

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz

Einfluss einer S3-leitlinienkonformen Nachsorge auf das Outcome von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom

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

vorgelegt von
Markus Groß
aus Mannheim

promoviert am
01. August 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. med. dent. M. P. Kreppel
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. M.V. Grosheva

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige 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 Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. med. Dr. med. dent. Leonard Koss

Weitere Personen waren an der Erstellung 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 im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

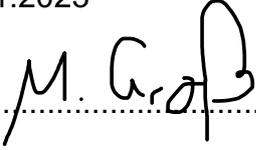
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die verwendeten Fallberichte wurden von mir selbst ausgewertet. Die Patientendaten wurden den Akten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln entnommen. Zur Datengewinnung und -verarbeitung wurden das Klinik-Informationssystem ORBIS (Agfa HealthCare) und das Statistikprogramm SPSS Statistics 27 (IBM) verwendet. Die statistische Auswertung wurde von mir selbst durchgeführt. Das Manuskript dieser Arbeit wurde mit Unterstützung von Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Leonard Koss durch mich erstellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.01.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Lorem ipsum dolor sit amet, consetetur sadipscing elitr, sed diam nonumy eirmod tempor invidunt ut labore et dolore magna aliquyam erat, sed diam voluptua. At vero eos et accusam et justo duo dolores et ea rebum. Stet clita kasd gubergren, no sea takimata sanctus est Lorem ipsum dolor sit amet. Lorem ipsum dolor sit amet, consetetur sadipscing elitr, sed diam nonumy eirmod tempor invidunt ut labore et dolore magna aliquyam erat, sed diam voluptua. At vero eos et accusam et justo duo dolores et ea rebum. Stet clita kasd gubergren, no sea takimata sanctus est Lorem ipsum dolor sit amet.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1. Das orale Plattenepithelkarzinom	11
2.1.1. Allgemeine Definitionen	11
2.1.2. Epidemiologie	11
2.1.3. Ätiologie und Risikofaktoren	12
2.1.4. Diagnostik und Staging	13
2.1.5. Prognose	14
2.2. Leitlinien zur Therapie und Nachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms	15
2.2.1. Chirurgische Therapie	15
2.2.2. Strahlentherapie und Chemotherapie	16
2.2.3. Nachsorge	17
2.3. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	18
3. MATERIAL UND METHODEN	19
3.1. Materialien	19
3.1.1. Genutzte Programme	19
3.1.2. Verwendung der Leitlinie	19
3.2. Studiendesign	19
3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.2.2. Erhobene Variablen	20
3.2.3. Endpunkte der Studie	20
3.3. Datenmanagement und statistische Auswertung	21
3.3.1. Aufteilung der Gesamtpopulation	21
3.3.2. Definition der Leitlinienkonformität	22
3.3.3. Ermittlung der Überlebensdaten	22
3.3.4. Statistische Auswertung und Signifikanztests	22

4. ERGEBNISSE	24
4.1. Darstellung des Patientenkollektivs	24
4.2. Kollektiv aufgeteilt nach Beobachtungszeit t	27
4.3. Gruppe B (t ≥ 3 Jahre) aufgeteilt nach Leitlinienkonformität	29
4.3.1. Leitlinienkonformität gesamt (Gruppen B1 und 2)	29
4.3.2. Leitlinienkonformität in den ersten 2 Jahren (Gruppen B3 und 4)	33
4.4. Zusammenhang zwischen allgemeinen klinischen Parametern und Überleben, Rezidivhäufigkeit und Leitlinienkonformität	37
4.4.1. Überleben	37
4.4.2. Rezidivhäufigkeiten	38
4.4.3. Leitlinienkonformität	40
4.4.4. Zusammenhang zwischen Leitlinienkonformität und Überleben	41
4.4.5. Zusammenhang zwischen Leitlinienkonformität und Rezidivhäufigkeit	42
5. DISKUSSION	43
5.1. Vergleichbarkeit der Gruppen	43
5.2. Alter und Geschlecht	43
5.3. Gruppe B gesamt	44
5.3.1. Leitlinienkonformität gesamt (Gruppen B1 und 2)	44
5.3.2. Leitlinienkonformität in den ersten 2 Jahren (Gruppen B3 und 4)	45
5.4. Zusammenhang zwischen allgemeinen klinischen Parametern und Überleben, Rezidivhäufigkeit und Leitlinienkonformität	46
5.4.1. Überleben	46
5.4.2. Rezidivrate	47
5.4.3. Leitlinienkonformität	48
5.4.4. Zusammenhang zwischen Leitlinienkonformität und Überleben	48
5.4.5. Zusammenhang zwischen Leitlinienkonformität und Rezidivrate	49
5.5. Limitationen	49
5.6. Schlussfolgerung	50

6. LITERATURVERZEICHNIS	52
7. ANHANG	56
7.1. Abbildungsverzeichnis	56
7.2. Tabellenverzeichnis	57
7.3. Tabellen	58

Erklärung bzgl. gendergerechter Formulierungen

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text bei bestimmten Begriffen nur eine Geschlechtsform gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige beider Geschlechter.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DVT	Digitale Volumetomographie
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papillomvirus
Kap.	Kapitel
MKG	Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
o. g.	oben genannte
PEC	Plattenepithelcarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SD	Standartabweichung
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem

