte, bestünde die Gefahr einer überdetaillierten und komplexen Klassifikation, die ihre Benutzerfreundlichkeit verliert (61).

Diese Limitation verdeutlicht den Bedarf eine Balance zwischen einem einfachen und benutzerfreundlichen System zu schaffen, das zudem praxisorientierter und komplexer ist, um die individuelle Prognose und die Forschung zu idealisieren (61, 73).

Tumorabhängige Faktoren

Die Ausdehnung des Tumors ist entscheidend in der Klassifizierung und Stadienzuordnung des Tumors. Während die Informationen über die anatomische Ausdehnung des Tumors von der TNM-Klassifikation erfasst werden, ist das davon abzugrenzende Volumen des Tumors nicht berücksichtigt (10, 62, 79). Es muss berücksichtigt werden, dass Tumoren die Tendenz aufweisen, sich submukosal auszubreiten (73). Dabei kann die Ausdehnung des Tumors in tiefere Regionen schwierig zu überprüfen sein. Da die Anzahl der Klon-Stammzellen des Tumors einen

linearen Anstieg zum Volumen des Tumors zeigt, ist das Tumolvolumen besonders bei der Vorhersage lokoregionaler Ergebnisse zu berücksichtigen (73). Das biologische Tumolvolumen kann durch neue bildgebende Verfahren evaluiert werden (55). Es spielt eine wichtige Rolle bei der Resistenz von Tumorzellen gegenüber der Radio- oder Chemotherapie (73). So kann eine Behandlung aufgrund der tumorbedingten Hypoxie fehlschlagen (41). Deshalb sollte eine mögliche Hypoxie identifiziert und qualifiziert werden, nicht nur in Bezug auf die Voraussage des Ergebnisses, sondern besonders um Patienten für eine Begleittherapie bei hypoxiassoziierter Radioresistenz zu selektieren (41). Das mikroskopische Wachstumsmuster des Tumors scheint in Korrelation mit dem biologischen Verhalten des Tumors zu stehen; dies kann die Wahl der Behandlung und die Auswirkung auf die Patientenprognose beeinflussen (73). Auch das Wachstumsmuster wird im aktuellen TNM-System nicht berücksichtigt. Zervikale Lymphknotenmetastasen sind als der stärkste unabhängige prognostische Faktor bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle akzeptiert (50, 79). Auch wenn die aktuelle siebte Auflage des AJCC/UICC TNM-Systems derzeit eine Unterscheidung unterschiedlicher Level der Lymphknotenmetastasen nicht berücksichtigt, hat sich die AJCC Task Force for Head and Neck Sites bereits für eine Differenzierung ausgesprochen (73). Dabei werden Lymphknotenmetastasen zwischen der oberen Grenze des Halses bis zum unteren Rand des Schilddrüsenknorpels mit dem Präfix U bezeichnet. Lymphknotenmetastasen unterhalb dieser Grenze werden mit dem Präfix L dargestellt (62, 73). Auch die extrakapsuläre Tumorausbreitung in die regionären Lymphknoten ist mit der steigenden Häufigkeit lokoregionalen Wiederauftretens des Tumors oder dem Auftreten von Fernmetastasen verbunden. Daraus resultiert eine Senkung des Überlebens der Patienten (23, 73, 80). Auch dies wird in der aktuellen Auflage der UICC TNM-Klassifikation nicht berücksichtigt.

Molekularbiologische Faktoren

Das TNM-System enthält keine Informationen, die im Hinblick auf die natürliche Entwicklung eines Krebsgeschehens arbeiten (12). Neuste Studien verdeutlichen den Einfluss der Expression von Podoplanin auf die metastatische Ausbreitung der Tumorzellen zu den zervikalen Lymphknoten (51). Podoplanin ist ein transmembranes Glycoprotein des Muzintypes, das von lymphatischen endothelialen Zellen exprimiert

wird (51). Neben Podoplanin wird aber auch das humane Papillomavirus (HPV) zu den relevanten Biomarkern gezählt (10, 19, 21, 69, 79). Auch wenn noch unklar ist, wie nichtlineare oder interaktionale Biomarker in die TNM-Klassifikation integriert werden können (12, 13), spricht sich Burk et al (12) dafür aus, eine Behandlung zu wählen, die abhängiger von der molekularen Biologie der Tumoren ist, als von der anatomischen Lokalisation. Die tumoröse Ausbreitung wird zumeist nur als ein kontinuierliches zeitliches Geschehen betrachtet (12). Doch die zeitliche Determinierung der Tumorentwicklung, muss sich in eine biologische Determinierung entwickeln, da die Karzinogenese von den molekularen Faktoren des Tumors abhängig ist (12). Der biologische Determinismus vertritt den Standpunkt, dass die anatomische Lokalisation des Tumors mehr von den zur Detektion des malignen Geschehens genutzten Faktoren abhängig ist, als vom Tumor selbst. Auch wenn die Wichtigkeit tumorbiologischer Faktoren allgemein anerkannt wird, entsteht die Frage, wie solche nicht-morphologischen Faktoren in eine umfassende Tumorklassifikation einbezogen werden können (73).

Patientenabhängige Faktoren

Das aktuelle TNM-System berücksichtigt keine patientenabhängige Faktoren (73). Dazu gehören Faktoren wie das Alter, Geschlecht, Alkohol, Nikotin, aber auch die Kompetenz des Immunsystems. Ein kompetentes Immunsystem ist bei der Kontrolle der Tumorprogression notwendig (73). In der mehr dimensional Analyse großer Patientengruppen scheint das Alter einen prognostischen Einfluss auf die Vorhersage der Patientenprognose zu haben (6, 52), auch wenn das biologische Alter entscheidender ist, als das chronologische (73). Wie auch das Alter, scheint auch das Geschlecht ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben bei Patienten mit Kopf- und Halskarzinomen zu sein (22, 46, 52, 73). Dabei scheint das weibliche Geschlecht eine bessere Prognose zu haben, als das Männliche (73, 47, 48). Tabak- und Alkoholkonsum sind prognostisch aussagekräftige Indikatoren des Überlebens; sie erhöhen das Krebsrisiko für orale Karzinome und weitere Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes signifikant (30, 79). Auch der Ernährungsstatus eines Patienten beeinflusst die Prognose und die Reaktion auf die Behandlung. Takes et al. (73) spricht sich dafür aus, vor Behandlungsbeginn den Ernährungsstatus des Patienten zu erheben und ihn so Teil der

Klassifikation zu werden, um die Wahl der Behandlung zu verbessern (66). Eine Berücksichtigung sollte auch die Komorbidität finden. Besonders bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen scheint eine Verbindung zum Alkohol- und Tabakgenuss wahrscheinlich (73,79), demzufolge sie eine signifikante Entwicklung der Morbidität sämtlicher Organsysteme aufweisen. Der prognostische Einfluss der Komorbidität, wie zum Beispiel die koronaren Herzerkrankungen, Leberzirrhose, Zweittumoren und chronische Niereninsuffizienz, auf das Behandlungsergebnis der Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen, wurde in der Literatur beleuchtet (31, 38, 63, 73).

Umweltbedingte Faktoren

Neben tumor- und patientenbezogenen Faktoren, spielen auch umweltbedingte Faktoren eine Rolle (73). So sind Unterschiede in der Diagnosefindung, therapeutischer Behandlungskonzepte, Screening und Nachuntersuchungen mit der Sozioökonomie des Landes in Verbindung zu setzen (73).

1.7 Alternative Klassifikationssysteme

Die Stadiengruppierungen der Union International Contre le Cancer im Jahre 1987 bestanden aus vier Stadien (17). Während die Stadien I, II und III eine limitierte Anzahl an Kategorien umfasste, bestand das Stadium IV aus einer Vielzahl an Kategorien. Demzufolge war die prognostische Aussagekraft der Klassifikation limitiert. Im Rahmen der Entwicklung der UICC TNM-Klassifikation wurde das Stadium IV in drei Subgruppen: IVa, IVb und IVc unterteilt (17).

Aus der Bemühung heraus ein höheres Level an Abgrenzung zwischen den einzelnen UICC Stadienklassifikation zu erzielen, werden verschiedene Modelle beschrieben, die auf Basis der T und N Daten arbeiten (14, 35, 40, 48, 58, 70, 74).

Ein Beispiel hierfür ist das TANIS – System.

1.8 TANIS

Eines der bekanntesten Beispiele ist der T and N Integer Score (TANIS). Das TANIS - Schema ist erstmals 1993 von Jones (40) und Kollegen beschrieben und auf Grund des Mangels an prognostischer Relevanz auf Basis der vierten Edition der UICC

Stadiengruppierungen entwickelt worden (17, 26, 27, 48, 50, 58). Dieses Schema basiert auf dem System der Einstufung ganzzahliger Ergebnisse für die T und N Klassifikation im Bereich von Werten von eins bis sieben (17, 48, 50, 74). Die Entwickler analysierten eine Gruppe von 86 Patienten mit Stadium II bis IV im Bereich von Kopf- und Halskarzinomen und schlussfolgerten, dass das TANIS-System eine bessere prognostische Beschreibung als das TNM-System der UICC ermöglicht (27, 48, 61). TANIS basiert auf der Annahme, dass T und N gleichmäßig wichtige und unabhängige prognostische Faktoren für die Überlebensrate sind, und dass die Werte für T und N einfach addiert werden können (27, 48, 61). Dabei werden für die T-Klassifikation ganzzahlige Werte zwischen eins bis vier mit den ganzzahligen Werten der N-Klassifikation zwischen null bis drei addiert (17). Zudem wird eine Gruppierung in drei Stadien genutzt: Stadium I mit TANIS 1-3, Stadium II mit TANIS 4, Stadium III mit TANIS 5-7 (17, 26, 28). Hauptvorteile von TANIS sind die einfache Handhabung, die Möglichkeit eine annehmbare Anzahl von Gruppen zu definieren und die Möglichkeit retrospektiv genutzt zu werden, vorausgesetzt, der TNM-Wert bekannt ist (48). Hall et al begründet, dass die drei TANIS-Gruppierungen auf Patienten mit unterschiedlichster Prognose basieren (17). TANIS wurde letztlich von Snyderman und Wagner (70) weiterentwickelt. Sie entwickelten ein System der Klassifizierung auf Basis den TANIS Schemas indem optimale Gruppierungen auf Basis visueller Einteilung der TANIS Überlebenskurven ermittelt wurden (26, 28). Dabei erfolgt eine Aufteilung in vier Stadien, wobei auch die M-Klassifikation enthalten ist um eine genauere Vorhersage im krankheitsfreien Überleben zu erzielen (17). Das Ergebnis war ein krankheitsfreies Überleben in 186 Fällen von Karzinomen in der Mundhöhle bei Patienten, die primär operativ behandelt wurden (26, 28). TANIS-3, TANIS-4, TANIS-7 stellen weitere Modifikationen dar (61). Hierbei wurden die Werte zusätzlich in drei oder vier Gruppen unterteilt (48). Sie sind durch die Ergebnisse verschiedener Studien über die Klassifikation durch Nutzung unterschiedlicher Zusammensetzung der TANIS-Werte entwickelt worden (74). Hart (35) und Berg (5) berichten über eine verbesserte Vorhersage mit verschiedenen Kombinationen der TNM-Charakteristika (61, 16). Hart (35) entwickelte das Schema auf Ergebnissen der Analyse krankheitsspezifischen Überlebens in 640 Fällen oropharyngealer Karzinome (17, 26, 28). Die Gruppierungen erfolgten aufgrund eines schrittweisen rückwärtigen Ausscheidungsmodells, dem eine

Indikatorvariable für jede TNM-Kombination zugeführt wird (17, 26, 28). Eine Übertragung auf Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle ist jedoch nicht untersucht worden. Das Schema nach Berg (5) bezieht sich auf die Ergebnisse der Beobachtung der Überlebensraten im Vergleich mit den UICC/AJCC Stadiengruppierungen unter Berechnung des Differenzierungsgrades unter den Überlebenskurven (32, 33). Diese Studie basiert auf der Untersuchung einer Studienpopulation von 470 Fällen oropharyngealer Karzinome (5, 28). Ein weiteres Schema entsteht auf der empirischen Modifikation des Harts Schemas von Kiricuta (26, 58). Die Schwierigkeit dieser Modifikationen ist zu differenzieren welche Kombinationen nützlich sein könnten (61).

1.9 Vergleich TNM-Klassifikation und alternative Klassifikation

Die folgende Abbildung 1 zeigt die Stadiengruppierungen der Klassifikationen, die in dieser Dissertation auf ihre prognostische Signifikanz getestet werden. Die siebte Auflage der TNM-Klassifikation der UICC wird zu den verschiedenen prognostischen TNM-basierten Stadiengruppierungen, die in der Literatur erwähnt werden, in Beziehung gesetzt. Dazu gehören der T and N Integer Score (TANIS)-3 und (TANIS)-8, sowie die Klassifikationsschemata nach Snyderman, Hart und Berg, die auf Grundlage des TANIS vorgeschlagen wurden. Diese Abbildung verdeutlicht den Zusammenhang zwischen den Klassifikationen.

TANIS-3 teilt das Patientenkollektiv in drei mögliche Gruppen ein. Dabei entspricht das UICC- Stadium I, die durch die Kombination der T- und N-Klassifikation T1N0 gebildet wird, der Gruppe eins des TANIS-3. Allerdings werden auch die Kombinationen T2N0, T3N0, T1N1, T2N1 und T1N2 der Gruppe eins zugeordnet. TANIS-8 teilt das Patientenkollektiv in acht mögliche Gruppen ein. Es ist eine Modifikation basierend auf TANIS-3. Dabei werden die Kombinationen der T- und N-Klassifikation wie folgt in die Gruppen eingeteilt: Gruppe eins (T1N0) entspricht dem Stadium I der UICC Klassifikation, Gruppe zwei (T2N0 und T2N1) erweitert das Stadium der UICC Klassifikation um eine mögliche Kombination der T- und N-Klassifikation, die laut der UICC dem Stadium III entspricht (T1N1). Zur Gruppe drei werden T3N0, T2N1 und T1N2 zugeteilt. Der Unterschied zur UICC-Klassifikation besteht nur darin, dass T1N2 Teil des Stadiums IVa ist, zudem auch T3N0, T1N1,

T2N1, T3N1 gezählt werden. Gruppe vier umfasst: T1N3, T2N2, T3N1, T4aN0, während das Stadium IVa der UICC Klassifikation T1N2, T2N2, T3N2, T4aN0, T4aN1 und T4aN2 beinhaltet. Teil der Gruppe fünf sind: T2N3, T3N2, T4aN1, T4bN0. Zur Gruppe sechs gehören T3N3, T4aN2, T4bN1, zur Gruppe sieben: T4aN3, T4bN2 und Gruppe acht enthält lediglich T4bN3. Somit decken die Gruppen fünf, sechs, sieben und acht die Kombinationen der T- und N-Klassifikation ab, die laut der siebten Auflage der UICC Klassifikation den Stadium IVa und IVb zugeordnet sind. Die Klassifikationsschemata nach Snyderman, Hart und Berg teilen die Kombinationsmöglichkeiten der T- und N-Klassifikation in nur vier Gruppen ein, die voneinander abweichen.

Das Klassifikationsschema nach Snyderman unterteilt die Kombinationen wie folgt:

Gruppe eins: T1N0, T1N1, T2N0; Gruppe zwei: T1N2, T2N1, T3N0; Gruppe drei: T1N3, T2N2, T3N1, T4aN0 und T4bN0. Den größten Anteil an Möglichen T- und N-Klassifikationen umfasst aber die Gruppe vier: T2N3, T3N2, T3N3, T4aN1, T4aN2, T4aN3, T4bN1, T4bN2, T4bN3. Auch wenn die Gruppe vier vollkommen in die Stadien IVa und IVb der siebten Auflage der Klassifikation eingeordnet werden können, werden nach der UICC noch fünf weitere T- und N-Klassifikationskombinationen diesen beiden Stadien zugeordnet.

Das Klassifikationsschema nach Hart versucht die Kombinationen der T- und N-Klassifikation in etwa gleichgroßen Anteilen den Gruppen zuzuordnen. Gruppe eins umfasst so vier Kombinationen (T1N0, T1N1, T2N0, T2N2), Gruppe zwei umfasst 6 Kombinationen (T1N2, T2N2, T3N0, T3N1, T4aN0, T4aN0) und die Gruppen drei (T1N3, T2N3, T3N2, T4aN1, T4bN1) und Gruppe vier (T3N3, T4aN2, T4aN3, T4bN2, T4bN3) jeweils fünf Kombinationen.

Bei dem Klassifikationsschema nach Berg entfällt der größte Anteil der T- und N-Klassifikationskombinationen auf die Gruppen drei (T1N3, T2N2, T2N3, T3N0, T3N1, T3N2, T4aN0 und T4bN0) und vier (T3N3, T4aN1, T4aN2, T4aN3, T4bN1, T4bN2 und T4bN3). Beide Gruppen decken zum großen Anteil die Stadien IVa und IVb der siebten Auflage der UICC Klassifikation ab. Zur Gruppe eins werden die Kombinationen T1N0 und T1N1 gezählt; zur Gruppe zwei T1N2, T2N0 und T2N1.

Letztlich wurde durch die Entwicklung alternativer Klassifikationen auch die Entwicklung der UICC Klassifikation nachhaltig beeinflusst. Der Hauptvorteil des

TANIS-Systems liegt in der steigenden, aber begründeten Anzahl der Klassen, die eine klare Unterteilung der Patienten mit unterschiedlicher Prognose erlaubt (17). Dieser Grundgedanke wurde von der UICC aufgegriffen und führte zur Modifikation der Anzahl der Stadiengruppierungen von vier Stadien I-IV im Jahre 1987 zu den sieben Stadien I – IVc ab 1997 (17).

| UICC-7. Auflage | | | | | | TANIS-8 | | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----------------|----|----|----|-----|-----|
| | T1 | T2 | T3 | T4a | T4b | | T1 | T2 | T3 | T4a | T4b |
| N0 | I | II | III | IVa | IVb | N0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| N1 | III | III | III | IVa | IVb | N1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| N2 | IVa | IVa | IVa | IVa | IVb | N2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N3 | IVb | IVb | IVb | IVb | IVb | N3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

| TANIS-3 | | | | | | Snyderman | | | | | |
|----------------|----|----|----|-----|-----|------------------|----|----|----|-----|-----|
| | T1 | T2 | T3 | T4a | T4b | | T1 | T2 | T3 | T4a | T4b |
| N0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | N0 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 |
| N1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | N1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 |
| N2 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | N2 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| N3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | N3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 |

| Hart | | | | | | Berg | | | | | |
|-------------|----|----|----|-----|-----|-------------|----|----|----|-----|-----|
| | T1 | T2 | T3 | T4a | T4b | | T1 | T2 | T3 | T4a | T4b |
| N0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | N0 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| N1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | N1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 |
| N2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 4 | N2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 |
| N3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | N3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 |

Abbildung 1: Stadiengruppierung der getesteten Klassifikationen

2 Patienten und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

Diese retrospektive Studie beinhaltet 300 Patienten, die im Zeitraum zwischen Oktober 1995 und Juni 2006 der Klinik und Poliklinik für Mund-,Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und Interdisziplinäre Poliklinik für Orale Chirurgie und Implantologie der Universität Köln behandelt wurden. Bei ihnen wurde ein orales Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle diagnostiziert; der Nachweis hierbei wurde mittels einer Biopsie gesichert. Das Gesamtkollektiv der 300 Patienten umfasst patientenbezogene Faktoren wie das Alter und Geschlecht als auch tumorbezogene Faktoren, wie die Tumorlokalisation und das Therapiekonzept auf Basis der kurativen Intention, Einteilung der T- und N-Stadien (47). Die Patienten wurden den Stadien I bis IVb zugeordnet. Patienten bei denen Fernmetastasen diagnostiziert wurden, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Bei keinem Patienten lag das Stadium N3 vor. Die klinischen Charakteristika der Patienten sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

2.2 Auswertung und Erfassung der Daten

Die Daten wurden retrospektiv anhand von Krankenblättern und Krankenakten erhoben. Sie stützen sich auf die Krankengeschichte, Anamnesebögen, Arztbriefe und Operationsberichte, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes als auch während der ambulanten Nachuntersuchungen erstellt wurden (47). Dazu bot auch die Tumorsprechstunde der Poliklinik den entsprechenden Rahmen. Daten von Patienten, die über einen längeren Zeitraum in der Klinik nicht vorstellig wurden, wurden dennoch im Hinblick auf die Überlebensraten erfasst (47). Für alle Patienten wurde das Staging retrospektiv nach den Kriterien der 7. Auflage der UICC von 2010 aktualisiert. Bei Patienten, die nach 2003 vorstellig wurden, erfolgte eine retrospektive Aktualisierung der klinischen und pathologischen Klassifizierung auf Basis der siebten Auflage der UICC Klassifizierung für maligne Tumoren der Mundhöhle. Patienten, die dem Stadium IV zugeordnet wurden, wurden entsprechend den Subkategorien T4a und T4b zugeordnet (48, 60).

Für die klinische Klassifizierung wurden CT, MRT und Szintigraphiebefunde der Universitätsklinik für Radiologie verwendet (47). Die pathologische Klassifizierung wurde durch histopathologische Untersuchungsergebnisse nach erfolgter primärer Operation aktualisiert (48). Klinisch-pathologische Parameter bezogen sich auf medizinische Berichte, die die histopathologischen und chirurgischen Berichte enthalten. Zum Zeitpunkt der Analyse waren bereits 138 Patienten verstorben – 98 Patienten (71%) verstarben an der tumorösen Erkrankung. 162 Patienten lebten. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 48 Monate. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 48 Monate. Die gesammelten Daten wurden in einer Datenbank mit Hilfe des Programms Microsoft Excel (Version 2000) erfasst. Die Datentabelle wurde mit Microsoft Excel (Version XP) erstellt. Für alle Statistiken wurde das Programm PASW Statistics 18.0 genutzt (48).

2.3 Erfassungsschema der Daten

Die Patientendaten wurden mittels folgender Unterpunkte untersucht:

1. Name
2. Vornahme
3. Geschlecht
4. Geburtsdatum
5. Datum der ersten Symptome
6. Diagnosedatum
7. Datum des Therapiebeginns
8. letzter Beobachtungszeitpunkt (Tod oder Kontrolluntersuchung)
9. Tod
10. Todesursache
11. UICC-Stadium
12. Lokalisation des Primärtumors
13. Lokalisation von Metastasen
14. Zeitpunkt des Auftretens von Lymphknotenmetastasen
15. histopathologischer Tumortyp
16. Symptome

17. Komorbidität
18. Therapie des Primärtumors
19. Therapie der Lymphknotenmetastasen
20. Art der durchgeführten Operation
21. Zugangsweg für die Operation
22. Rezidiv (ja/nein)
23. Datum des Rezidivs
24. Lokalrezidiv (ja/nein)
25. Datum des Lokalrezidivs

2.4 Stadienorientierte Therapiekonzepte

Patienten, die dem Stadium I zugeordnet wurden, wurden ausschließlich chirurgisch behandelt. Patienten des Stadiums II, III und IVa und IVb erhielten ein multimodales Behandlungskonzept. Alle Patienten, auch die des Stadiums I, unterzogen sich einer Lymphknotenausräumung aufgrund der hohen Inzidenz möglicher verborgener Lymphknotenmetastasen und der Tendenz des regionalen Wiederauftretens. Bis zum Oktober 2002 erhielten Patienten mit Stadium II, III, IVa und IVb eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Bestrahlungswerten von 39.6 Gy und Carboplatin (AUC5) während der ersten Wochen der Behandlung, gefolgt von einem radikalen chirurgischen Eingriff. Ab dem Oktober 2002 wurden Patienten dieser Stadien mit radikalchirurgischen Eingriffen und einer begleitenden adjuvanten Radiochemotherapie unterzogen. Dabei wurden Strahlungswerte von 61 bis 66 Gy erreicht und Carboplatin AUC fünf während der ersten und fünften Behandlungswoche genutzt. Patienten, die das Behandlungsregime nicht beendeten wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.5 UICC Klassifikationssystem und alternative Klassifikationssysteme am Beispiel TANIS

Neben der siebten Auflage der UICC TNM-Klassifikation wurden zahlreiche andere Klassifikationsschemata getestet. Aufgrund der Unterteilung von T4 zu T4a und T4b, die sich in der sechsten Auflage der TNM-Klassifikation der UICC entwickelte, kam es auch zur Weiterentwicklung der TANIS-7 zur TANIS-8 Subgruppierung. T4a wurde

dem Wert 4 zugeordnet, T4b dem Wert 5. Die TANIS-3 Gruppen entsprechen 1: 1 zu 3; 2:4; und 3: 5 bis 8 (26, 40).

Neben TANIS-3 und TANIS-8 wurden auch die Schemata von Snyderman und Wagner (70), Hart et al. (35) und Berg (5) untersucht. Es war nicht möglich das Klassifikationsschema von Hall et al (32) zu testen, da die Unterteilung N2 zu N2a, N2b und N2b nicht aus den Daten zu rekrutieren war. Die zu analysierenden Stadiengruppierungen sind in der Abbildung 1 dargestellt.

2.6 Ermittlung onkologischer Ergebnisse

Die ermittelten onkologischen Ergebnisse basieren auf dem krankheitsfreies Überleben. Diese bezieht sich auf den Zeitraum vom Beginn der Primärtherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, regionären Rezidivs, eines Fernrezidivs oder bis zum Tod des Patienten. Sind die Patienten bei ihrer letzten Kontrolltumorfrei, so werden sie zensiert. Auch hier erfolgt die Zeitangabe in Monaten.

Die Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier Methode wurde genutzt um das krankheitsfreien Überleben des Patienten zu ermitteln. Diese Überlebensrate unterteilen sich in dieser Studie in folgende Gruppierungen: histologischer Befund im Sinne eines Gradings, lokale Tumorausdehnung, Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Stadieneinteilung der UICC besonders im Vergleich zu den alternativen Klassifizierungssystemen (47). Im Text sind die jeweiligen Überlebensarten in Klammern aufgeführt. Bei einer zu geringen Patientenzahl wurde dies durch die Bezeichnung k.D. (keine Daten) gekennzeichnet und blieb außerhalb der Bewertung. Patienten, die nicht verstorben waren, wurden in ihrem letzten Beobachtungspunkt zensiert(43). Für die Parameter, zu denen das krankheitsfrei Überleben zählt, werden über die eindimensionale Analyse mittels des Log Rank Tests prognostische Faktoren ermittelt. So lassen sich die Überlebenszeiten zwischen Patienten mit unterschiedlichen Charakteristika vergleichen. Jeder p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant beurteilt und ist fettgedruckt. Weitergehend wurde dazu die Regressionsanalyse nach Cox verwendet, um statistisch signifikante Faktoren zu beurteilen (20, 48).

3 Ergebnisse

Tabelle 10

Patienten- und tumorbezogene Eigenschaften von 300 Patienten

| Alter | in Jahren |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| Durchschnitt ± Standardabweichung | 58,9 ± 11,1 |
| Mittleres Alter | 59,0 |
| Minimum/Maximum | 24/90 |
| Nachbeobachtungszeit | in Monaten |
| Durchschnitt ± Standardabweichung | 54,7 |
| Mittleres Alter | 48,0 |
| Minimum/Maximum | 0/146 |
| Geschlecht | Anzahl der Patienten in (%) |
| Männlich | 208 (69,3%) |
| Weiblich | 92 (30,7%) |
| Therapiekonzept | Anzahl der Patienten in (%) |
| Neoadjuvantes Therapiekonzept | 138 (46,0%) |
| Primär chirurgisches Therapiekonzept | 162 (54,0%) |
| Tumorlokalisation | Anzahl der Patienten in (%) |
| Mundboden | 120 (40,0%). |
| Zunge | 63 (21,0%) |
| Gingiva | 58 (19,3%) |
| Gaumen | 31 (10,3%) |
| Oropharynx | 11 (3,7%) |

| | |
|-------------------------|------------------------------------|
| Wange | 17 (5,7%) |
| T Klassifikation | Anzahl der Patienten in (%) |
| T1 | 26 (8,7%) |
| T2 | 125 (41,7%) |
| T3 | 37 (12,3%) |
| T4a | 89 (29,7%) |
| T4b | 23 (7,7%) |
| N Klassifikation | Anzahl der Patienten in (%) |
| N0 | 128 (42,7%) |
| N1 | 40 (13,3%) |
| N2 | 132 (44,0%) |

Tabelle 10: Patienten und tumorbezogene Eigenschaften von 300 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom

Wie der Tabelle 10 zu entnehmen ist, waren zum Zeitpunkt der Diagnose die Patienten durchschnittlich 59,8 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 59,0 Jahre. Der älteste Patient war 90 Jahre, der Jüngste 24 Jahre alt. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Durchschnitt 54,7 Monate. Zu 69,3 % waren die Patienten männlich. Die häufigsten Tumorlokalisationen der Mundhöhle waren der Mundboden (40%) und die Zunge (21%), dicht gefolgt von der Gingiva (19,3%). Gaumen (10,3%), Oropharynx (3,7%) und Wange (5,7%) waren seltener betroffen. In Anlehnung an die siebte Version der UICC ergaben die Ergebnisse der T-Klassifikation folgende Verteilung: T1: 8,7%; T2: 41,7%; T3: 12,3%, T4a: 29,7% und T4b: 7,7%. Bei der Kategorisierung der lokoregionalen Lymphknotenmetastasen ergab sich eine prozentuale Häufigkeitsverteilung von 13,3% bei der N1-Klassifikation und entsprechend 44,0% bei der N2-Klassifikation. Bei 42,7 % des Gesamtkollektivs der Patienten konnten keine zervikalen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden.

46,0% der Patienten wurden präoperativ mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie therapiert, der eine radikale Operation im Sinne einer kurativen Behandlung folgte. Auf Basis der zunächst radikalen Operation mit anschließender Radiochemotherapie wurden 54% der Patienten behandelt.

Tabelle 11

Verteilung von Patienten unterschiedlicher Stadiengruppierungen

[Anzahl der Patienten in (%)]

| Gruppen (UICC Stadien) | UICC-7th Auflage | TANIS-3 | TANIS-8 | Snyderman | Hart | Berg |
|-----------------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|------------------|-------------|-------------|
| Gruppe 1 (I) | 25 (8,3%) | 119 (39,7%) | 25 (8,3%) | 91 (30,3%) | 109 (36,3%) | 25 (8,3%) |
| Gruppe 2 (II) | 66 (22,0%) | 72 (24,0%) | 66 (22,0%) | 28 (9,3%) | 89 (29,6%) | 85 (28,3%) |
| Gruppe 3 (III) | 37 (12,3%) | 109 (36,3%) | 28 (9,3%) | 79 (26,4%) | 30 (10,0%) | 106 (35,3%) |
| Gruppe 4 (IVa) | 149 (49,7%) | | 72 (24,0%) | 102 (34,0%) | 72 (24,0%) | 84 (28,0%) |
| Gruppe 5 (IVb) | 23 (7,7%) | | 34 (11,3%) | | | |
| Gruppe 6 | | | 62 (20,7%) | | | |
| Gruppe 7 | | | 13 (4,3%) | | | |
| Gruppe 8 | | | 0 | | | |

Tabelle 11: Verteilung von Patienten unterschiedlicher Stadiengruppierungen

In Tabelle 11 ist die Häufigkeitsverteilung der Patienten unterschiedlicher Stadiengruppierungen dargestellt. Die Stadienunterteilung der siebten Auflage der UICC ergab eine Verteilung von 8,3 % für das erste Stadium, 22,0% für das zweite Stadium und 12,3 % für das dritte Stadium. 55,6% des gesamten Patientenkollektivs zeigten ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose; davon entfielen 47,9% auf das Stadium IVa und 7,7% auf das Stadium IVb.

Das Patientenkollektiv wurde ebenfalls entsprechend den Stadieneinteilungen der alternativen Klassifikationen eingeteilt. So entfielen bei der TANIS-3 Klassifikation 39,7% der Patienten auf das Stadium I, 24% auf das Stadium II und 36,6 % auf das Stadium III. Die TANIS-8 Klassifikation unterteilt das Patientenkollektiv in acht

Gruppen, so ergibt sich hier entsprechend der Stadieneinteilung der siebten Auflage der UICC eine prozentuale Verteilung von: I (8,3%), II (22,0%), III (9,3), IVa (24,0%) und IV (11,3%). Gruppe sechs bis acht können keinen UICC Stadien zugeteilt werden. Es entfallen 20,7% auf die Gruppe 6, 4,3 % auf die Gruppe 7 und 0% auf die Gruppe 8. Snyderman, Berg und Hart unterteilen in Anlehnung an die vierte Auflage der UICC TNM-Klassifikation das Patientenkollektiv in vier Gruppen. Bei der Klassifikation nach Snyderman verdeutlicht die prozentuale Aufteilung des Gesamtkollektives folgende Verteilung: Stadium 1 (30,3%), 2 (9,3%), 3 (26,4%) und 4 (34,0%). Bei der prozentualen Zuteilung des Patientenkollektives nach dem Schema nach Hart entfallen 36,6 % auf das Stadium 1, 29,6 % auf das Stadium 2, 10,0% auf Stadium 3 und letztlich 24,0% auf das Stadium 4. Das Klassifikationsschema nach Berg wiederum gruppiert das Patientenkollektiv zu 8,3% auf das Stadium 1, zu 28,3 % auf das Stadium 2, zu 35,3% auf das Stadium 3 und zu 28,0% auf das Stadium 4.

Tabelle 12

| T und N Stadien | N0 | N1 | N2 | Total |
|------------------------|-------------|------------|-------------|--------------|
| T1 | 25 (19,5%) | 0 | 1 (0,8%) | 26 (8,7%) |
| T2 | 66 (51,6%) | 18 (45,0%) | 41 (31,1%) | 125 (41,7%) |
| T3 | 9 (7,0%) | 10 (25,0%) | 18 (13,6%) | 37 (12,3%) |
| T4a | 21 (16,4%) | 9 (22,5%) | 59 (44,7%) | 89 (29,6%) |
| T4b | 7 (5,5%) | 3 (7,5%) | 13 (9,8%) | 23 (7,7%) |
| Total | 128 (42,7%) | 40 (13,3%) | 132 (44,0%) | 300 (100%) |

Tabelle 12: Verteilung der T und N Klassifikation der 300 Patienten

Die Tabelle 12 stellt den Probenumfang der T und N-Klassifikation dar. Durch die Festlegung der möglichen Kombinationen der T und N-Klassifikation können diese letztlich zu Stadien gruppiert werden. Die Stadiengruppierungen für Karzinome der Mundhöhle sind der Einleitung zu entnehmen. Die häufigste Kombination der T und N-Klassifikation entfällt auf T2N0 (51,6%), sowie T2N1 (45,0%) und T4aN2 (44,7%).