1. Zusammenfassung

Die tumorbezogene postoperative Nachsorge stellt einen integralen Teil der Therapie von oralen Plattenepithelkarzinomen (PEC) dar. In der aktuellen Literatur besteht allerdings kein eindeutiger Konsens darüber, welche Form dieses Recallschema haben soll (M. T. Brands et al., 2018; Sasaki et al., 2011). Es ist das Ziel dieser Studie, das nachsorgebasierte Outcome der Patienten nach PEC-Therapie zu untersuchen. Es soll insbesondere ermittelt werden, ob sich Rezidivhäufigkeit und Gesamtüberleben bei Regelmäßigkeit der Kontrolluntersuchungen verbessern. Gleichmaßen soll untersucht werden, inwiefern eine längere Nachsorgezeit einen Vorteil gegenüber einer kürzeren hat.

Es wurden 245 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom in die Studie aufgenommen, von denen 127 Fälle für die engere statistische Analyse ermittelt wurden. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Fisher-Yates-Test, Mann-Whitney-Test, Kaplan-Meier-Untersuchung und Log-Rank-Test.

Nach Begutachtung der vorliegenden Daten kann ein positiver Effekt einer leitlinienkonformen Tumornachsorge bestätigt werden. Insbesondere konnten verbesserte Überlebensraten für nachsorgekonforme Patienten nachgewiesen werden. Es zeigten sich ebenfalls Hinweise darauf, dass Rezidive bei frequenter Kontrolle früher erkannt werden, sowie weniger gravierende Rezidivstadien auftreten. Ein entscheidender Vorteil einer 5-jährigen Tumornachsorge gegenüber einer 2-jährigen konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden, somit kann keine eindeutige Empfehlung für die Dauer der Nachsorge aufgestellt werden. Die Erstellung eines individuellen Recall-Planes auf Basis der Empfehlung der S3-Leitlinie, der den individuellen Risikofaktoren des Patienten Rechnung trägt, könnte daher gegenüber einem einheitlichen Prinzip von Vorteil sein (M. Brands et al., 2021).

2. Einleitung

2.1. Das orale Plattenepithelkarzinom

2.1.1. Allgemeine Definitionen

Die malignen Tumoren der oralen Schleimhaut in den Bereichen der Wange, des retromolares Dreiecks, der Alveolarfortsätze beider Kiefer, des harten Gaumens, der Vorderfläche des weichen Gaumens, der vorderen zwei Drittel der Zunge, des Mundbodens, des Vestibulum und des nicht keratinisierten Lippenrots werden unter der Bezeichnung orales Plattenepithelkarzinom zusammengefasst (Wolff et al., 2019). Während man bei einem räumlich und/oder zeitlich unabhängig auftretenden Tumor derselben Art von einem Zweitkarzinom spricht, bezeichnet ein Tumorrezidiv ein Wiederauftreten des Tumorgeschehens am selben Ort des Primärtumors.

2.1.2. Epidemiologie

In der jährlichen geschätzten Krebsstatistik aus dem Jahr 2019 der American Cancer Society machte das orale Plattenepithelkarzinom mit 53.000 Neuerkrankungen ca. 3% aller malignen Tumore aus, wobei Männer doppelt so häufig betroffen waren wie Frauen. Die Inzidenzrate bei Männern lag bei 4%, das orale Plattenepithelkarzinom stand hier somit an siebter Stelle der häufigsten Tumore (Siegel et al., 2019). Für Deutschland werden in der S3-Leitlinie von 2019 ähnliche Verhältnisse angegeben. Hier machen Mundhöhlenkarzinome 5% aller malignen Tumore aus, von denen 95% auf das orale Plattenepithelkarzinom entfallen (Wolff et al., 2012). Die weltweite Inzidenz liegt zwischen 200.000 und 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei ein Anstieg der Erkrankungsrate zu verzeichnen ist. Bei Männern tritt die Erkrankung am häufigsten zwischen dem 55. und 65., bei Frauen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr auf (Wolff et al., 2019). Das mittlere Erkrankungsalter für Männer liegt mit 63 Jahren dabei niedriger als das für Frauen (66 Jahre) (Kaatsch et al., 2019). Das 5-Jahres-Überleben wird für die Jahre 1985-2016 mit 64,4% angegeben, das tumorspezifische Überleben mit 79,3% (Zanoni et al., 2019). Diese Zahlen decken sich in etwa mit den Schätzungen der American Cancer Society für 2019, die eine Todesrate von etwa 34,4% errechnen. Auch hier waren wiederum Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen (Siegel et al., 2019).