Die meisten Patienten werden der T2-Klassifikation mit 41,7% unabhängig von der N-Klassifikation zugeordnet. Liegt das Hauptaugenmerk auf der N-Klassifikation, so werden die meisten Patienten der N2-Klassifikation (44,0%), dicht gefolgt von der N0-Klassifikation (42,7%) zugeordnet.

Tabelle 13

| Relatives Risiko (RR) des TNM (P-Wertes) | | | |
|---|--------------|-----------------------|-----------------------|
| T und N Klassifikation | N0 | N1 | N2 |
| T1 | 1,00 | Keine Daten | Keine Daten |
| T2 | 1,29 (0,648) | 1,96 (0,274) | 4,06 (0,009) |
| T3 | 2,49 (0,174) | 2,67 (0,145) | 3,69 (0,024) |
| T4a | 2,24 (0,199) | 2,46 (0,239) | 3,85 (0,011) |
| T4b | 3,24 (0,080) | 5,77 (0,022) | 4,42 (0,009) |

Tabelle 13: Relatives Risiko (RR) für jede Untergruppierung im Vergleich zum kleinsten Tumorstadium (T1N0)

Die Tabelle 13 stellt das relative Risiko der Kombination der T und N-Klassifikation für Malignome der Mundhöhle dar. Anhand der Regressionsanalyse nach Cox wurde das Relative Risiko ermittelt. Die signifikanten p-Werte sind fett gedruckt. Sie verdeutlichen, dass das relative Risiko der Subgruppierungen signifikant höher ist als für die T1N0 Subgruppe.

Dabei wird das Relative Risiko im Vergleich zum kleinsten Tumorstadium dargestellt. Diese wird durch die Kombination T1N0 der T- und N-Klassifikation angegeben und dient als Referenzgruppe. Generell ist das Relative Risiko der Subgruppierungen signifikant höher ist als für die T1N0 Subgruppe. Signifikante Unterschiede zur Referenzgruppe T1N0 weisen sich T2N2 (p = 0,009), T3N2 (p = 0,024), T4aN2 (p = 0,011) und T4bN2 (p = 0,009) und T4bN1 (p = 0,022). Für T1N1 und T1N2 liegen keine Daten vor, die Anzahl der hier eingeordneten Patienten war zu gering. Für T1N1 wurden keine Patienten und für T1N2 nur ein Patient vermerkt. Mit steigender Größe

des Primärtumors und zunehmendem Lymphknotenbefall steigt auch das Relative Risiko. Die gegenseitige Beeinflussung wird so deutlich. Das Risiko bei Patienten mit einem zervikalen Lymphknotenstatus der Kategorie N2 steigt vergleichsweise langsamer an als das Risiko bei Patienten mit einem größeren Primärtumor (4,06 für Patienten der Kategorie T2N2 und 4,42 für Patienten der Kategorie T4N2). Patienten der Kategorie T3N2 und T4aN2 zeigten ein geringeres Risiko als Patienten der Kategorie T2N2.

Tabelle 14

| Relatives Risiko für jede Stadiengruppierungsschema(p-Wert) | | | | | | |
|--|--|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Gruppen (UICC Stadien) | UICC-7te Auflage (p < 0,001) | TANIS-3 (p < 0,001) | TANIS-8 (p = 0,034) | Snyderman (p = 0,021) | Hart (p < 0,001) | Berg (p = 0,036) |
| Gruppe 1 (I) | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| Gruppe 2(II) | 1,28(0,653) | 2,14(< 0,001) | 1,29(0,649) | 1,85(0,071) | 2,43(< 0,001) | 1,48 (0,468) |
| Gruppe 3 (III) | 2,25(0,144) | 2,46(< 0,001) | 2,26(0,151) | 2,75(< 0,001) | 2,73(0,001) | 3,33 (0,020) |
| Gruppe 4 (IVa) | 3,63 (0,012) | | 3,39(0,020) | 3,17(< 0,001) | 2,90(< 0,001) | 3,92 (0,008) |
| Gruppe 5 (IVb) | 4,19 (0,009) | | 3,13(0,038) | | | |
| Gruppe 6 | | | 4,12(0,007) | | | |
| Gruppe 7 | | | 4,41(0,009) | | | |

Tabelle 14: Relatives Risiko (RR) für jede Klassifikation im Vergleich zum kleinsten Tumorstadium

Tabelle 14 stellt die Relativen Risiken für die verschiedenen Klassifikationssysteme für jede Stadiengruppierung beziehungsweise Gruppe dar. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt. Sie verdeutlichen, dass das Relative Risiko der Gruppe signifikant höher ist, als für die Referenzgruppe. Der p-Wert in Klammern hinter dem Klassifikationsschema verdeutlicht den prognostischen Einfluss des Schemas. Bezüglich der Überlebensvorhersage haben alle sechs Klassifikationen eine

prognostische Aussagekraft für das krankheitsfreie Überleben der Patienten. Mit steigendem Stadium der malignen Erkrankung, steigt auch das Risiko, wie die siebte Auflage der TNM-Klassifikation verdeutlicht. Auch wenn das Risiko des Stadiums II im direkten Vergleich zum Stadium I 1,28 beträgt, erwies sich dies als nicht signifikant. ($p = 0,653$). Das Risiko der Stadien IVa ($p = 0,012$) und IVb ($p = 0,009$) ist signifikant größer als bei Patienten der Stadiums I. Ebenso sind die Werte der Gruppe zwei und drei (beide mit einem p -Wert von 0,001) des TANIS-3 signifikant und verdeutlichen so ein höheres Risiko für diese Patienten, als für Patienten der Gruppe eins. Das Relative Risiko der Gruppen 2 und 3 ist im Vergleich klein (2,14 versus 2,46). TANIS-8 erwies sich signifikant ab der Gruppe vier IVa ($p = 0,020$), Gruppe fünf IVb ($p = 0,038$) sowie den Gruppen sechs ($p = 0,007$) und Gruppe sieben ($p = 0,009$). Die Gruppen 2 und 3 des TANIS-8 hatten keine signifikant schlechtere Prognose als die Referenzgruppe 1. Einen signifikanten p -Wert von 0,001 erreichten die Gruppen drei und vier nach dem Schema nach Snyderman, sowie die Gruppen zwei, drei, und vier des Schemas nach Hart. Die zweiten Gruppen des Schemas nach Snyderman und Berg zeigten keine signifikant schlechtere Prognose als die jeweilige Referenzgruppe eins. Das Schema nach Berg wiesen signifikante Werte bei den Gruppen drei ($p = 0,020$) und vier ($p = 0,008$) auf.

3.1 Univariate Analyse

Tabelle 15

Univariate Analyse der prognostischen Faktoren unter Nutzung des log-rank Tests

| Parameter | 5-Jahres DFS | P-Wert |
|--|---------------------|---------------|
| Alle 300 Patienten | 48,4% | |
| Alter | | 0,007 |
| ≤ 59 Jahre (jüngere Hälfte der Patienten) | 54,0% | |
| > 59 Jahre (ältere Hälfte der Patienten) | 43,2% | |
| Geschlecht | | 0,512 |

| | | |
|---|-------|-------------------|
| Männlich | 49,8% | |
| Weiblich | 45,6% | |
| Tumorlokalisation | | 0,736 |
| T Klassifikation | | 0,012 |
| T1 | 73,3% | |
| T2 | 55,8% | |
| T3 | 44,6% | |
| T4a | 40,2% | |
| T4b | 34,3% | |
| N Klassifikation | | < 0,001 |
| N0 | 66,1% | |
| N1 | 52,4% | |
| N2 | 33,2% | |
| Grading | | 0,160 |
| G1 | 64,3% | |
| G2 | 49,1% | |
| G3 | 44,0% | |
| G4 | 0% | |
| Behandlungsverfahren | | 0,123 |
| Neoadjuvantes Behandlungsverfahren | 43,5% | |
| Primär chirurgisches Behandlungsverfahren | 51,8% | |

Tabelle 15: Die Fünf-Jahres-krankheitsfreie-Überlebensrate im Hinblick auf Alter, Geschlecht, T-Klassifikation, N-Klassifikation, histopathologisches Grading und Behandlungsverfahren

Die univariate Analyse zeigte, dass die T-Klassifikation ($p=0,012$) und die N-Klassifikation ($p<0,001$) eine hochsignifikante Auswirkung auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten haben. Auch das Alter der Patienten hat einen signifikanten Einfluss auf die Prognose, der p-Wert beträgt 0,007. Dabei verhält sich die 5-Jahresüberlebensrate für das krankheitsfreie Überleben umgekehrt proportional zum Stadium der Erkrankung der Patienten. Mit steigender T-Klassifikation von 73,3% im Stadium T1 sinkt sie auf 34,4% im Stadium IVb kontinuierlich. Patienten der T4a-Klassifikation (40,2%) haben eine geringfügig niedrigere Überlebensrate als Patienten der T3-Klassifikation (44,6%). Die N-Klassifikation zeigt ein vergleichbares Verhalten, wie die T-Klassifikation. Auch hier sinkt die 5-Jahresüberlebensrate mit steigendem zervikalem Lymphknotenbefall vom Stadium N0 mit 66,1% auf 33,2% im Stadium N2. Das Geschlecht der Patienten ($p=0,512$) sowie die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,736$) haben keine signifikante Auswirkung auf das krankheitsfreie Überleben. Die histopathologische Differenzierung des Tumors erweist sich als nicht statistisch signifikant, auch wenn den Daten eine sinkende Tendenz im Bereich des Patientenüberlebens mit abnehmender Differenzierung des Tumors zu entnehmen ist. Der p-Wert entspricht 0,160. Bezüglich des Behandlungsregime, im Sinne eines primär chirurgischen und eines neoadjuvanten Behandlungskonzeptes, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens beobachtet ($p=0,123$)(Tabelle 15).

Tabelle 16

| Univariate Analyse der verschiedenen Stadiengruppierungen (5- Jahres-Überlebensrate, p-Wert) | | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Gruppierung (Stadien der UICC) | UICC- 7. Auflage (p < 0,001) | TANIS-3 (p < 0,001) | TANIS-8 (p = 0,004) | Snyderman (p = 0,002) | Hart (p = 0,012) | Berg (p < 0,001) |
| Gruppe 1 (I) | 77,2% | 67,1% | 77,2% | 71,9% | 68,5% | 77,2% |
| Gruppe 2 (II) | 70,7% | 40,3% | 70,7% | 58,7% | 41,4% | 66,7% |
| Gruppe 3 (III) | 58,3% | 35,7% | 58,7% | 40,3% | 38,0% | 41,2% |
| Gruppe 4 (IVa) | 37,4% | | 39,8% | 35,7% | 35,1% | 37,4% |

| | | | | | |
|----------------|-------|--|-------|--|--|
| Gruppe 5 (IVb) | 34,3% | | 44,9% | | |
| Gruppe 6 | | | 32,9% | | |
| Gruppe 7 | | | 32,1% | | |

Tabelle 16: Die 5-Jahres-krankheitsfreie-Überlebensrate im Hinblick auf die Stadiengruppierungen

Die Tabelle 16 zeigt die 5-Jahres-Überlebensrate und die Auswirkung auf das krankheitsfreie Überleben im Hinblick auf die verschiedenen Stadiengruppierungen in der univariaten Analyse. Der p-Wert in Klammern hinter dem Klassifikationsschema kennzeichnet den prognostischen Wert des Schemas. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt. Da kein Patient der N3-Klassifikation zugeordnet werden konnte, wurden keine Patienten der Untergruppe 8 der TANIS-8 Klassifikation zuteilungsfähig. Die UICC Stadiengruppierung hat eine sehr starke Auswirkung auf das krankheitsfreie Überleben ($p < 0,001$). Dies geht auch aus der Abbildung 2 hervor. Die 5-Jahres-krankheitsfreie-Überlebensrate verhält sich umgekehrt zum Anstieg der jeweiligen Stadien. Mit steigendem Stadium sinkt die Überlebensrate kontinuierlich, von Stadium I (77,2 %) zum Stadium IVb (34,3 %). Zwischen Stadium IVa (37,4%) und IVb (34,3%) sind die Unterschiede des Überlebens besonders gering; die Differenz beträgt nur 3,1 % ($p = 0,456$). Eine vergleichbare starke Auswirkung auf das krankheitsfreie Überleben hat das Schema nach Berg, wie Abbildung 7 verdeutlicht, als auch der TANIS-3 (Abbildung 3). Auch hier sind die p-Werte kleiner als 0,001. Hier verdeutlicht die prozentuale Verteilung des Patientenkollektives ein sinkendes krankheitsfreies Überleben mit steigendem Stadium. Während bei der TANIS-3 Klassifikation zwischen den Gruppen eins (67,1 %) und zwei (40,3 %) eine deutliche Differenz von 26,8 % besteht, ist die Differenz zwischen der zweiten (40,3 %) und dritten Gruppe (35,7 %) mit nur 4,6 % deutlich geringer. Bei dem Schema nach Berg (Abbildung 7) ist die größte Differenz zwischen den Gruppen zwischen Gruppe zwei (66,7 %) und drei (41,2 %) mit 25,5 % zu finden. Die Differenz zwischen Gruppe drei (41,2 %) und vier (37,4 %) ist mit einem Wert von 3,8 % deutlich geringer.

Die Stadiengruppierung der Schemata nach Snyderman (Abbildung 5) und nach Hart (Abbildung 6) hatten eine signifikante Auswirkung auf das krankheitsfreie Überleben in der univariaten Analyse. Dies verdeutlichen die entsprechenden p-Werte: bei dem Schema nach Snyderman ist der p-Wert = 0,002; bei dem Schema nach Hart ist der p-Wert = 0,012. Anhand der prozentualen Werte, die den jeweiligen Gruppierungen zugeordnet sind, erkennt man auch hier mit steigender Gruppe ein Absinken der fünf Jahres Überlebensrate. Bei Snyderman ergibt sich eine Differenz zwischen der Gruppe eins (71,9 %) und Gruppe vier (35,7 %) von 36,2 %. Bei der Stadiengruppierung ist entspricht die vergleichbare Differenz zwischen Gruppe eins (68,5 %) und vier (35,1 %) 33,4 %.

TANIS-8 hat auch eine signifikante Auswirkung auf das krankheitsfreie Überleben (Abbildung 4). Hier ist der p-Wert = 0,004. Die Patienten der Gruppe vier hatten eine niedrigere Fünf-Jahres-Überlebensrate (39,8%) als Patienten der Gruppe fünf (44,9%). Es wurden keine Patienten der Untergruppe 8 der TANIS-8 Klassifikation zugeordnet. Diese Untergruppe entspricht der N3-Klassifikation.

Tabelle 17

| | T4a | T4b | p-Wert |
|-------------|------------|------------|---------------|
| N0 | 62,3 % | 34,2 % | 0,119 |
| N1 | 52,7 % | 23,2 % | 0,56 |
| N2 | 41,1 % | 31,9 % | 0,489 |
| alle | 40,2 % | 34,3 % | 0,156 |

Tabelle 17: Gesamtüberleben der Patienten im Stadium T4a und T4b abhängig vom möglichen Ausmaß des Befalls der regionären Lymphknoten

Die Tabelle 17 vergleicht das Gesamtüberleben der Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom im Stadium T4a und T4b abhängig vom möglichen Ausmaß des Befalls der regionären Lymphknoten (N0-N2). Ohne die Beteiligung regionärer Lymphknoten (N0) ist das Gesamtüberleben der Patienten mit Stadium T4a (62,3%) deutlich größer als bei Patienten des Stadiums T4b (34,2%) (p = 0,119). Bei einem solitären ipsilateralen Lymphknotenbefall (N1) liegt das Gesamtüberleben der

Patienten des Stadiums T4a bei 41,1%, bei Patienten des Stadiums T4b bei 31,9% ($p = 0,56$). Liegen Lymphknotenmetastasen der Kategorie N2 vor, so reduziert sich die Differenz des Gesamtüberlebens der Patienten des Stadiums T4a (41,1%) und T4b (31,9%) auf 9,2% ($p = 0,489$). Mittelwertig beträgt die Differenz des Gesamtüberlebens der Patienten mit dem Stadium T4a (40,2 %) und T4b (34,3 %) nur 5,9 %.

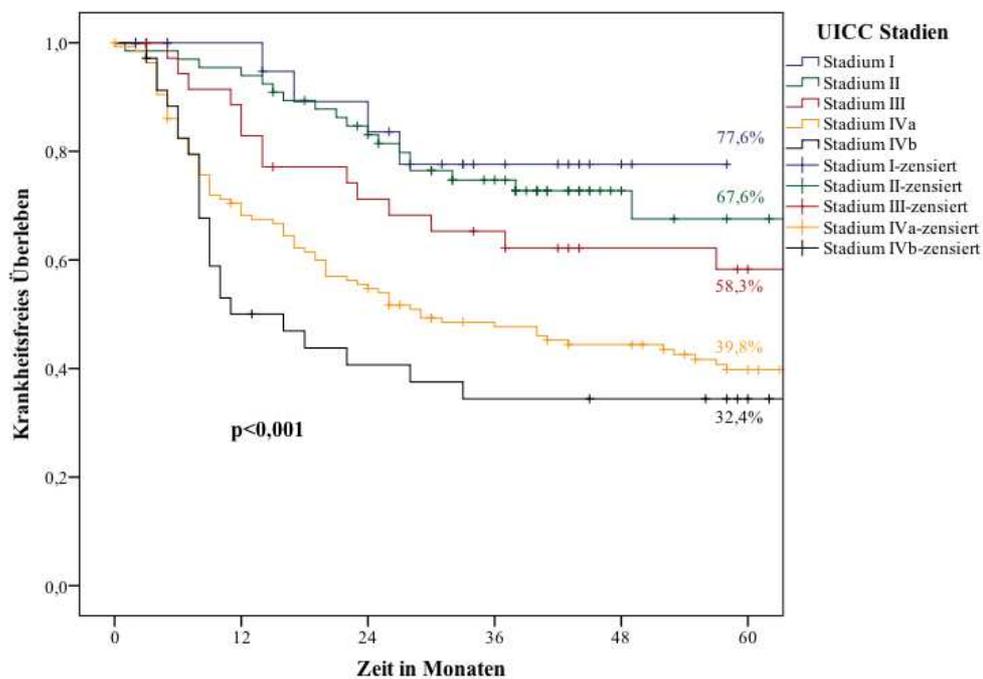


Abbildung 2: Krankheitsfreies Überleben im Bezug auf die Stadiengruppierung der Union International Contre le Cancer

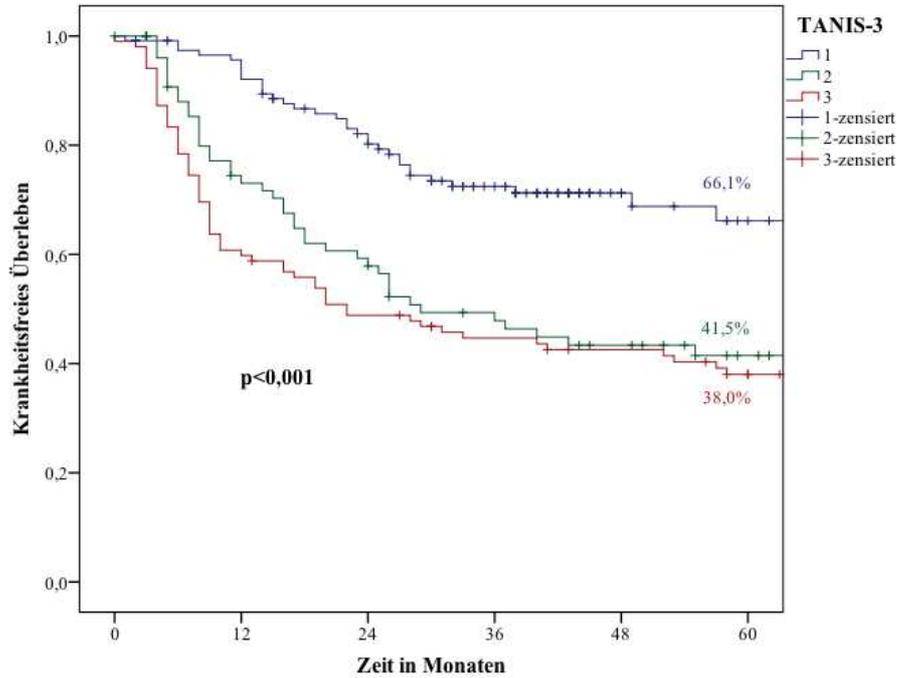


Abbildung 3: Krankheitsfreies Überleben mit Bezug zum T and N Integer Score (TANIS)-3

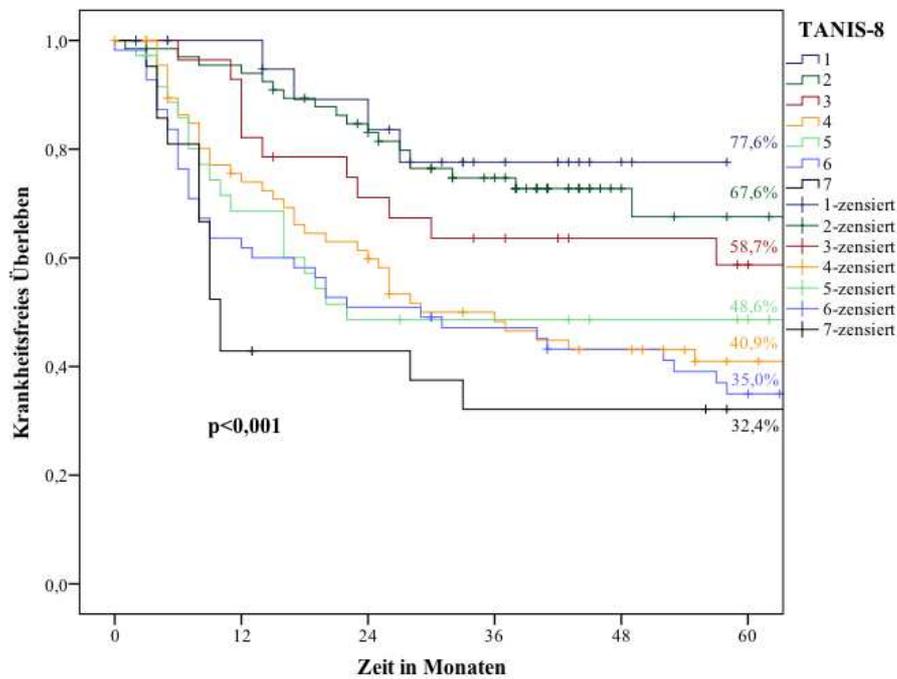


Abbildung 4: Krankheitsfreies Überleben mit Bezug zum T and N Integer Score (TANIS)-8

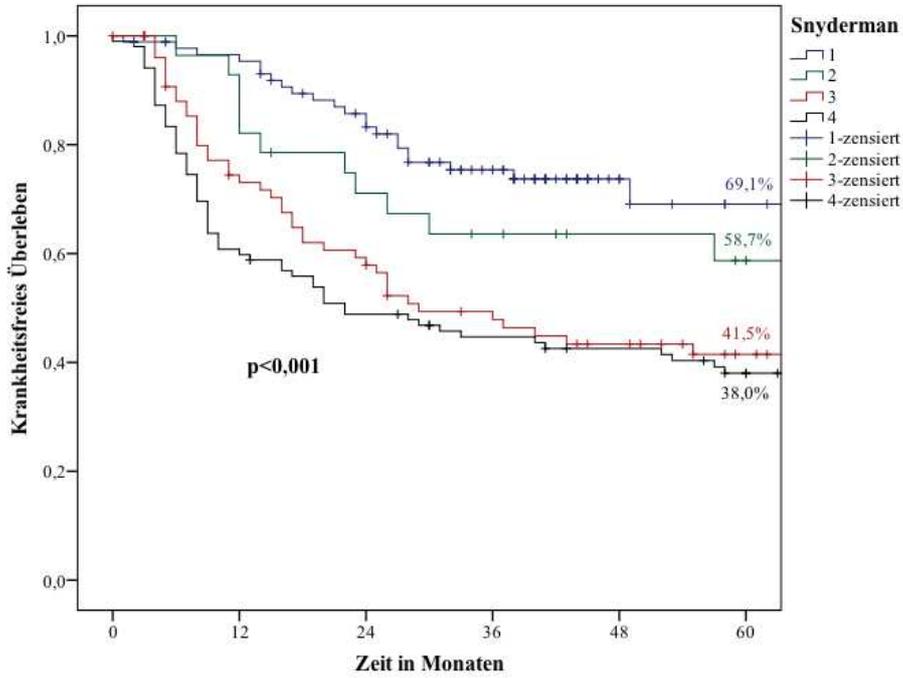


Abbildung 5: Krankheitsfreies Überleben im Bezug zum Schema nach Snyderman

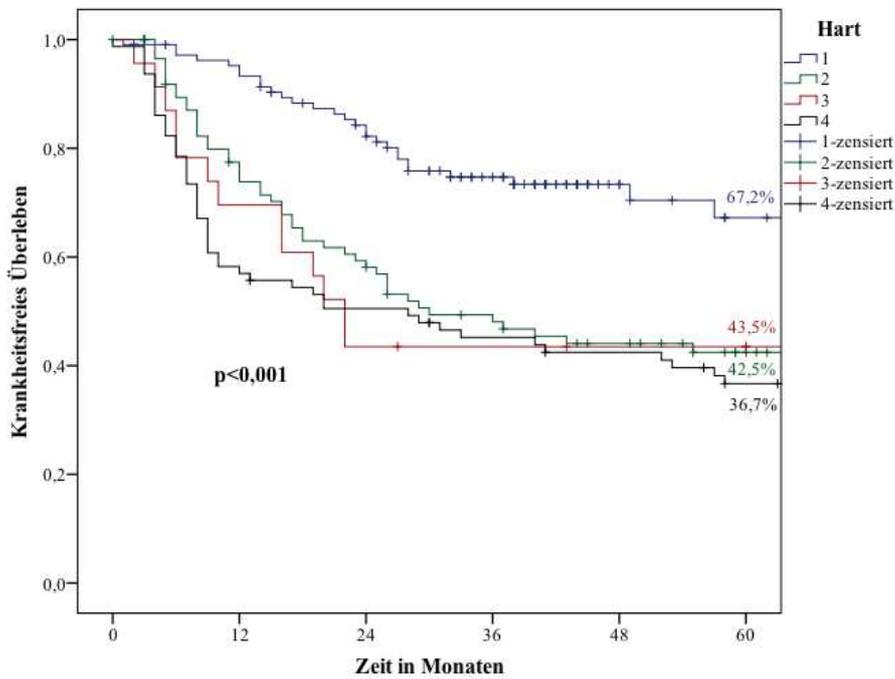


Abbildung 6: Krankheitsfreies Überleben im Bezug zum Schema nach Hart

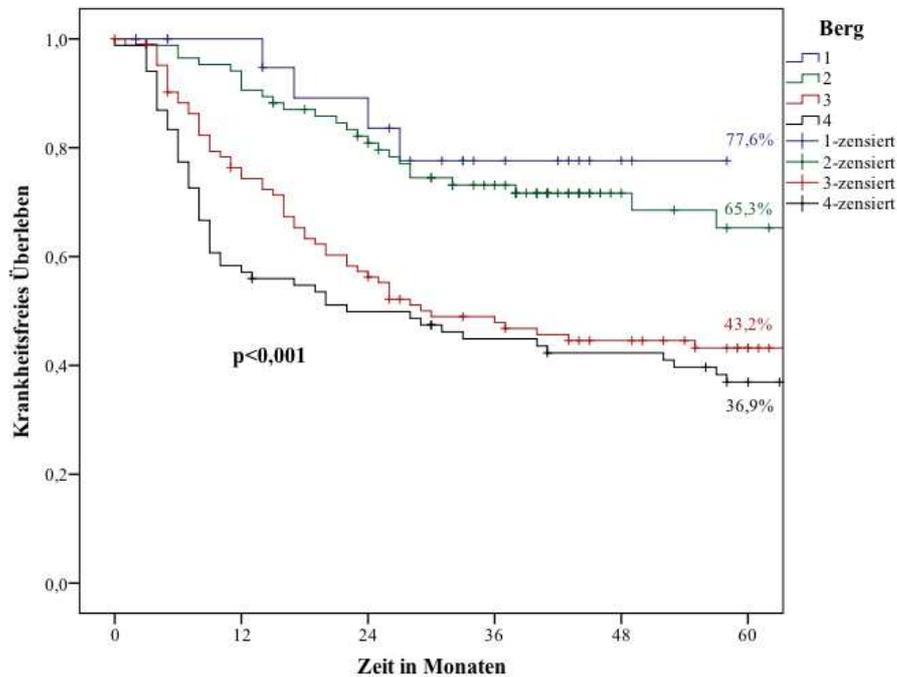


Abbildung 7: Krankheitsfreies Überleben im Bezug zum Schema nach Berg

3.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse wurden die sechs Klassifikationen getestet. Dazu gehört die siebte Auflage der TNM-Klassifikation der UICC, der T and N Integer Score (TANIS)-3 und (TANIS)-8, die Klassifikationsschemata nach Snyderman, Hart und Berg. In jeder multivariaten Analyse wurden eine Stadiengruppierung des jeweiligen Klassifikationssystems und Informationen über das Alter, der T-Klassifikation, der N-Klassifikation getestet. Nur das Schema nach Hart erwies sich als signifikant im Bezug auf das krankheitsfreie Überleben.

Die p-Werte ergaben sich wie folgt: UICC p-Wert entspricht 0,079; bei TANIS-3 p-Wert von 0,089; bei TANIS-8 liegt er bei 0,175; beim Schema nach Snyderman ist ein p-Wert von 0,059 notiert; beim Schema nach Hart von 0,043 und letztlich beim Schema nach Berg entspricht der p-Wert 0,058. Die Stadiengruppierungen der Schemata nach Snyderman und Berg erreichten nicht das 95% Signifikanzniveau. TANIS-8 zeigte in der mehrdimensionalen Analyse die schlechteste prognostische Qualität.

4 Diskussion

Für Patienten mit malignen Erkrankungen ist ein korrektes Staging zwingend erforderlich, da nur hierdurch die Auswahl des optimalen Behandlungskonzepts und die genaue Prognose für ihre individuelle Situation gewährleistet werden können (71, 78). Zudem ist es auch nur so möglich die Behandlungsergebnisse untereinander zu vergleichen (2, 32, 71, 78). Der Grundgedanke dieser Studie war die prognostische Aussagekraft der siebten Auflage der TNM-Klassifikation der UICC bezüglich der Mundhöhlenkarzinome mit anderen, auf der TNM-Klassifikation basierenden Stadiengruppierungen zu vergleichen. Die TANIS-Klassifikation wurde im Jahre 1993 aufgrund der unzureichenden prognostischen Signifikanz der UICC Stadiengruppierung erstmalig beschrieben. Es wurde berichtet, dass das TANIS-System exaktere Aussagen bezüglich des Überlebens bei malignen Erkrankungen im Kopf- und Halsbereich treffe als die Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der UICC (15, 16, 25, 26, 27, 32, 35, 70). Diese Studien stützen sich auf die Daten der Stadiengruppierungen der vierten oder fünften Auflage der TNM-Klassifikation (48). In dieser Studie soll nun die siebte Auflage der TNM-Klassifikation der UICC mit den verschiedenen TANIS-Klassifikationen im Hinblick auf die prognostische Aussage des Überlebens verglichen werden.

Die Ergebnisse werden in der multivariaten Analyse und der univariaten Analyse im Bezug auf die Signifikanz beobachtet. In der univariaten Analyse zeigte sich eine Signifikanz für die T-Klassifikation (p -Wert=0,012) und die N-Klassifikation (p -Wert ist kleiner als 0,001) und beim patientenbezogenen Faktor Alter (p -Wert=0,007). Sie sind nützliche Parameter um das krankheitsfreie Überleben von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zu prognostizieren (48). Seit jener Zeit hat sich die TNM-Klassifikation der UICC auch unter dem Einfluss der Entwicklung der TANIS-Klassifikation weiterentwickelt. Der Hauptvorteil des TANIS-Systems liegt in der steigenden, aber begründeten Anzahl der Klassen, die eine klare Unterteilung der Patienten mit unterschiedlicher Prognose erlaubt (15). Dieser Grundgedanke wurde von der UICC aufgegriffen und führte zur Modifikation der Anzahl der Stadiengruppierungen von vier Stadien I-IV im Jahre 1987 zu den sieben Stadien I – IVc ab 1997 (15, 36, 48, 71, 78). Neben der Stadieneinteilung hat sich auch die T-