2.1.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Die genauen Pathomechanismen zur Entstehung des oralen Plattenepithelkarzinoms sind noch nicht abschließend geklärt. Nach aktuellem Stand der Forschung misst man der Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p53 durch kanzerogene Stoffe eine wichtige Rolle bei der Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen bei (Kreppel et al., 2012). Des Weiteren gelten Epitheldysplasien, wie zum Beispiel Leukoplakien, als mögliche Präkanzerosen. Insbesondere hochgradige Dysplasien besitzen ein großes Risiko (90%) bei weiterem Fortschreiten in ein Plattenepithelkarzinom überzugehen (Wolff et al., 2012).

Als bedeutendste Risikofaktoren für die Bildung von oralen Plattenepithelkarzinomen konnten Tabak- und Alkoholkonsum identifiziert werden (Rivera, 2015). So erhöht sich das Erkrankungsrisiko bei chronischem Alkohol- oder Tabakkonsum etwa 6-fach, in Kombination sogar bis zu 30-fach (Talamini et al., 2002; Wolff et al., 2012). Weiterhin ist ein Zusammenhang zwischen Plattenepithelkarzinomen in der Mundhöhle und dem Nachweis von humanen Papillomviren (insbesondere HPV-16) zu vermerken. Dieser unterliegt in verschiedenen Studien jedoch sehr großen Schwankungen. Teilweise wird der Anteil von HPV-positiven Tumoren zwischen 4 und 32% angegeben (Herrero et al., 2003; Saraiya et al., 2015), in manchen Studien sogar von bis zu 70% (Gooi et al., 2016). Diesen Schwankungen könnten den alleinigen HPV-DNA Untersuchungen mancher Studien zu Grunde liegen, denn bei simultaner Testung von DNA, RNA und/oder p16 ist der Anteil von HPV-positiven Tumoren deutlich geringer (Castellsagué et al., 2016). Für weitere Untersuchungen werden daher kombinierte Nachweismethoden empfohlen. Die Prävalenz der HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen wird nach aktuellem Stand der Forschung auf unter 5% geschätzt (Wolff et al., 2019). Allerdings ist das Risiko, aufgrund von HPV ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln, für die Mundhöhle geringer als für den Oropharynx (Kreimer et al., 2013). Ebenfalls scheint die Ernährung eine Rolle beim Auftreten von oralen Plattenepithelkarzinomen zu spielen. Während häufiger Konsum von Fleisch oder gebratenem Essen das Erkrankungsrisiko erhöht, kann eine ausgewogene mediterrane Ernährung einen gegenteiligen Effekt haben (Bosetti et al., 2003; Oreggia et al., 2001).

2.1.4. Diagnostik und Staging

Bestandteile einer vollständigen klinischen Untersuchung sind die systematische Untersuchung des Mundraumes, des Oropharynx und des Halses, sowie eine sorgfältige allgemeine als auch symptombezogene Anamnese der Patienten. Das klinische Bild von oralen Plattenepithelkarzinomen kann stark variieren. Möglich sind u. a. ulzeröse Läsionen mit dazugehöriger Leukoplakie oder kleine Epithelknötchen bis hin zu oberflächlichen Epithelveränderungen (Wolff et al., 2012). Durch die vielfältige klinische Erscheinung der Plattenepithelkarzinome kommt der Anamnese besondere Bedeutung zu, beispielsweise dem Erfragen von tumorassoziierten Beschwerden oder der Abklärung von Risikofaktoren. Da die meisten Tumore im Anfangsstadium keine Beschwerden verursachen, werden 90% erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Dann möglicherweise einhergehend mit Schmerzen, Schwellungen, funktionellen Beschwerden beim Schlucken oder der Mundöffnung, Kratzgefühl im Hals, veränderter Prothesensitz oder Ähnlichem (Kreppel et al., 2012). Bei verdächtigem Befund sollte daher die zeitnahe Überweisung an einen Spezialisten zur Diagnosesicherung und zum Tumorstaging erfolgen. Zahnärzte, Hausärzte und andere in der Mundhöhle tätigen Ärzte sind hier zur Kontrolle der Mundschleimhäute angehalten, da bei frühzeitiger Erkennung die Prognose deutlich besser ist.

Die Untersuchungen im Rahmen des Tumorstagings umfassen standardmäßig eine Panendoskopie (Oropharynx, Larynx und Speiseröhre), bildgebende Verfahren des Kopf/Hals-Bereichs (Panoramaschichtaufnahme/DVT, CT/MRT) sowie eine Biopsie und histopathologische Untersuchung des suspekten Befundes (Wolff et al., 2012). Bei Bedarf können weitere Verfahren wie die Sonographie der Halslymphknoten oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) das Staging vervollständigen (Kunzel et al., 2018; Lonneux et al., 2000). Unter bestimmten Voraussetzungen sollte die Röntgendiagnostik nach kaudal erweitert werden, auch wenn in der Literatur deren standardmäßiger Einsatz diskutiert wird. So wird in manchen Veröffentlichungen erst bei fortgeschrittenem Tumorstadium (T3/T4) oder Verdacht auf (Fern-) Metastasierung ein Thorax-CT zur Primärdiagnostik empfohlen, um synchrone Zweitkarzinome oder Fernmetastasen insbesondere in der Lunge auszuschließen (Andrle et al., 2009; Wolff et al., 2019). An anderer Stelle wird der Einsatz des

Thorax-CT als grundsätzlicher Bestandteil des Primärstaging befürwortet (McLeod et al., 2009). Ebenso kann eine Untersuchung des Abdomens mittels Sonographie oder auch CT bei Verdacht auf Metastasierung sinnvoll sein. Aus allen diagnostischen Verfahren kann somit das vorläufige klinische Tumorstadium des Patienten ermittelt werden (s. Tab. 1, für einzelne TNM-Klassifikationen s. Tabellen 15-21).