Klassifikation gewandelt, während die N-Klassifikation unverändert blieb. Da die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen zu einer generellen Verschlechterung der Prognose führt, betrachtet bereits Klug (44) die N-Klassifikation als aussagekräftigsten Indikator. Als deutlichste Veränderung in der T-Klassifikation wird die Unterteilung T4 in T4a und T4b bewertet. Dennoch konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens zwischen den Kategorien T4a und T4b beobachtet werden (48). Im Hinblick auf die verschiedenen Auflagen zeigt sich, dass die T-Klassifikation der fünften Auflage als prognostisch signifikant akzeptiert wird (2). Auch vorhergehende Studien belegen, dass die T-Klassifikation der sechsten Auflage der TNM-Klassifikation der UICC eine signifikante Bedeutung auf das Gesamtüberleben von Patienten mit diagnostiziertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle hat (48). Zu diesen Studien gehört auch die Untersuchung der Karzinome der Mundhöhle von Groome et al (27). Die Ergebnisse dieser Dissertation bestätigen, dass auch die T-Klassifikation der siebten Auflage einen signifikanten prognostischen Parameter für das krankheitsfreie Überleben darstellt ($p=0,012$). Der p-Wert entspricht 0,012. Die AJCC erklärt die Wichtigkeit der T4-Untergruppierungen im Hinblick auf die Resezierbarkeit der Karzinome (48). Dabei ist der Begriff Resezierbarkeit schwerlich zu definieren, weil keine Standards existieren, die diesbezüglich Grenzen setzen. Die UICC erwähnt das Kriterium der Resezierbarkeit ihrerseits deshalb nicht (48), da dieser Faktor ziemlich subjektiv ist (60). Die univariate Analyse verdeutlicht, dass sowohl die TNM-Klassifikation, als auch die genannten alternativen Klassifikationen, einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben haben. Dies verdeutlichen die entsprechenden p-Werte. Bei der Stadiengruppierung der UICC und TANIS-3 und dem Schema nach Berg sind die p-Werte signifikant (p-Wert kleiner 0,001). Ebenso als signifikant erweisen sich die p-Werte bei TANIS-8 ($p = 0,004$), beim Schema nach Snyderman mit einem p-Wert von 0,002 und beim Schema nach Hart mit einem p-Wert von 0,012. Die multivariate Analyse umfasst die T- und N-Klassifikation und die jeweiligen Stadiengruppierungen. Ebenso wird der patientenbezogene Faktor Alter auf seine prognostische Relevanz beurteilt. Nur das Schema nach Hart hat einen signifikanten, prognostischen Indikator für das krankheitsfreie Überleben dargestellt. Der p-Wert liegt bei 0,043. Dabei bietet die Datenlage keine Grundlage das Schema nach Hart der UICC-Klassifikation vorzuziehen. Die Patienten der höheren Stadien

zeigen ein entsprechend höheres Risiko zu Versterben oder eines lokoregionalen Rezidivs der Erkrankung als Patienten der Referenzgruppe. Der p-Wert war hier kleiner als 0,05. Auch wenn kein weiteres TNM-basiertes Klassifikationssystem sich als signifikant erwies, zeigten sich auch hier nennenswerte Abstufungen. Die p-Werte der Schemata nach Berg ($p=0.059$) und Snyderman ($p=0,058$) sind nicht signifikant. Sie verpassen die Grenze zur Signifikanz knapp. TANIS-3 und TANIS-8 erzielten die unsignifikantesten Ergebnisse mit p-Werten von 0,089 und 0,175. Auch die Stadiengruppierung der siebten Auflage der UICC erzielte in der mehrdimensionalen Analyse keine signifikante Aussagekraft für die Patientenprognose. Die Patienten, die den Stadien II und III zugeordnet wurden, hatten keine signifikant schlechtere Prognose als Patienten der Stadiums I, das als Referenzgruppe diente. Obwohl in vorhergehenden Studien von einer exakteren Aussage über das Überleben durch Nutzung der TANIS-3 und TANIS-8 Systeme im Vergleich zur Klassifikation der UICC berichtet wurde, konnte dies nicht bestätigt werden (14, 15, 26, 70). Sie erzielten die am wenigsten signifikanten Ergebnisse. Aufgrund der steigenden, aber begründeten Anzahl der Klassen, ist die Unterteilung der Patienten mit unterschiedlicher Prognose erlaubt (15), aber nicht jedes Stadium erhielt eine relevante Anzahl an Daten von Patienten oder Tumoren (40). Zudem konnte aufgezeigt werden, dass der Ursprungsort einen signifikanten Wert auf die Prognose maligner Erkrankungen der Kopf- und Halses hat (48). Orale Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle haben eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate als Plattenepithelkarzinome des Larynx (53). Zudem wurde in den vorhergehenden Studien (26) nicht die siebte Auflage der TNM-Klassifikation der UICC genutzt. Die häufig genutzte vierte Auflage der UICC des Jahres 1987 hatte keine Unterteilung des Stadiums IV, sodass viele Patienten mit stark voneinander abweichenden Prognosen zusammengefasst wurden und entsprechend zu ungenauen Ergebnissen führten. Weder die Kalibrierung der Überlebensrate von Patienten mit ähnlichen Tumorstadien noch die Unterscheidung zwischen den Stadiengruppierungen im Hinblick auf die Überlebensrate ist klar begrenzt. So ist innerhalb derselben TNM Stadiengruppierung eine große Auswahl in Überleben und Ansprechverhalten auf die Behandlung zu beobachten und die Kalibrierung bleibt mangelhaft (28, 73). Man spricht von einer Inhomogenität innerhalb einer Gruppe, sowie einem Mangel an Differenzierung zwischen den Gruppen (61). Dies wirkt sich direkt negativ auf die

Prognose des Überlebens der Patienten aus, die ihrerseits ungenau ist. Zu diesem Zeitpunkt machte das TANIS-System genauere Aussagen über die Prognosen der Patienten (5, 17, 40, 70). Durch die entsprechende Weiterentwicklung und Einführung von Subgruppierungen des Stadiums IV kam es zur Fehlerkompensation (48). Trotz der Erwartung, dass die Subgruppierungen des Stadiums IV in IVa und IVb und der T4-Klassifikation in T4a und T4b zu einer signifikanten Verbesserung der prognostischen Einschätzung im Überleben der Patienten führen sollte, konnte dies nicht bestätigt werden (48). Die Unterschiede im Überleben waren nicht signifikant in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Dennoch konnte im Hinblick auf die Fünf-Jahres-Überlebensrate eine steigende Tendenz für Patienten mit T4a und IVa beobachtet werden (48).

4.1 Nachteile der TANIS-Systeme

Obwohl die Schemata nach Hart et al (35), Snyderman und Wagner (70), Berg (5) eine höhere prognostische Aussagekraft erzielten, tragen alle Klassifikationssysteme, die auf dem TANIS basieren zwei Fehler in sich (48). Wie die M-Klassifikation in das Klassifikationssystem eingestuft werden kann bleibt fraglich. Es lag nahe, diese Patienten in die höchste TANIS Gruppe zu setzen, trotz der Abwesenheit von Daten, die diesen Gedanken untermauern (48). Zum Zweiten wird bei der TANIS-Klassifikation die Gleichwertigkeit und Unabhängigkeit zwischen der T- und N-Klassifikation in Bezug auf die Überlebensprognose propagiert. Die N-Klassifikation ist prognostisch von größerer Bedeutung in Hinblick auf das Patientenüberleben als die T-Klassifikation (48). Durch die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen verschlechtert sich Prognose der Patienten für das krankheitsfreie Überleben. Dennoch sind sowohl die N- als auch die T-Klassifikation nicht unabhängig voneinander. Die T-Klassifikation steht im Zusammenhang mit der Häufigkeitsverteilung zervikaler Lymphknotenmetastasen (48). Die alternativen Klassifikationen können die steigende Anzahl an Daten, wie patientenbezogene oder tumorbezogene Faktoren, ebenso nicht berücksichtigen. Das TANIS-System sowie TANIS modifizierte Systeme basieren alle auf der vierten Auflage der TNM-Klassifikation. Schwächen, die bereits in der vierten

Auflage der TNM-Klassifikation bestehen, können von TANIS nicht kompensiert werden.

4.2 Probleme des TNM-Systems

Die TNM-Klassifikation arbeitet nur nach Informationen über das Ausmaß der anatomischen Ausdehnung des Tumors in Verbindung mit dem Konzept des temporären Modells. So werden andere Parameter, die bestätigen, dass die Ausbreitung des Tumors und die Verschlechterung der Prognose nicht nur von zeitlichen Faktoren abhängig sind, nicht berücksichtigt. Wird ein neoadjuvantes Behandlungskonzept bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen eingesetzt, sind chirurgische Daten für eine p-TNM-Klassifizierung nicht erhältlich. Deshalb sind sorgfältige klinische Untersuchungen für eine sichere und verlässliche Klassifikation entscheidend. Dazu gehören darstellende Techniken, wie das CT, MRT und die endoskopische Untersuchung des oberen Aerodigestivtraktes (48). Die p-TNM-Klassifikation ist von dem Ausmaß der chirurgischen Resektion, der Gründlichkeit des Suchprozesses während der Neck Dissection durch den Pathologen und der Anzahl der Sektionen, die jedem Lymphknoten zu Teil wird, abhängig ist (73). Durch den Einsatz von Immunhistochemie oder molekularen Techniken erhöht sich die Anzahl von festgestellten Metastasen, da auch so schon kleinste metastatische Tumordepos dargestellt werden können (73).

46% der hier untersuchten Patienten erhielten eine neoadjuvante Behandlung; von diesen Patienten ist Klassifizierung im Sinne eines ypTNM, jedoch keine pTNM-Klassifizierung möglich. Das Präfix y verdeutlicht, dass eine entsprechende Klassifikation vor oder während einer multimodalen Therapie erfolgt. Die ypTNM kennzeichnet die Ausdehnung des Tumors, die während des Zeitpunktes der Untersuchung nachweisbar ist (78). Eine sorgfältige klinische Untersuchung ist für eine sichere und verlässliche Klassifikation entscheidend.

Bei der cTNM-Klassifizierung kommt es zu Ungenauigkeiten, da den unterschiedlichen Behandlungszentren unterschiedliche diagnostische Mittel zur Verfügung stehen. Diese Ungenauigkeiten könnten zu den Ergebnissen verschiedener Studien führen, die eine Klassifizierung im Sinne eines cTNM vor einem neoadjuvanten

Radiochemotherapiekonzept als nicht aussagekräftig betrachten. Koch et al (45) verdeutlicht, dass eine pTNM-Klassifizierung zu einer Verbesserung der prognostischen Ergebnisse führt. Zudem werden neue Therapien auf molekularer Basis nicht berücksichtigt, die sich in Untersuchungen als relevant erwiesen haben. Dazu gehört zum Beispiel Podoplanin. Ein deutliches Problem ergibt sich aus der Berücksichtigung dieser Therapieansätze oder prognostisch relevanter Faktoren. Sie würden zu einem exponentiellen Anstieg an möglichen Stadiengruppierungen führen. In einem Rechenbeispiel für kolorektale Karzinome nach Burke (12) wird dies deutlich. Betrachtet man die TNM-Klassifikation als ein Gefäßmodell, so werden die prognostischen Faktoren genutzt, um eine wechselseitig exklusive und eingehende Aufteilung der Patienten zu vollziehen. Jeder Patient wird so einem Gefäß zugeordnet. Die Gefäße wiederum werden in größere Gruppen, den Stadien, aufgeteilt (12). Werden als prognostische Faktoren für kolorektale Karzinome die Tumorlokalisierung (acht mögliche Lokalisationen) und die histologische Differenzierung (vier mögliche Differenzierungen) berücksichtigt, so würde die Anzahl der 30 Gefäße auf einen Bereich zwischen minimal 180 (30×3 Lokalisationen $\times 2$ gut/schlecht differenziert) und maximal 960 Gefäße ($30 \times$ acht Lokalisationen \times vier Differenzierungsgrade) erhöhen (12). Mit der steigenden Anzahl der Zuteilungsmöglichkeiten, sinkt aber auch die Anzahl der Patienten, die eine Gruppe vertritt. So reduziert sich die statistische Aussagekraft aufgrund des Anstieges der Variablen. Zudem bietet auch die Einteilung der Patienten in Stadien nicht die Möglichkeit, eine direkte Aussage auf das individuelle Überleben eines Patienten zu geben. Die prognostische Aussage anhand der Stadiengruppierung bleibt mangelhaft. Deshalb ergibt sich die Frage, wie prognostische und vor allem welche Faktoren in das TNM-System inkorporiert werden sollen. Abgesehen von der statistischen Aussagekraft der Stadien, reduziert sich auch die Benutzerfreundlichkeit, und dies führt zu einer überdetaillierten Klassifikation. Dennoch kann der Bedarf an einem praxisorientierten System, das effiziente Parameter berücksichtigt, um eine bessere individuelle Prognose für den Patienten im Hinblick auf das Überleben zu ermöglichen, nicht abgesprochen werden. Zudem sollten die Ziele des TNM-Systems weiterhin im Interessenzentrum der Entwicklung stehen. So sollte auch weiterhin der Austausch der Informationen zwischen den Behandlern auf einer einheitlichen und gemeinsamen Sprache basieren. Es besteht der Bedarf an einem

robusteren, individuellen, prognostischen Modell, um die Pflege von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zu verbessern (29).

Um ein solches System zu realisieren, müssen neue Informationstechnologien modifiziert und genutzt werden. Fraglich bleibt dennoch, welche Faktoren in dem Computersystem integriert werden sollten, und ob durch die Vielzahl der möglichen Variationen auch noch eine genügend große repräsentative Patientenmenge zur Verfügung stünde, die letztlich die Prognose des Einzelnen sowie das entsprechende Behandlungskonzept mit einer repräsentativen Datenmenge untermauert. Eine Möglichkeit besteht in der Weiterentwicklung auf anatomisch deskriptiver Basis, obwohl besonders relevante nicht-tumorbezogene Parameter auch hier nicht berücksichtigt werden. Deshalb soll diese Weiterentwicklung als eine Ergänzung des bisherigen Systems betrachtet werden, die durch weitere Faktoren unterstützt werden sollte, um die Prognose der Patienten signifikant zu verbessern. In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten Vorschläge zur Optimierung der Tumorklassifikationen und der spezielle Bezug zu Mundhöhlenkarzinomen vorgestellt.

4.3 Weiterentwicklung der anatomischen Beschreibung des Tumors

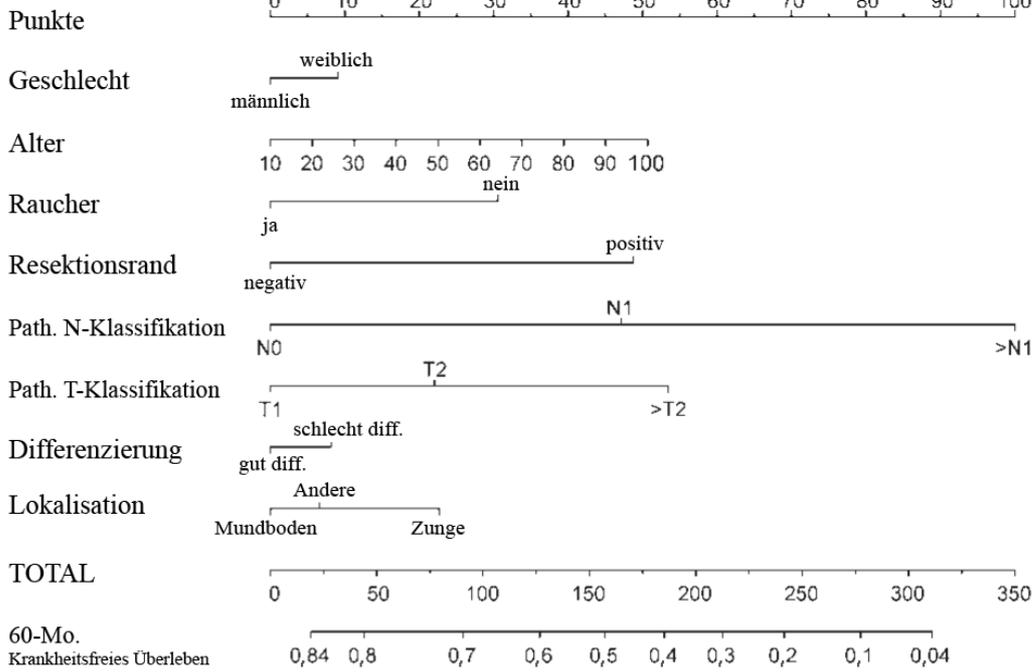
Auch wenn die bisherige Beschreibung der Anatomie des Tumors in der TNM-Klassifikation eine kritisch zu hinterfragenden Aussage über die Prognose eines Patienten gibt, entsteht die Frage, ob eine differenziertere Beschreibung einen Fortschritt hier bieten würde. Zur Betrachtung stehen die Invasionstiefe des Tumors, die Tumordicke und das Profil des Tumors. Eine Möglichkeit der Weiterentwicklung ist die exaktere deskriptive Beschreibung der anatomischen Ausdehnung des Tumors indem man zum Beispiel die Oberflächenausdehnung des Tumors, die Invasionstiefe, die Morphologie im Sinne eines exo- oder endophytischen Wachstums sowie Begrenzung der Tumormasse im Sinne von verdrängendem oder infiltrierendem Wachstum determiniert (61, 62). Die Invasionstiefe des Tumors weist eine signifikante Assoziation zu verborgenen Lymphknotenmetastasen auf. In der Studie von Fakhri et al. wurden 70 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Zunge untersucht, die T1/T2 klassifiziert wurden. Bei einer Invasionstiefe von 4mm wurde eine Vorhersage für verborgene Lymphknotenmetastasen deutlich (10). Nach der Studie von Fukano (24), die

34 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Zunge untersuchte, konnte nach der Invasionstiefe eine prozentuale Verteilung für das Vorkommens okkulten Lymphknotenmetastasen ermittelt werden. Bei einer Invasionstiefe von unter 3mm, werden keine versteckten Lymphknotenmetastasen erwartet, während bei einer Invasionstiefe von bis 5 mm in 6% und bei einer Invasionstiefe von über 5mm zu 65% okkulte Lymphknotenmetastasen gefunden wurden (10). Auch wenn sich diese Studien auf die Plattenepithelkarzinome der Zunge beziehen, ist eine Assoziation zum Verhalten der Plattenepithelkarzinome in anderen Bereichen der Mundhöhle denkbar. Im Bezug auf die steigende Tumordicke spricht sich Scheer et al (68) anhand des oralen Plattenepithelkarzinoms für eine Korrelation mit der Inzidenz zervikaler Lymphknotenmetastasen aus. In der Studie wurden 64 Patienten mit breiter Stadienverteilung (I-IV) endosonographisch im Hinblick auf die Invasionstiefe des primären Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle untersucht (68). Diese Methode zeigt sich als einfache, kostengünstige, prätherapeutische Maßnahme mit guter Weichteildarstellung und Ortsauflösung um prognostische und therapierelevante Daten für ein T-Staging zu erheben (68). Brandwein-Gensler (10) berichtet von der Studie von Mohit-Tabatabai (59), die 84 Patienten mit Plattenepithelkarzinomantigenen des Mundes untersucht. Bei einer Tumordicke von unter 1,5mm waren in 2% der Fälle Lymphknotenmetastasen nachweisbar. Bei einer Dicke zwischen 1,6 und 3,5 mm waren in 33% und ab einer Dicke von über 3,5 mm in 60% okkulte Lymphknotenmetastasen zu finden (10). Zu berücksichtigen bleibt, dass bereits 1999 Howaldt et al (39) ein neues Klassifikationskonzept für maligne Erkrankungen der Mundhöhle konstruierten, in dem auch die Tumordicke mit einbezogen wurde. Sie war Teil der T-Klassifikation. Dennoch kann das Konzept der Tumordicke nicht für alle Bereiche der Mundhöhle aufgrund regionaler Unterschiede genutzt werden. Zu den regionalen Unterschieden gehört die Struktur der Mundhöhle, besonders im Hinblick auf die Verteilung lymphatischer Gefäße, wodurch für verschiedene Bezirke ein unterschiedliches hohes Metastasierungsrisiko in Abhängigkeit von der Invasionstiefe ergibt (39).