Tabelle 1: Tumorstadien nach UICC-Kriterien (7. Auflage, 2009) (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV a	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IV b	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IV c	Jedes T	Jedes N	M1

2.1.5. Prognose

Plattenepithelkarzinome gehören zu den dramatischsten Erkrankungen im Mundraum und stellen für die meisten Patienten eine psychisch und gesundheitlich einschneidende Diagnose dar (Hammerlid et al., 1999). Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt auf 81,5% (Jie et al., 2018) und in 20% der Fälle treten Rezidive auf (Wolff et al., 2012). 76% dieser Rezidive werden innerhalb der ersten beiden Jahren, weitere 11% im dritten Jahr nach erfolgter Therapie diagnostiziert (Boysen et al., 1992; Wolff et al., 2012). Faktoren, die die individuelle Prognose beeinflussen können, sind u. a. Zeitpunkt der Erstdiagnose, das Tumorstadium, Risikofaktoren, Therapieregime, Tumorausdehnung oder R+-Resektion (Pitiphat et al., 2002; Wolff et al., 2012). Die Prognose verbessert sich beispielsweise bei kleinem Tumorstadium, nicht-invasivem Wachstum oder postoperativer Radiotherapie, während anhaltender Tabak- oder Alkoholkonsum oder Verbleib von residualem Tumorgewebe die Prognose mitunter verschlechtern. Ebenfalls spielt der Zeitpunkt einer Rezidiventwicklung eine

prognostische Rolle (Weckx et al., 2019). Für eine definitive Aussage müssen somit viele unterschiedliche Faktoren einbezogen werden, was die Beurteilung der Prognose schwierig gestalten kann. Aktuelle Studien beschäftigen sich mit dem HPV-Screening als Möglichkeit, einen quantifizierbaren prognostischen Faktor zu ermitteln. In verschiedenen Studien wurden zur Prognose von HPV-positiven Tumoren allerdings widersprüchliche Ergebnisse erzielt (Duray et al., 2012; Schwartz et al., 2001). Daher lässt sich der HPV-Status nach aktueller Studienlage nicht als prognostischer Faktor nutzen, auch wenn eine klare Assoziation mit oralen Plattenepithelkarzinomen formuliert werden kann (Jiang et al., 2017).

2.2. Leitlinien zur Therapie und Nachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms

Eine kurativ intendierte Therapie hat die dauerhafte oder möglichst lange lokoregionäre Tumorkontrolle zum Ziel, bei der die Patienten möglichst geringe funktionelle und ästhetische Einschränkungen davontragen. Dazu stehen die chirurgische Entfernung des Tumors mit oftmals anschließender Rekonstruktion des OP-Bereiches, die prä- und/oder postoperative Radiotherapie und die Chemotherapie als Therapieoptionen zur Verfügung, die abhängig vom Tumorstadium auch kombiniert angewendet werden können (Wolff et al., 2012). Das patientenspezifische Therapieregime wird üblicherweise in einem interdisziplinären Tumorboard bestehend aus Ärzten der Fachbereiche Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie, Radiologie sowie ggf. Neuro- oder plastische Chirurgie festgelegt (Wolff et al., 2012).

2.2.1. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie dient der Ausräumung des gesamten Tumorbereichs und der gleichzeitigen Rekonstruktion des entnommenen Bereichs. Zur Sicherheit wird hierzu ein Absetzungsrand von 5 - 10 mm zirkulär um den Tumor gefordert (McMahon et al., 2003; Wong et al., 2012). Bei verfehlter R0-Resektion sollte eine Nachresektion erfolgen, da dies die Prognose des Patienten deutlich verbessert (Bailey et al., 2001; Kovács, 2004). Allerdings konnte gezeigt werden, dass eine Strahlentherapie mit 60 Gy bei knappen oder mikroskopisch befallenen Resektionsrändern ebenso positiv zur Tumorkontrolle beiträgt (Zeleftsky et al., 1993).