4.4 Weiterentwicklung Nomogram

Um diese Probleme zu umgehen wurde das Nomogram entwickelt. Hiermit soll ein lokoregionales rezidivfreies Überleben von Patienten im 5-Jahresintervall unabhängig vom neoadjuvanten Behandlungskonzept dargestellt werden. So kann das individuelle Risiko der Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle eingeschätzt werden, da das Nomogram auch Informationen berücksichtigt, die das TNM-System nicht mit einbezieht. Dazu gehören neben dem Alter und Geschlecht auch die Resektionsränder und der Tabakkonsum. Daneben werden auch die üblichen Parameter wie etwa histologische Differenzierung, pathologische T-Klassifikation als auch N-Klassifikation berücksichtigt. Das Nomogram wird als benutzerfreundliches System bezeichnet, das postoperativ hilft Entscheidungen bezüglich der Behandlung zu treffen (29). In der Abbildung 8 (A) wird das Nomogram zur Prognose des lokoregionalen rückfallsfreien Überlebens von Patienten im Fünf-Jahresintervall nach der Behandlung oraler Plattenepithelkarzinome dargestellt. (B) verdeutlicht die reziproke Beziehung graphisch zwischen dem TOTAL-Wert, abgeleitet von der Nomogram (dargestellt auf der x-Achse), und 5-Jahresintervall von Patienten mit lokoregionalem rezidivfreiem Überleben (29). Patienten, die einem hohen Stadium zugeordnet sind, wird eine postoperative Chemotherapie oder eine zuvor erhaltene Radiotherapie berücksichtigt (29). Das Abschätzen eines möglichen Wiederauftretens der kanzerösen Erkrankung ist besonders für Patienten wichtig, die vor der Entscheidung über ein adjuvantes Behandlungskonzept nach chirurgischer Intervention stehen. Das Nomogram hat das Potential, die Entscheidung über eine mögliche adjuvante Therapie bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom zu standardisieren (29). Dennoch beinhaltet auch das Nomogram keine Variablen, die sich mit den molekularen Eigenschaften wie zum Beispiel dem Status des Tumorsuppressorgens P53 oder Podoplanin. Deshalb bezeichnet Gross et al (29) das Nomogram als ein vorläufiges prognostisches Modell. Zukünftige Versionen sollen molekulare, pathologische und klinische Daten berücksichtigen (29). Das Nomogram wird als kostenlose Software angeboten, die auf jedem Computer installiert werden kann (<http://www.nomograms.org>). Zudem kann sie jederzeit mit neuen, kompletteren prospektiven Daten eines repräsentativen Patientenkollektives aktualisiert werden um bessere Informationen der Prognose zu erzielen.

A



B

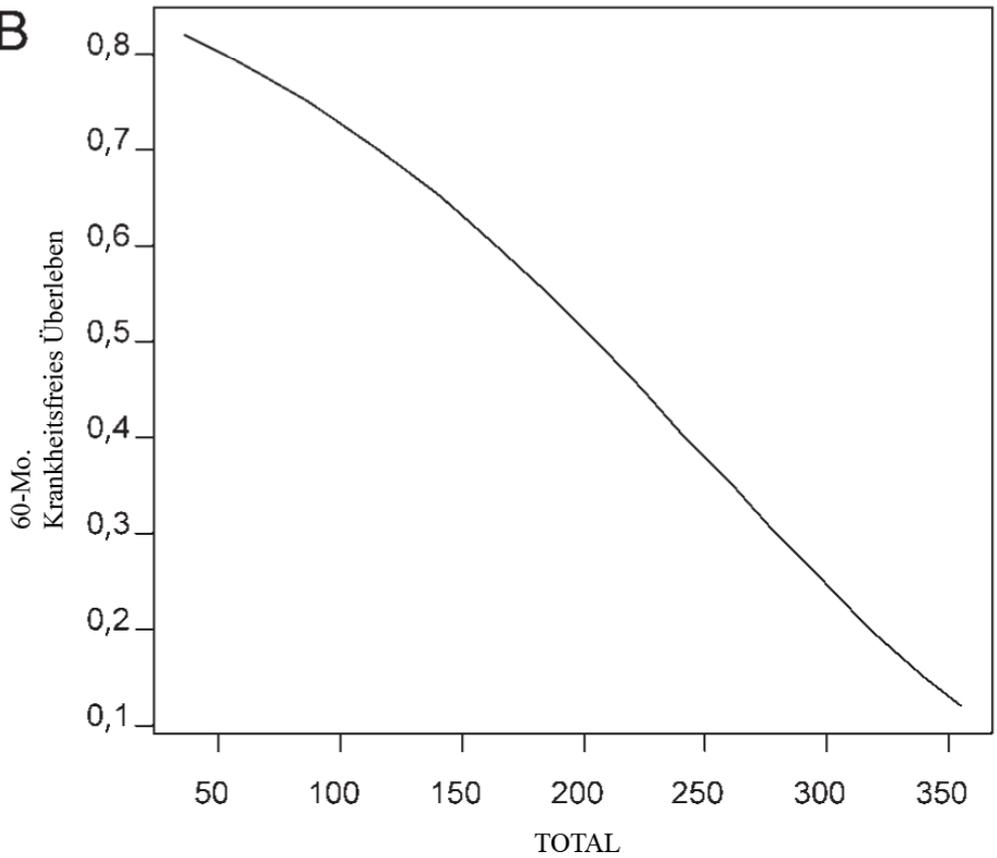


Abbildung 8: Nomogram

4.5 Zur Bedeutung molekularer Marker am Beispiel von Podoplanin

Die TNM-Klassifikation basiert allein auf der Beschreibung der anatomischen Ausdehnung des Tumors. Dies unterliegt der Annahme, dass sich ein Tumor kontinuierlich im Laufe der Zeit von Lokal über Regional in die Ferne ausbreitet. Doch die Ausbreitung ist auch abhängig von biologischen Faktoren. Sie entscheiden, wie aggressiv das Ausbreitungsverhalten des Tumors ist. Bereits 2004 forderte Burk (12) die Forschungsergebnisse molekularer Biomarker zu nutzen. In den letzten Jahren wurden einige molekulare und histopathologische Marker entdeckt, die die Prognose der Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom beeinflussen. Einer der vielversprechendsten Biomarker in Bezug auf das Überleben und die lymphatische Ausbreitung scheint Podoplanin zu sein. Podoplanin wird häufig bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom in Zusammenhang mit zervikalen Lymphknotenmetastasen exprimiert (51). Es ist ein transmembranes Glycoprotein des Muzintyps, das besonders in lymphatischen endothelialen Zellen, jedoch nicht in den endothelialen Zellen des Blutes exprimiert wird (42, 68). In Studien von Kreppel et al (51) wurden 80 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinomen retrospektiv auf die Expression von Podoplanin untersucht. Die Ergebnisse erwiesen sich dabei als vielversprechend. In 84% der Patienten konnte eine Podoplaninexpression der Tumorzellen nachgewiesen werden. In 24% wurde ein höherer Messwert der Podoplaninexpression erzielt. Die Ergebnisse des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens erwiesen sich für Patienten mit einem hohen Level an Podoplaninexpression als signifikant geringer (51). Durch den Nutzen der Funktion von Biomarkern, besteht die Möglichkeit ein zeitabhängiges Klassifikationsmodell, in ein Modell zu wandeln, das mit den biologischen Faktoren korreliert. So ist die Karzinogenese nicht stadienabhängig, sondern basiert auf den Eigenschaften des Tumors auf molekularer Ebene (51).

4.6 Weitere alternative Klassifikationssysteme

Manche Forscher schlagen neben Modifikationen komplett neue Klassifikationssysteme als Reaktion auf die spezifischen Probleme des TNM-Systems vor (58, 61). Modifikationen können in drei Kategorien unterteilt werden: (1) die weitere

Nutzung des existierenden TNM-Systems mit Änderungen in der Stadiengruppierung, (2) Abwandlungen bestimmter Charaktereigenschaften oder Zuführung anderer tumorabhängiger Parameter (58) oder (3) eine radikale Änderung des gesamten Systems unter Entwicklung eines neuen Ansatzes (61). In der Literatur werden auch alternative Klassifikationssysteme beschrieben, die bereits verschiedene tumorbezogene Faktoren berücksichtigen. Zu diesen Systemen gehört auch das konventionelle STNMP-System von Rapidis et al. (65). Dieses System ist speziell für orale Karzinome entwickelt worden und basiert ebenfalls auf dem TNM-System. Es berücksichtigt die Parameter der Tumorlokalisation als auch die Pathologie des Tumors. Werden diesen Parametern Werte zugeordnet, so erreichen sie ein Skalaspektrum von 0-155 (65). Laut den Angaben der Literatur sollen in einer vergleichenden Analyse zwischen der TNM-Klassifikation und dem STNMP-System von Rapidis et al. (65), das rezidivfreie Überleben von Patienten im Fünf-Jahresintervall besser prognostizieren. In einer größeren prospektiven Studie soll auch der prognostische Parameter der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors Berücksichtigung finden.

Ein gutes Beispiel den Patienten und nicht nur den Tumor zu klassifizieren, wurde von Pugliano entwickelt (64). 1999 untersuchte Pugliano et al. im Sinne einer multivariaten Analyse 23 krebspezifische Symptome bei 1010 Krebspatienten. Nach der Analyse sind an der Vorhersage des Überlebens so auch Dysphagie, Knoten des Halses, ja Otagie und Gewichtsverlust beteiligt. Die krebspezifischen Symptome werden als composite biological index bezeichnet. Die Unterteilung erfolgt in keine, milde, moderate und schwere Form. Dazu werden die Daten mittels eines Hazard-Modells ausgewertet und mit der TNM-Klassifikation sowie der Komorbidität, dem Alter und dem Alkoholverbrauch in Verbindung gesetzt. Das System zeigt eine unabhängige Vorhersage des Überlebens (64). Baatenburg de Jong (3) untersucht im Jahre 2001 1.396 Patienten mit diagnostiziertem Kopf- oder Halskarzinom mittels der Regressionsanalyse nach Cox. Dazu entwickelte er ein computerbasiertes System um das Gesamtüberleben der Patienten zu prognostizieren. Die zu untersuchenden Daten umfassten Informationen zur Lage des Primärtumors, Alter bei der Diagnose, das Geschlecht und Vorerkrankungen der Patienten sowie eine vorausgegangene Klassifizierung mittels des TNM-Systems (58). Zudem wurden Daten über die Komorbidität berücksichtigt. Patienten mit diagnostizierten Plattenepithelkarzinomen

der Kopf- und Halses im Bereich der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx des Leiden University Medical Center, die zwischen 1981 und 1998 vorstellig wurden, wurden berücksichtigt (29). Das Modell zur Vorhersage des Überlebens basiert auf der multivariaten Analyse. Dabei ist es möglich eine individuelle Patientenprognose zu erzielen, die auf historischen Daten des klinischen Alltags eines einzelnen Behandlungszentrums basieren (29, 58). Aufgrund der geringen Informationsdichte und der nicht gegebenen Aktualisierung sind die Ergebnisse der Prognose kritisch zu bewerten.

4.7 Computerbasierte Systeme

Ein Computersystem, das auf das TNM-System zurückgeht, hat zugleich die Möglichkeit verschiedene prognostische Faktoren mit einzubeziehen um exaktere Ergebnisse in der Prognose und der Wahl der spezifischen Behandlung zu erzielen. Zudem bestünde für die Patienten neben einem individualisierten Behandlungsmanagement die Möglichkeit, mehr Einblick in den Prozess eines Feedbacks zu erhalten. Nach Manikantan et al. (58) würde das System auf klinischen Beobachtungen basieren und die Variabilität reduzieren. Das Flussdiagramm der Abbildung 9 veranschaulicht Mantikantans (58) Vorstellungen bezüglich eines Computermodells, dass exaktere Aussage in der Prognose und der Überlebensvorhersage treffen soll. Er macht jedoch keine genaueren Angaben, welche spezifischen demographischen Faktoren, biologischen Marker oder krankheitsassoziierte Symptome und Komorbiditäten berücksichtigt werden sollen. Dennoch wird ersichtlich, wie er die Benutzerfreundlichkeit des Systems beibehalten möchte, trotz der Integration diverser prognostischer Faktoren.

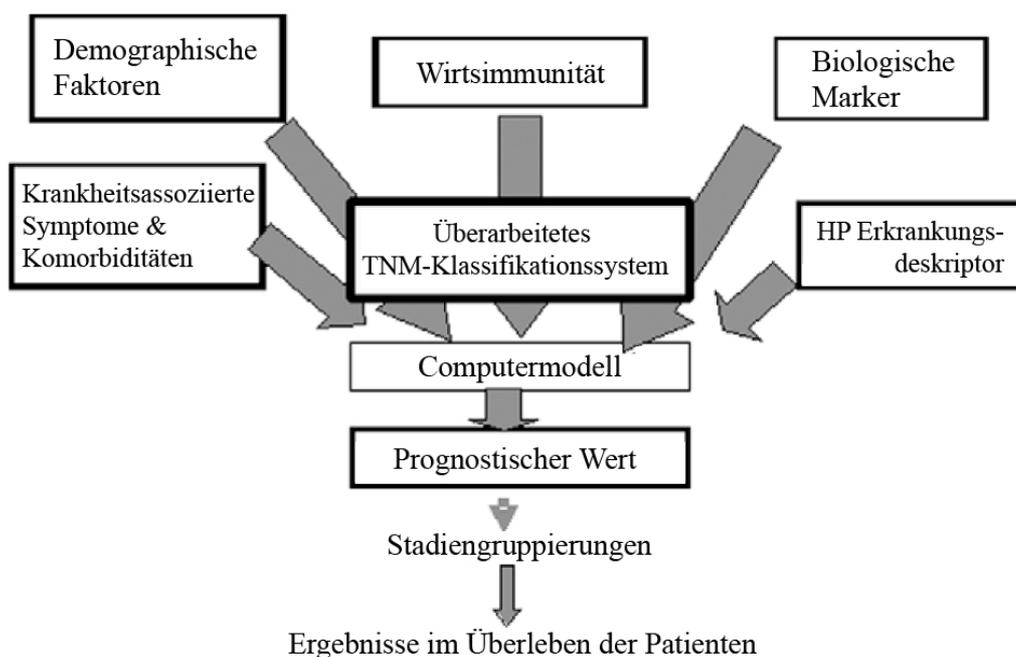


Abbildung 9: Computermodell nach Manikantan

Fraglich bleibt dennoch welche Faktoren in dem Computersystem integriert werden sollten und ob durch die Vielzahl der möglichen Variationen auch noch eine genügend große repräsentative Patientenmenge zur Verfügung stünde, die letztlich die Prognose des Einzelnen sowie das entsprechende Behandlungskonzept mit einer repräsentativen Datenmenge untermauert.

4.8 Artificial Neural Network

Neuronale Netze werden als effiziente statistische Methode in der Ergebnisprognose bei Patienten mit Malignomen genutzt (9). Sie ermöglichen eine präzisere Kombination prognostischer Parameter als es der TNM-Klassifikation möglich ist (9, 11).

Neuronale Netze sind Informationsverarbeitende Systeme, die aus vielen einfachen Einheiten bestehen (34). Die Information breitet sich entlang von gerichteten Verbindungen aus, indem sie die nachstehenden Einheiten ähnlich einer Kettenreaktion aktiviert (34). Die Besonderheit neuronaler Netze besteht in ihrer Lernfähigkeit (34). Sie lernen Klassifikationsprobleme selbstständig durch Lernprozesse anhand von Beispielen zu lösen, ohne dass sie programmiert werden müssen (34). Das biologische Vorbild neuronaler Netze sind Gehirne von Säugetieren; durch geschickte Verschaltung

sollen Eigenschaften wie Selbstorganisation, Trainierbarkeit, Fehlertoleranz und Generalisierung erlernt werden (34). Die kleinste Einheit neuronaler Netze sind simple Elemente wie Neuronen (7). Das System gewinnt erst durch ihre Zusammensetzung an Komplexität (34). Der Grad der Aktivierung ist der entscheidende Faktor und kann durch Lernprozesse verstärkt werden. Wie auch bei der menschlichen Synapse werden Signale aufsummiert und mit einem spezifischen Gewicht multipliziert; wird der gewünschte Schwellenwert überschritten, kommt es zur Aussendung der Signale (9, 34). Viele parallel geschaltete Neurone arbeiten gleichzeitig; ihre massive Parallelität führt zur hohen Kapazität. Die Arbeitsweise der neuronalen Netzwerke ist in Abbildung 10 dargestellt (34). Die Zellen der Eingabeschicht leiten die Signale zur informationsverarbeiteten Schicht, der sogenannten verdeckten Schicht, und senden die bearbeiteten Informationen weiter zur Ausgabeschicht (7, 9, 34). Ziel des Lernprozesses ist, dass das neuronale Netz durch Präsentation von zusammengehörenden Eingabe- und Ausgabemustern Assoziationen bilden und zur Generalisierung führen (9, 34). Neuronale Netze sind sogar in der Lage ihr Verhalten entsprechend geänderter Eingaben zu ändern (34). Die meisten neuronalen Netze arbeiten nach dem Prinzip „feedforward“, das bedeutet, sie arbeiten nur in eine Richtung ohne Rückkopplungsmechanismen (9, 34). Sie sind äquivalent zu nichtlinearen multivariaten Regressionsmethoden (7, 8). Der Begriff: „Backpropagation“ beschreibt den Prozess der Fehlerkorrektur (7, 34). Da die Gewichtung der Verbindung zum Lernbeginn sich an kleinen zufälligen Werten orientiert, ist die Präzision des Netzes noch gering. Durch die Feststellung der Differenz zwischen der Zieleingabe und einer berechneten Ausgabe, kann eine Korrektur im Hinblick auf die Gewichtung vorgenommen werden (7, 9, 34). Ausgehend von der Ausgabeschicht erfolgt die Fehlerkorrektur rückwärtig von Schicht zu Schicht bis zur Eingabeschicht (34). Ziel dabei ist, den Fehler auf ein Minimum zu korrigieren (9, 34). Die neuronalen Netze passen sich auch an das Maß der benötigten Komplexität an, so können die Netze sowohl sehr komplex als auch zu einem simplen Modell reduziert werden (9). Abhängig vom Grad der Komplexität wird dem neuronalen Netzwerk eine entsprechende Anzahl an zu integrierenden Parametern zugeordnet (9). Aus den Untersuchungen von Biganzoli et al (7) geht hervor, dass die effektive Anzahl an zu nutzenden Parametern bei sechs liegt.

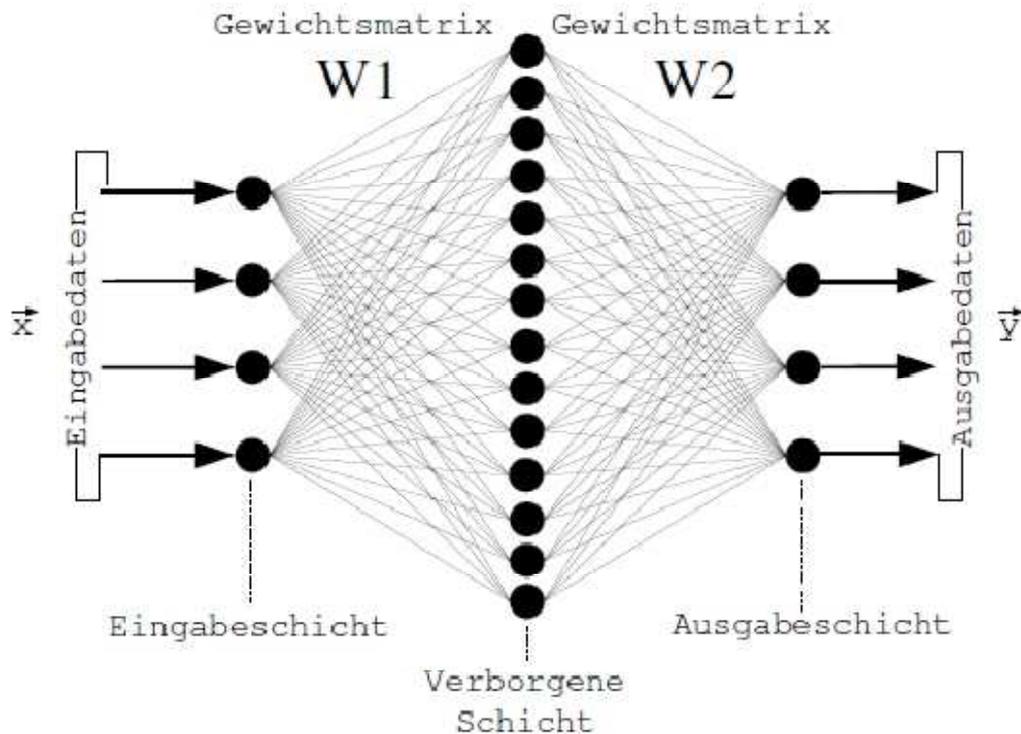


Abbildung 10: Aufbau des Artificial Neural Network

Anders als die Prognosen, die durch die Kaplan-Meier Methoden erzielt werden, sind die so erzielten Prognosen der neuronalen Netze individuell und personalisiert (9). Kaplan-Meier Methoden erzielen eine beschreibende Einschätzung der Überlebensprognose einer Population in einem definierten Zeitintervall (9). Neuronale Netzwerke können besser an multivariate Modelle mit komplexen Beziehungen zwischen den Parametern angepasst werden (7, 8). Weitergehende Arbeiten an simulierten Datenmengen ermöglichen ein tieferes Verständnis der statistischen Eigenschaften neuronaler Netzwerke im Vergleich zu traditionellen Modellstrategien, sodass sich dies positiv auf die Überlebensprognose für Patienten mit Malignomen auswirken kann (11). In Studien von Bryce et al (11) wurden neuronale Netze auf die Realisierbarkeit das Überleben von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom zu prognostizieren im Vergleich zu Methoden logistischer Regression untersucht (11). Dabei wurden fünf Parameter in beide Systeme integriert: Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Tumorgöße, Resizierbarkeit und Hämoglobin. (Abbildung 11) Die Kreise repräsentieren die Knotenpunkte des neuronalen Netzes, während die Linien

die gewichteten Verbindungen aufzeigen. Das neuronale Netz erzielte im Vergleich signifikantere Ergebnisse (11).

Die Ergebnisse dieser Studie können den Grundstein für fortführende Forschungen legen (11). Es ist denkbar auch andere Parameter, wie beispielsweise Podoplanin in den Fokus der Untersuchung zu stellen.

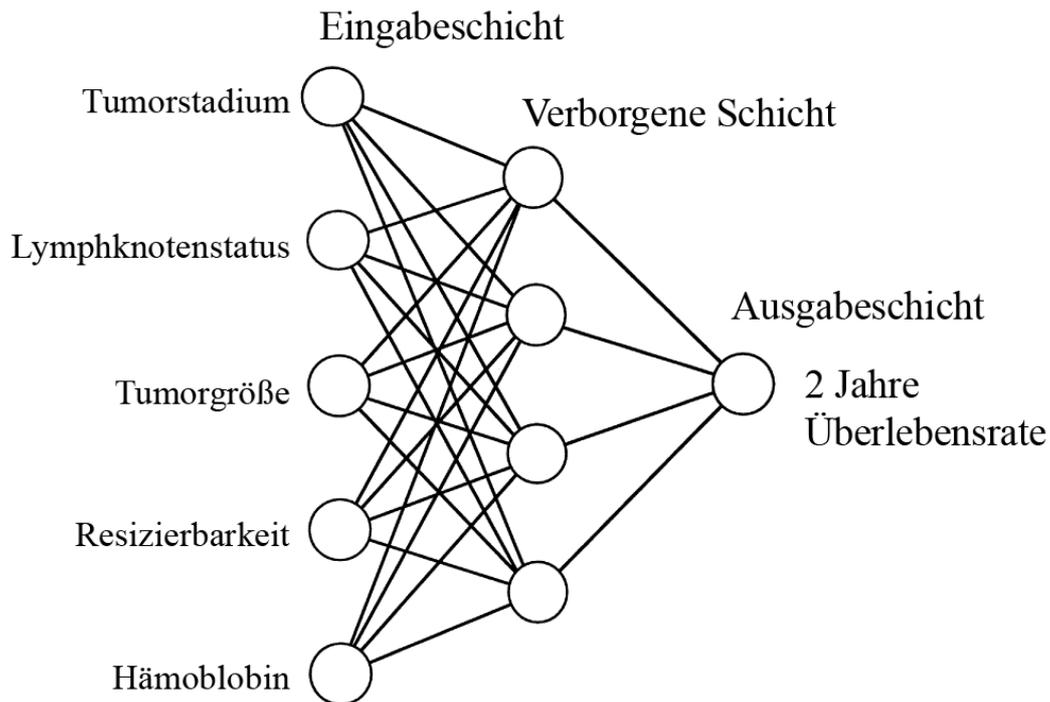


Abbildung 11: Modellbeispiel neuronales Netzwerk

4.9 Das ideale Stagingsystem

Groome et al (26, 27, 28) bewertet vier Parameter, die gewichtet werden sollen, um ein effektives und effizientes System zu entwickeln. Dazu gehören: „Hazard consistency, hazard discrimination, outcome prediction“ und die Balance (61, 26, 27, 28). Als „hazard consistency“ beschreibt Groome (26, 27, 28) die Einteilung der T, N und M-Klassifikation in die Stadiengruppierungen wird in Abhängigkeit von gleichwertigen Überlebensraten gewählt. Dabei sollte die Überlebensrate zwischen den Stadien merklich differieren („hazard discrimination“). Diese zwei Punkte bezeichnet Patel (61, 73) als Balanceakt zwischen einer guten Kalibrierung und Differenzierung. Der Begriff „outcome prediction“ untermauert die These, dass die Vorhersage der Heilung bzw. die

Prognose des Patienten exakt ist (26, 27, 28). Das vierte Kriterium der Balance bezieht sich auf die Verteilung der Patienten zwischen den einzelnen Untergruppierungen (26, 27, 28). Es muss ein Klassifikationssystem gefunden werden, dass die Patientenauswahl für verschiedene Behandlungskonzepte verbessert. Es stellt sich die Frage welche Tumor-, Patienten-, oder Umweltfaktoren für die Prognose und Behandlungswahl relevant sind und wie sie in ein verständliches Klassifikation eingegliedert werden können (73). Es müssen neue Therapiemöglichkeiten erforscht und die Forschungsergebnisse der molekularen (genetischen als auch proteinreichen) Biomarkern genutzt werden (12). Die Klassifikation sollte sich mehr auf die Biologie in Bezug auf die molekularen Eigenschaften des tumorösen Geschehens stützt als auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung (13). Auch wenn die Computertechnologie in der Lage ist verschiedene neue Forschungsergebnisse zu berücksichtigen, ist es wichtig, dass auch die Benutzerfreundlichkeit und der Austausch der Informationen zwischen den Behandlern und dem Patienten weiterhin problemlos möglich sind. Die Ansätze der neuronalen Netzwerke gelten als vielversprechend und sollten sich auf Basis der TNM-Klassifikation weiterentwickeln. Somit ist jedes Stagingssystem ein Kompromiss zwischen detailgenauer Beschreibung und praktischer Anwendbarkeit durch den Kliniker.

Zudem ist zu beachten, dass es kein Klassifikationssystem geben wird, das unter der Bezeichnung „perfekt“ geführt werden kann. Auch wenn ein detaillierteres System eine aussagekräftige Prognose ermöglicht, führt im Umkehrschluss ein zu detailliertes System zu einem Verlust der Benutzerfreundlichkeit und damit zu einer reduzierten Nützlich- und Verständlichkeit. Die AJCC/UICC TNM-Klassifikation zeichnet sich durch einen Kompromiss zwischen dem Ideal und dem Praktischen. Mit den künftig zu erwarteten Ergänzungen im Hinblick auf Tumorbiologie, Biomarker und Computertechnologie könnte das TNM-System aber einen nahezu perfekten Status erreichen.

5 Zusammenfassung

Die Abschätzung der Prognose ist in der klinischen Praxis für Patienten mit Malignomen, wie dem oralen Plattenepithelkarzinom, entscheidend. Zu diesem Zweck wird die TNM-Klassifikation der UICC als weltweit akzeptiertes Modul genutzt. Über die Jahre wurden Schwächen der TNM-Klassifikation in der Abschätzung der Prognose deutlich, so dass die Suche nach alternativen Systemen, wie dem T and N Integer Score (TANIS) begann. In dieser Dissertation wird die prognostische Signifikanz der siebten Auflage der UICC TNM-Klassifikation im Vergleich zum T and N Integer Score (TANIS) getestet.

Das Kollektiv umfasst 300 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen, die im Zeitraum zwischen Oktober 1995 und Juni 2006 an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Köln behandelt wurden. Die untersuchten Daten umfassen patientenbezogene Faktoren wie das Alter und Geschlecht, als auch tumorbezogene Faktoren, wie die Tumorlokalisation und das Therapiekonzept auf Basis der kurativen Intention. Patienten bei denen Fernmetastasen diagnostiziert wurden, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Die Ermittlung der onkologischen Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben erfolgte mit dem Kaplan-Meier-Verfahren. Prognostische Faktoren wurden in der univariaten Analyse mit dem Log-rank-Test identifiziert. Anhand der Regressionsanalyse nach Cox wurden das relative Risiko für die einzelnen Stadien sowie der Einfluss prognostischer Faktoren multivariat ermittelt.

In Anlehnung an die 7. Version der UICC ergaben sich folgende Verteilungen: T1: 8,7%, T2: 41,7%, T3: 12,3%, T4a: 49,7% und T4b: 7,7%. Bei der Kategorisierung der lokoregionalen Lymphknotenmetastasen ergab sich eine prozentuale Häufigkeitsverteilung von 13,3% bei der N1-Klassifikation und 44,0% bei der N2-Klassifikation. Bei 42,7% der Patienten konnten keine zervikalen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. In der univariaten Analyse zeigt sich ein signifikanter prognostischer Einfluss der T-Klassifikation ($p=0,012$) und der N-Klassifikation ($p<0,001$). Gemäß der Stadieneinteilung der 7. Auflage der UICC ergab sich folgende Stadienverteilung: Stadium I 8,3%, Stadium II 22,0%, Stadium III 12,3%, Stadium IVa 47,9% und Stadium IVb 7,7%. Sowohl die TNM-Klassifikation, die Stadiengruppierung der UICC, als auch die alternativen TANIS-basierten Klassifikationen haben einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben in der univariaten Analyse. Bei der Stadiengruppierung der UICC, TANIS-3 und dem Schema nach Berg sind die p-Werte hochsignifikant ($p<0,001$). Ebenso zeigte sich für den TANIS-8 ($p=0,004$), das Schema nach Snyderman ($p=0,002$) und für das Schema nach Hart ($p=0,012$) ein signifikanter prognostischer Einfluss für das krankheitsfreie Überleben. Bei der multivariaten Analyse erwies sich nur das Schema nach Hart als ein signifikanter, prognostischer Indikator für das krankheitsfreie Überleben. In der multivariaten Analyse zeigte sich nur für das Schema nach Hart ein signifikanter prognostischer Einfluss für das krankheitsfreie Überleben ($p=0,043$). Die UICC Stadiengruppierung ($p=0,079$), TANIS-3 ($p=0,089$) und das Schema nach Snyderman ($p=0,059$) verfehlten das 95%-Signifikanzniveau in der multivariaten Analyse knapp.

Im Vergleich zu früheren Studien weist die UICC-Stadiengruppierung der 7. Auflage keine deutlich schlechtere prognostische Aussagekraft mehr auf als ihre Vorgänger. Die Aufteilung der Stadiums IV in IVa bis IVc in der fünften Auflage und die Aufteilung der Kategorie T4 in T4a und T4b scheinen dafür verantwortlich zu sein. Die TNM-Klassifikation arbeitet nur nach Informationen über das Ausmaß der anatomischen Ausdehnung des Tumors in Verbindung mit dem Konzept des temporären Modells. So werden andere Parameter nicht berücksichtigt, die bestätigen, dass die Ausbreitung des Tumors und die Verschlechterung der Prognose nicht nur von zeitlichen Faktoren abhängig sind. Doch die Ausbreitung ist auch abhängig von biologischen Faktoren. Neue vielversprechende Ansätze zeigen das Nomogram oder computerbasierte Systeme. Auch das Artificial Neural Network ermöglicht die Berücksichtigung biologischer Faktoren um präzise Kombinationen prognostischer Parameter zu erzielen.