Nach der Tumorresektion sollte eine primäre Deckung des Entnahmebereichs erfolgen. Abhängig von den zu erwartenden funktionellen und ästhetischen Einschränkungen kann eine lokale Deckung mit einfachem Wundverschluss, lokalen Lappenplastiken oder gestielten Lappen angestrebt werden. Für größere Rekonstruktionen haben sich des Weiteren mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate bewährt (bspw. Radialistransplantat, Fibulatransplantat, Beckenkammtransplantat), insbesondere dann, wenn verschiedene Gewebeformen gleichzeitig ersetzt werden sollen (Wolff et al., 2012). Ein weiterer Bestandteil der chirurgischen Therapie ist die Behandlung der Halslymphknoten. Bei der Neck-Dissection werden abhängig vom Ausgangsbefund die Lymphknoten der Level I bis V ausgeräumt (s. Abb. 1), wahlweise mit oder ohne Erhaltung von nicht-

Lymphknotenlevel

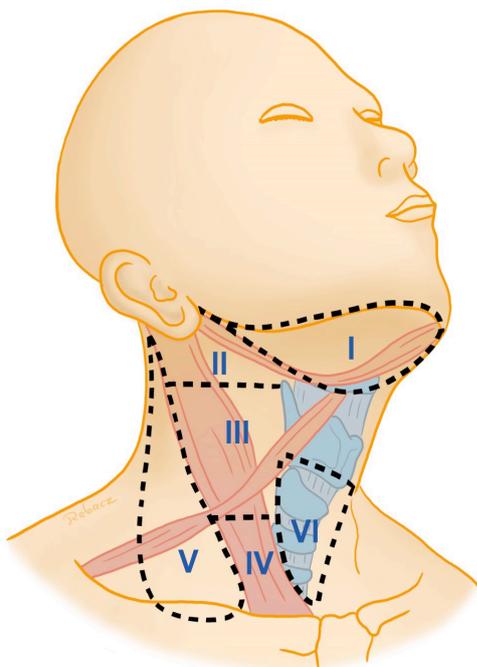


Abbildung 1: Leveleinteilung der Halslymphknoten (Wolff et al., 2019)

lymphatischen Strukturen (Wolff et al., 2012). Ab einer Tiefeninvasion des Tumors von mehr als 4 mm muss mit dem Vorliegen von ipsilateralen Lymphknotenmetastasen gerechnet werden, auch bei klinisch oder radiologisch unauffälligem N-Stadium treten in 20-40% der Fälle okkulte Metastasen auf (Byers et al., 1998; Coatesworth et al., 2002; Wolff et al., 2012). Daher wird auch bei cN0-Stadium oftmals eine elektive (prophylaktische) Neck-Dissection der Level I - III durchgeführt, denn ohne diese verschlechtert sich die Prognose deutlich, selbst wenn später eine radikale Ausräumung nachgeholt wird (McGuirt et al., 1995).

2.2.2. Strahlentherapie und Chemotherapie

Die Strahlentherapie kann entweder allein kurativ eingesetzt werden (primäre radikale Strahlentherapie), zur Unterstützung der chirurgischen Therapie (adjuvant oder neoadjuvant) oder als palliative Symptomlinderung (Wolff et al., 2012). Eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie hat dagegen in der Therapie des

oralen Plattenepithelkarzinoms nach aktuellem Forschungsstand keinen festen Stellenwert. Allerdings konnte für die kombinierte Radiochemotherapie ein Überlebensvorteil von 17% gegenüber der alleinigen Strahlentherapie gezeigt werden. Besonders positive Effekte wurden hier für 5-Fluoruracil und Cisplatin-haltige Chemotherapien gezeigt (Budach et al., 2006). Alternativ dazu kann eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab erfolgen, der ebenfalls positive Effekte erzielt (Bonner et al., 2006). Im Speziellen ist eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie bei hohem T-Status (T3, T4), R+-Status, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärem Wachstum indiziert.

Die Gesamtdosis beträgt meist etwa 70 Gy, jedoch gibt es unterschiedliche Methoden bei der Aufteilung dieser Dosis. Bei der konventionellen Fraktionierung wird der Patient fünfmal die Woche mit täglichen Einzeldosen von ca. 1,8 - 2 Gy bestrahlt (Wolff et al., 2012). Aber auch Hypofraktionierungen (höhere Einzeldosen, kürzere Bestrahlungszeit, oftmals palliativ), Hyperfraktionierungen (geringere Einzeldosen, höhere Fraktionsfrequenz) oder akzelerierte Fraktionierungen (konventionelle Einzeldosen, höhere Fraktionsfrequenz) sind möglich. Diese Bestrahlungsformen zeigen Vorteile bei der lokoregionären Tumorkontrolle und beim Gesamtüberleben, gehen jedoch zum Teil mit vorübergehend höherer Strahlentoxizität einher (Zhu et al., 2019).

2.2.3. Nachsorge

Es herrscht unter Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen ein breiter Konsens darüber, dass die regelmäßige Nachsorge anhand der S3-Leitlinie einen festen Bestandteil der Therapie von oralen Plattenepithelkarzinomen darstellt. Aufgrund des höheren Rezidivrisikos gibt die Leitlinie in den ersten zwei Jahren engmaschige Untersuchungsintervalle von 3 Monaten vor. Vom 3. bis zum 5. Jahr sollten die Patienten alle 6 Monate zur Untersuchung erscheinen (Wolff et al., 2012). Diese Intervalle sind zwar als Empfehlung, jedoch lediglich als Hilfestellung zur Ermittlung einer individuellen Nachsorge zu verstehen, welche die patientenspezifischen Umstände und Risikofaktoren berücksichtigt. Somit kann es zum Beispiel bei High-Risk-Fällen sinnvoll sein, dass die Patienten noch engmaschiger zur Kontrolle

einbestellt werden (Wolff et al., 2012). Neben der klinischen Untersuchung empfiehlt die Leitlinie eine radiologische Kontrolle des Kopf-Hals-Bereichs (CT/MRT) alle sechs Monate innerhalb der ersten zwei Jahre und danach alle 12 Monate bis zum fünften Jahr (Wolff et al., 2012). Bei Bedarf können ähnlich der Primärdiagnostik weitere Verfahren herangezogen werden.

2.3. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Konkrete Daten, die das Outcome bei Patientengruppen abhängig von der Einhaltung der Nachsorgeintervalle beschreiben, sind kaum vorhanden. Es ist daher bisher unklar, ob sich negative Effekte für die Patienten bei Nicht-Einhaltung der festgelegten Nachsorgetermine statistisch bemerkbar machen und ob derart streng gesetzte Intervalle bei der Nachsorge tatsächlich notwendig sind (M. T. Brands et al., 2018). Diese retrospektive Studie soll daher die Bedeutung einer regelmäßigen Nachsorge in Bezug auf Kontrolle und frühzeitige Erkennung von wiederkehrenden Tumorercheinungen sowie in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten untersuchen. Durch deskriptive Analyse von vorliegenden Patientendaten der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Abteilung (MKG) des Universitätsklinikums Köln soll ermittelt werden, ob sich das Outcome der Patienten mit regelmäßiger Nachsorge nach Therapie eines oralen Plattenepithelkarzinom vom Outcome der Patienten mit unregelmäßiger Nachsorge unterscheidet.

In 39% der Fälle gehen Rezidive für die Patienten ohne spürbare Symptome einher (Boysen et al., 1992). Daher kann die Tumornachsorge seitens der Patienten als unnötig empfunden werden und so die Regelmäßigkeit der Untersuchungen verloren gehen. Die Vermutung liegt nahe, dass bei sinkender Compliance bezüglich der Nachsorge die Rezidive später diagnostiziert werden und dadurch dann gravierendere Stadien aufweisen. Gerade in Bezug auf die sinkende Überlebensrate bei steigendem Rezidivstadium (Goodwin, 2000) kommt der frühzeitigen Erkennung von erneuten malignen Befunden eine große Bedeutung zu. Es ist daher vorerst anzunehmen, dass Patienten, die unregelmäßig zur Tumornachsorge kommen, ein schlechteres Outcome aufweisen.

3. Material und Methoden

3.1. Materialien

3.1.1. Genutzte Programme

Zur Datengewinnung und -verarbeitung wurden das Klinik-Informationssystem ORBIS (Agfa HealthCare) und das Statistikprogramm SPSS Statistics 27 (IBM) verwendet. Die Patientendaten wurden den Akten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln entnommen.

3.1.2. Verwendung der Leitlinie

Im Dezember 2019 brachten die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und die deutsche Krebshilfe (DKH) eine Aktualisierung der 2012 erstmals veröffentlichten S3-Leitlinie heraus. Diese Version lag zum Zeitpunkt dieser Studie jedoch nur als Konsultationsversion vor, daher wurde die Version 2.0 von 2012 als gültige Fassung verwendet. Die neue Version wurde trotzdem parallel insbesondere zur Begutachtung aktuellerer Ergebnisse genutzt.

3.2. Studiendesign

3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden retrospektiv Daten aus dem Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 21.06.2020 erhoben. Der Startpunkt der Studie wurde auf 01.01.2012 gelegt, da die erste S3-Leitlinie aus diesem Jahr stammt.

Betrachtet wurden alle Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom im o. g. Zeitraum, die mit einer kurativ intendierten chirurgischen Therapie zwischen 01.01.2012 und 31.12.2016 behandelt wurden und keine Fernmetastasen aufwiesen (M0). Das Stadium M1 wurde als Ausschlusskriterium formuliert, um den Einfluss von Fernmetastasen-Rezidiven auszuschließen. Eine palliative Therapie wurde ebenfalls als Ausschlusskriterium formuliert.

3.2.2. Erhobene Variablen

Es wurden insgesamt folgende Variablen erhoben: Geschlecht (m/w), Alter in Jahren bei OP-Datum, Nikotin- und Alkoholkonsum, OP-Datum des Primärtumors, letzte aktenkundige Nachsorge, Lokalisation des Primärtumors, die T-, N-, G- und R-Stadien des Primärtumors, das Auftreten von Rezidiven, das Datum der Rezidivdiagnose, die T-, N- und G-Stadien der Rezidive und das Überleben inklusive Todesdatum der Patienten. Die M-Stadien von Primärtumor und Rezidiv wurden nicht explizit erhoben, da die Diagnose M1 zum Ausschluss des Patienten von der Studie geführt hätte. Mit diesen Daten wurden weiterhin die Beobachtungszeit t , Tumorstadien von Primärtumoren und Rezidiven und Dauer bis zu Rezidivdiagnose und Tod ermittelt.