6 Literaturverzeichnis

1. **TNM Klassifikation urologischer Tumoren und allgemeine Definitionen. 1-16. 2007.**
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
2. **Arduino, P.G., Carrozzo, M., Chiecchio, A., Broccoletti, R., Tirone, F., Borra, E., Bertolusso, G., Gandolfo, S. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 66, 1570-1579 (2008).**
3. **Baatenburg de Jong, R.J., Hermans, J., Molenaar, J., Briaire, J. J., Le Cessie,S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 23, 718-724 (2001).**
4. **Bailey, B. J. Beyond the new TNM classification. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 369-370 (1991).**
5. **Berg, H. Die prognostische Relevanz des TNM-Systems für Oropharynxkarzinome. *Tumor Diagn Ther* 13, 171-177 (1992).**
6. **Bhattacharyya, N. A matched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and the neck in the elderly. *Laryngoscope* 113, 368-372 (2003).**
7. **Biganzoli, E., Boracchi, P., Mariani, L., Marubini, E. Feed forward neural networks for the analysis of censored survival data: a partial logistic regression approach. *Statistics in Medicine* 17, 1169-1186 (1998).**
8. **Bishop, C. M. Neural Networks for Pattern Recognition. *Oxford University Press Inc. New York*(1995).**
9. **Bostwick, D., Burke, B. Prediction of individual patient outcome in cancer: comparison of artificial neural networks and Kaplan--Meier methods. *Cancer* 91, 1643-1646 (2001).**
10. **Brandwein-Gensler, M., Smith, R. V. Prognostic Indicators in Head and Neck Oncology Including the New 7th Edition of the AJCC Staging System. *Head Neck* 4, 53-61 (2010).**
11. **Bryce, T. J., Dewhirst, M., Floyd, C. E., Hars, V., Brizel, D. M. Artificial neural network model of survival in patients treated with irradiation with and without concurrent chemotherapy for advanced carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41, 339-343 (1998).**

12. Burke, B. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst* 96, 1408-1409 (2004).
13. Burke, B. The Power of Prediction. *Cancer* 113, 890-892 (2008).
14. Carinci, F., Farina, A., Longhini, L. L., Urso, R. G., Pelucchi, S., Calearo, C. Is the new TNM (1997) the best system for predicting prognosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28, 203-205 (1999).
15. Carinci, F., Farina, A., Pelucchi, S., Calearo, C., Pastore, A. Comparison between TANIS and UICC 1997 stage grouping in parotid gland carcinoma. *J Craniofac Surg* 12, 141-144 (2001).
16. Carinci, F., Farina, A. A., Pelucchi, S. S., Pastore, A. A., Longhini, L. L., Urso, R. G., Calearo, C. C. Stage grouping reliability: TNM '97 versus TANIS in laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120, 499-501 (1999).
17. Carinci, F., Pelucchi, S., Farina, A., Calearo, C. A comparison between TNM and TANIS stage grouping for predicting prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 56, 832-837 (1998).
18. Chandu, A., Adams, G., Smith, A. Factors affecting survival in patients with oral cancer: An Australian perspective. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34, 514-520 (2005).
19. Cohana, D. M., Popata, S., Kaplanb, S. E., Riguala, N., Loreea, T., Hicks, Jr. W. L. Oropharyngeal cancer: current understanding and managment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17, 88-94 (2009).
20. Cox, D. Regression modell and life-tables. *J R Stat Soc* 34, 187-220 (1972).
21. D'Souza, G., Agrawal, A., Halpern, J., Bodison, S., Gillison, M. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 199, 1263-1269 (2009).
22. Faye-Lund, H., Abdelnoor, M. Prognostic factors of survival in a cohort of head and neck cancer patients in Oslo. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32, 83-90 (1996).
23. Ferlito, A., Rinaldo, A., Devaney, K. O. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymphnodes. *Oral Oncol* 8, 747-751 (2002).
24. Fukano, H., Matsuura, H., Hasegawa, Y., Nakamura, S. Depth of invasion as a predictiv factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 19, 205-210 (1997).

25. Greene, F., Sobin, L. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J clin* 58, 180-190 (2008).
26. Groome, P.A., Schulze, K., Boysen, M., Hall, S.F., Mackillop, W.J. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck* 23, 613-624 (2001).
27. Groome, P., Schulz, K., Boysen, M., Hall, S. F., Mackillop, W. J., O'Sullivan, B., Irish, J. C., Warde, P. R., Schneider, K. M., Mackenzie, R. G., Hodson, D. I., Hammond, J. A., Gulavita, S. P., Eapen, L. J., Dixon, P. F., Bissett, R. J. A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries. *J Clin Epidemiol* 55, 533-544 (2006).
28. Groome, P., Schulz, K. M., Mackillop, W. J., Grice, B., Goh, C., Cummings, B. J., Hall, S. F., Liu, F. F., Payne, D., Rothwell, D. M., Waldron, J. N., Warde, P. R., O'Sullivan, B. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the tonsillar region. *Cancer* 92, 1484-1894 (2001).
29. Gross, N., Patel, S. G., Carvalho, A. L., Chun, P. Y., Kowalski, L. P., Boyle, J. O., Shah, J. P., Kattan, M. W. Nomogram for deciding adjuvant treatment after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 30, 1352-1360 (2008).
30. Hafkamp, H. C., Manni, J.J., Haesevoets, A. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 122, 2656-2664 (2008).
31. Hall, S.F., Groome, P.A., Rothwell, D. The impact of comorbidity of the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and the neck. *Head Neck* 22, 317-322 (2000).
32. Hall, S., Groome, P., Irish, J., O'Sullivan, B. TNM-based stage groupings in head and neck cancer: application in cancer of the hypopharynx. *Head Neck* 31, 1-8 (2009).
33. Halsted, W.S. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg Oncol* 46, 1-19 (1907).
34. Harbich, M., Peter, K. D., Röder, A. Künstlich Neuronale Netze/Artificial Neuronal Networks. *Universität Trier Fachbereich VI - Geographie/Geowissenschaften Abteilung Fernerkundung*(2007).
35. Hart, A., Kregar, S. M, Holgers, F. J. M., Levendag, P. C., Manni, J. J., Spoelstra, H. A., Bruaset, I. A., van der Laan, B. F. A. M., Annyas, A. A., van der Beek, J. M. H., van der Meij, A. G. L., Visser, Otto. The importance of correct stage grouping in oncology. Results of a

nationwide study of oropharyngeal carcinoma in The Netherlands. *Cancer* 75, 2656-2662 (1995).

36. Hermanek, P., Sobin, L. **TNM Classification of Malignant Tumors. 4th Berlin: Springer-Verlag. 1987.**
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
37. Hermanek, P., Sobin, L., Fleming, I. **What do we need beyond TNM? *Int J Oral Maxillofac Surg* 28, 203-205 (1999).**
38. Homma, A., Sakashita, T., Oridate, N. **Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 32, 148-153 (2010).**
39. Howaldt, H.P., Kainz, M., Euler, B., Vorast, H. **Proposal for modification of the TNM staging classification for cancer of the oral cavity. *J Craniomaxillofac Surg* 27, 275-288 (1999).**
40. Jones, G., Browman, G., Goodyear, M., Marcellus, D., & Hodson, D. **Comparison of the addition of T and N integer scores with TNM stage groups in head and neck cancer. *Head Neck* 15, 497-503 (1993).**
41. Kaanders, J. H., Bussink, J., van der Kogel, A. J. **ARCON: a novel biology-based approach in radiotherapy. *Lancet Oncol* 3, 737 (2002).**
42. Kahn, H., Marks, J. **A new monoclonal antibody, D2-40; for detection. *Lab Invest* 82, 1255-1257 (2002).**
43. Kaplan, E. L., Meier, P. **Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 53, 457-481 (1958).**
44. Klug, C., Wutzl, A., Kremer, C., Voracek, M., Kornek, G., Selzer, E., Glaser, C., Poeschl, P. W., Millesi, W., Ewers, R. **Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II-IV oral and oropharyngeal cancer: outcome of 222 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34, 143-148 (2005).**
45. Koch, W., Ridge, J., Forastiere, A., Manola, J. **Comparison of Clinical and Pathological Staging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135 (NO.9), 851-858 (2009).**
46. Kokoska, M. S., Piccirillo, J. F., Haughey, B. **Gender differences in cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105, 419-424 (1995).**
47. Kreppel, M. **Multimodale Therapie bei oralem Plattenepithelkarzinom: Neoadjuvante Radiochemotherapie versus primär operativer Therapie mit adjuvanter Radiochemotherapie bei oralen Plattenepithelkarzinom. 1 Südwestdeutscher Verlag für**

Hochschulschriften. 2011.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

48. Kreppel, M., Drebber, U., Rothamel, D., Eich, H. T., Kübler, A., Scheer, M., Zöller, J. E. Prognostic impact of different TNM-based stage groupings for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* Epub ahead of print, (2010).
49. Kreppel, M., Drebber, U., Wedemeyer, I., Eich, H. T., Backhaus, T., Zöller, J. E., Scheer, M. Podoplanin expression predicts prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant radiochemotherapy. *Oral Oncol* in press, (2011).
50. Kreppel, M., Eich, H.T., Kübler, A. C., Zöller, J. E., Scheer, M. Prognostic Value of the 6th Edition of the UICC's TNM Classification and Stage Grouping for Oral Cancer. *J Surg Oncol* 102, 443-449 (2010).
51. Kreppel, M., Scheer, M., Drebber, U., Ritter, L., Zöller, J. Impact of Podoplanin Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical and Histopathologic Correlations. *Virchows Archiv* 456, 473-482 (2010).
52. Lacy, P.D., Piccirillo, J.F., Merritt, M. G., Zequeira, M. R. Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122, 253-258 (2000).
53. Lavaf, A., Genden, E., Cesaretti, J., Packer, S., & Kao, J. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 112, 535-543 (2008).
54. Liao, C.T., Chang, J. T. C., Wang, H. M., Ng, S. H., Hsueh, C., Lee, L. Y., Lin, C. H., Chen, I. H., Kang, C. J., Huang, S. F., Tsai, M. F., Yen, T. C. Surgical outcome of T4a and resected T4b oral cavity cancer. *Cancer* 107, 337-344 (2006).
55. Ling, C. C., Humm, J., Larson, S. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47, 551-560 (2000).
56. Lippincott, J. B. American Joint Committee on Cancer Staging. Manual for staging of cancer. 4th. 1992.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
57. Lydiatt, W., Shah, J., Hoffman, H. AJCC stage groupings for head and neck cancer: should we look at alternatives? A report of the Head and Neck Sites Task Force. *Head Neck* 23, 607-612 (2001).
58. Manikantan, K., Sayed, S. I., Syrigos, K. N., Rhys-Evans, P., Nutting, C. M., Harrington, K. J., Kazi, R. Challenges for the future

modifications of the TNM staging system for head and neck cancer: Case for new computational model? *Cancer Treatment Reviews* 35, 639-644 (2009).

59. Mohit-Tabatabai, M. A., Sobel, H. J., Rush, B. F., Mashberg, A. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 152, 351-353 (1986).
60. O'Sullivan, B., Shap, J. New TNM staging criteria for head and neck tumors. *Semin Surg Oncol* 21, 30-42 (2003).
61. Patel, S., Lydiatt, W. Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical? *J Surg Oncol* 97, 653-657 (2008).
62. Patel, S., Shah, J. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin* 55, 242-258 (2005).
63. Piccirillo, J. F., Vlahiotis, A. Comorbidity in Patients with Cancer of the Head and Neck: Prevalence and Impact on Treatment and Prognosis. *Curr Oncol Rep* 8, 123-129 (2006).
64. Pugliano, F. A., Piccirillo, J. F., Zequeira, M. R., Fredrickson, J. M., Perez, C. A., Simpson, J. R. Clinical-severity staging system for oral cavity cancer: five-year survival rates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120, 38-45 (1999).
65. Rapidis, A.D., Langdon, J., Patel, M. F., Harvey, P.W. STNMP a new system for the clinico-pathological classification and identification of intra-oral carcinoma. *Cancer* 39, 204-209 (1977).
66. Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Marques, Vidal, P., Camilo, M.E. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 27, 659-668 (2005).
67. Schacht, V., Dadras, S., Johnson, L. Up-regulation of the lymphatic marker podoplanin, a mucin-type transmembrane glycoprotein, in the human squamous cell carcinomas and germ cell tumors. *Am J Pathol* 166, 913-921 (2005).
68. Scheer, M., Kübler, A.C., Manawi, N.N., Reuther, T., Zöller, J.E. Endosonographic imaging of tumor thickness in oral squamous cell cancer and its effect on the incidence of lymph node metastases. *Mund Kiefer GesichtsChir* 9, 282-289 (2005).
69. Shah, J.P., Gil, Z. Current concepts in management of oral cancer - Surgery. *Oral Oncol* 45, 394-401 (2009).

70. Snyderman, C.H., Wagner,R.L. Superiority of the T and N integer score (TANIS) staging system for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112, 691-694 (1995).
71. Sobin, L., Wittekindt, C. International Union against cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors. 6th ed. 2002.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
72. Spiessl, B., Beahrs, O., Hermanek, P. UICC TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours. 3rd Spinger, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo. 1990.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
73. Takes, R., Rinaldo, A., Silver, C. E., Piccirillo, J. F., Haigentz, M. Jr., Suarez, C., Van der Poorten, V., Hermans, R., Rodrigo, J. P., Devaney, K. O., Ferlito, A. Future of the TNM Classification and Staging System in the Head and Neck Cancer. *Head Neck* 10.1002, (2010).
74. van der Schroeff, M., Baatenburg de Jong,R. Staging and prognosis in head and neck cancer. *Oral Oncology* 45, 356-360 (2009).
75. van der Wal, J., Leverstein, H., Snow, G.B., Kraaijenhagen, HA., van der Waal,I. Parotid gland tumors: histological reevaluation and reclassification of 478 cases. *Head Neck* 20, 204-207 (1998).
76. Vora, H., Shah, N., Patel, D., Trivedi, T., Chikhlikar,P. Prognostic significance of biomarkers in squamous cell carcinoma of the tongue: multivariate analysis. *J Surg Oncol* 82, 34-50 (2003).
77. Weber, A., Schmid, KW., Tannapfel, A., Wittekindt,C. Neuerung der TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren. *Der Pathologe* 5, (2010).
78. Wittekind, C., Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren. siebente Auflage, 1-25. 2010.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
79. Woolgar, J., Hall,G. Determinants of outcome following surgery for oral squamous cell carcinoma. *Future Oncol* 5, 51-61 (2009).
80. Woolgar, J., Rogers, S., Lowe, D., Brown, J., Vaughan,E. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic spread. *Oral Oncol* 39, 130-137 (2003).
81. Woolgar, J., Rogers, S., West, C. R., Errington, R. D., Brown, J. S., Vaughan, E. D. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncology* 35, 257-265 (1999).

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|------|
| Tabelle 1: Anatomische Bezirke und Unterbezirke der Lippen und Mundhöhle | 2 - |
| Tabelle 2: Klinische TNM-Klassifikation der siebten Auflage | 4 - |
| Tabelle 3: Histopathologisches Grading der siebten Auflage..... | 5 - |
| Tabelle 4: Fakultative Deskriptoren der siebten Auflage | 6 - |
| Tabelle 5: Definitionen des C-Faktors der siebten Auflage..... | 7 - |
| Tabelle 6: Definitionen der R-Klassifikation der siebten Auflage..... | 7 - |
| Tabelle 7: Stadiengruppierung für Karzinome der Lippe und Mundhöhle der siebten Auflage..... | 8 - |
| Tabelle 8: Übersicht der Ersterscheinungen der Auflagen der TNM-Klassifikationen aus der siebten Auflage | 11 - |
| Tabelle 9: Namensänderungen der TNM-Komitees der UICC der siebten Auflage- | 11 - |
| Tabelle 10: Patienten und tumorbezogene Eigenschaften von 300 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom..... | 30 - |
| Tabelle 11: Verteilung von Patienten unterschiedlicher Stadiengruppierungen..... | 31 - |
| Tabelle 12: Verteilung der T und N Klassifikation der 300 Patienten | 32 - |
| Tabelle 13: Relatives Risiko (RR) für jede Untergruppierung im Vergleich zum kleinsten Tumorstadium (T1N0)..... | 33 - |
| Tabelle 14: Relatives Risiko (RR) für jede Klassifikation im Vergleich zum kleinsten Tumorstadium | 34 - |
| Tabelle 15: Die Fünf-Jahres-krankheitsfreie-Überlebensrate im Hinblick auf Alter, Geschlecht, T-Klassifikation, N-Klassifikation, histopathologisches Grading und Behandlungsverfahren | 36 - |
| Tabelle 16: Die 5-Jahres-krankheitsfreie-Überlebensrate im Hinblick auf die Stadiengruppierungen | 38 - |

7.2 **Abbildungsverzeichnis**

| | | |
|---------------|---|--------|
| Abbildung 1: | Stadiengruppierung der gestesteten Klassifikationen | - 24 - |
| Abbildung 2: | Krankheitsfreies Überleben im Bezug auf die Stadiengruppierung der Union | - 40 - |
| Abbildung 3: | Krankheitsfreies Überleben mit Bezug zum T and N Integer | |
| | Score (TANIS)-3..... | - 41 - |
| Abbildung 4: | Krankheitsfreies Überleben mit Bezug zum T and N Integer | |
| | Score (TANIS)-8..... | - 41 - |
| Abbildung 5: | Krankheitsfreies Überleben im Bezug zum Schema nach | |
| | Snyderman | - 42 - |
| Abbildung 6: | Krankheitsfreies Überleben im Bezug zum Schema nach Hart..... | - 42 - |
| Abbildung 7: | Krankheitsfreies Überleben im Bezug zum Schema nach Berg | - 43 - |
| Abbildung 8: | Nomogram | - 53 - |
| Abbildung 9: | Computermodell nach Manikantan..... | - 57 - |
| Abbildung 10: | Aufbau des Artificial Neural Network..... | - 59 - |
| Abbildung 11: | Modellbeispiel neuronales Netzwerk..... | - 60 - |

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.