Die Beobachtungszeit t bezeichnet die Zeit zwischen OP-Datum und der letzten aktenkundigen Nachsorgeuntersuchung. Zur Vereinheitlichung wurde das Datum der pathologischen Diagnosestellung als Zeitpunkt der Rezidivdiagnose festgesetzt, der zusammen mit dem OP-Datum die Dauer bis zur Rezidivdiagnose ergibt. Die T-, N- und G-Werte ergeben die Einteilung in die unterschiedlichen Tumorstadien der Primärtumore sowie der Rezidive (s. Tab. 1). Auch hier wurde das Stadium M0 vorausgesetzt, da sonst ein Ausschluss des Falles erfolgt wäre. Grundsätzlich wurde die pathologische Diagnose zur Ermittlung der Tumorstadien benutzt. Bei einigen Rezidivfällen erfolgte jedoch keine pathologische Aufbereitung, daher wurde hier die klinisch bzw. radiologische Diagnose genutzt. Die Überlebenszeit bezeichnet die Zeit zwischen OP-Datum und Todesdatum.

3.2.3. Endpunkte der Studie

Als primäre Endpunkte wurden die Ermittlung der gruppenspezifischen Rezidivraten und Überlebensraten definiert. Zusätzlich wurden als sekundäre Endpunkte der Einfluss der allgemeinen klinischen Parameter auf die Rezidivraten, Überlebensraten und die Leitlinienkonformität untersucht.

3.3. Datenmanagement und statistische Auswertung

3.3.1. Aufteilung der Gesamtpopulation

Das Patientenkollektiv wurde anhand der Beobachtungszeit (t) in die Gruppen A ($t < 3$ Jahre) und B ($t \geq 3$ Jahre) unterteilt. Die Gruppe B wurde dann für die engere statistische Auswertung genutzt. Gruppe A wurde zum Vergleich zusätzlich mittels deskriptiver Statistik ausgewertet.

Mittels der Variable „Leitlinienkonformität“ wurden die Patienten der Gruppe B in „leitlinienkonforme Nachsorge“ und „nicht leitlinienkonforme Nachsorge“ aufgeteilt. Diese Gruppierung wurde für die gesamte Beobachtungsdauer (Gruppen B1 und B2) und für die ersten beiden Jahre (Gruppen B3 und B4) durchgeführt (s. Abb. 2).

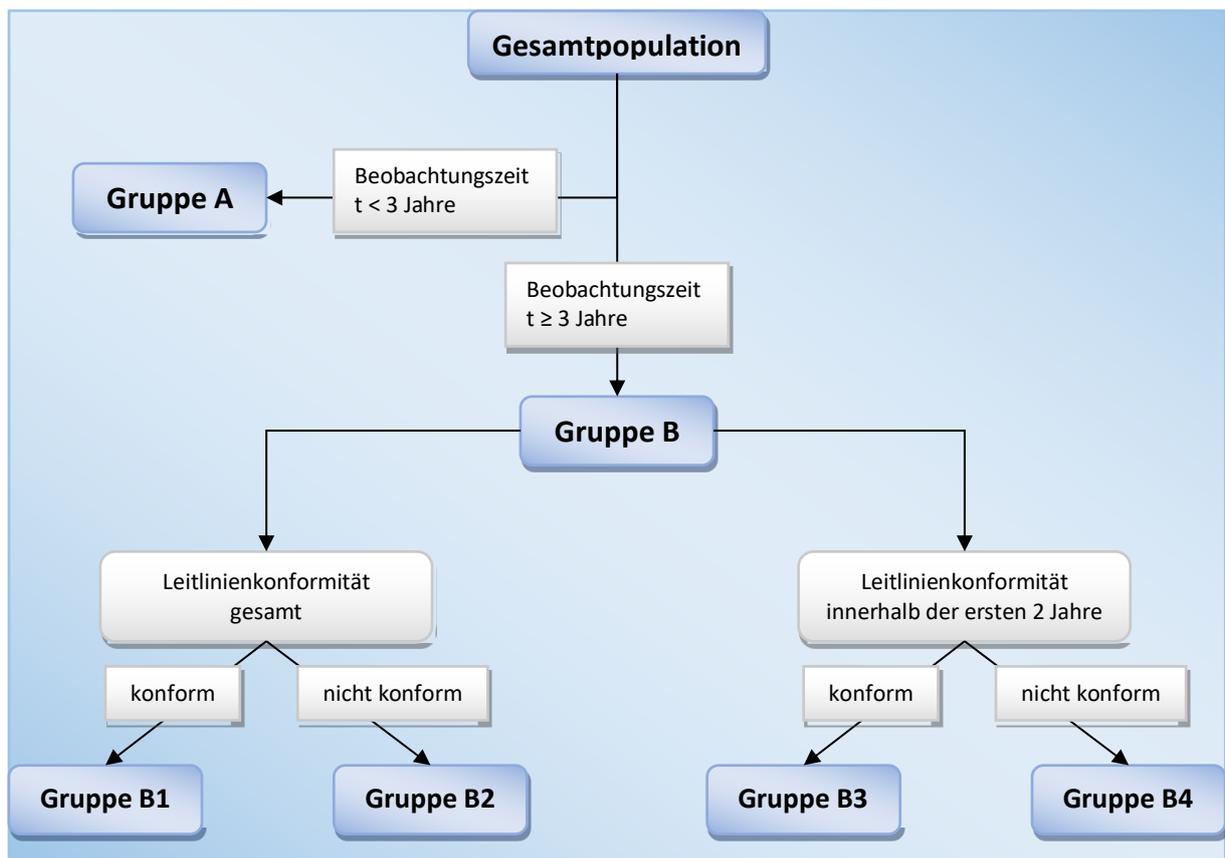


Abbildung 2: Flussdiagramm der Gruppenaufteilung

3.3.2. Definition der Leitlinienkonformität

Vom OP-Datum beginnend wurden die Recall-Intervalle kontrolliert und dahingehend geprüft, ob die Patienten leitlinienkonform erschienen sind, wobei den Patienten ein Toleranzbereich von einem Monat gewährt wurde. Falls Patienten zwar nicht in der MKG, aber dafür nachweislich in anderen Abteilungen wie beispielsweise der Strahlenmedizin oder HNO-Abteilung zur Kontrolle oder Therapie erschienen waren, wurde das als regelkonforme Nachsorge gewertet. Die Prüfung der Intervalle wurde für jedes der Beobachtungsjahre separat durchgeführt. Hielt ein Patient einen Nachsorgetermin inklusive Toleranzbereich nicht ein, wurde das ganze Jahr als fehlerhaft betrachtet.

3.3.3. Ermittlung der Überlebensdaten

Zur Beurteilung des Gesamtüberlebens erfolgte eine Anfrage bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern, da bei mehreren Patienten durch die Dokumentation nicht ersichtlich war, ob sie bei Beobachtungsende am 21.06.2020 noch lebten.

3.3.4. Statistische Auswertung und Signifikanztests

Es erfolgte eine Auswertung der Daten mittels deskriptiver Statistik. Kategorische Variablen wurden als absolute bzw. relative Häufigkeiten ermittelt. Die Normalverteilung der stetigen Variablen konnte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test widerlegt werden. Alle diese Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) ermittelt. Im Rahmen der explorativen Statistik wurden Unterschiede zwischen den korrespondierenden Gruppen für kategorische Variablen mittels exakten Fisher-Yates-Test, für kontinuierliche Variablen mittels Mann-Whitney-Test auf statistische Signifikanz getestet. Bei einem p-Wert $< 0,05$ wurde statistische Signifikanz angenommen.

Weiterhin wurden für die Untergruppen B1 – 4 eigene Kaplan-Meier-Kurven erstellt, sowohl für die Rezidivraten als auch das Gesamtüberleben. Die prozentualen Werte wurden zum 60. postoperativen Monat aus den Kaplan-Meier-Kurven entnommen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Auch hier wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ statistische Signifikanz angenommen.

Zusätzlich wurden Kreuztabellen für Rezidivrate und Gesamtüberleben der einzelnen Gruppen (A, B, B1-4) erstellt. Ebenfalls wurde die Gesamtpopulation anhand der allgemeinen klinischen Variablen (Alter, Geschlecht, Genussmittelkonsum, Tumorstadium, R-Status) auf Unterschiede bei Überleben, Rezidivhäufigkeit und den verschiedenen Leitlinienkonformitäten (gesamt, 2 Jahre) untersucht. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde hier mit den absoluten bzw. relativen Häufigkeiten für Rezidivrate und Gesamtüberleben gearbeitet. Hiermit sollte ermittelt werden, ob sich diese Parameter beispielsweise zwischen den Geschlechtern unterscheiden. Zusätzlich wurden Unterschiede bei Überlebens- und Rezidivrate bezogen auf die Leitlinienkonformität untersucht. Die Signifikanz für alle diese zusätzlichen Auswertungen wurde mittels exakten Fisher-Yates-Test überprüft, auch hier galt $p < 0,05$ als statistisch signifikant.

4. Ergebnisse

4.1. Darstellung des Patientenkollektivs

Zur tabellarischen Aufführung dieser Ergebnisse siehe Tab. 2 und 3. Es konnten 245 Patientenfälle in die Studie eingeschlossen werden, die sich in 52,2% Männer und 47,8% Frauen aufteilten. Das mittlere Alter der Gesamtpopulation bei Erst-OP lag bei 66 ($\pm 11,5$) Jahren, das der Männer bei 64,2 ($\pm 11,6$) und das der Frauen bei 68 ($\pm 11,3$) Jahren (Mittelwert \pm SD). Der Altersunterschied zwischen den Geschlechtern war signifikant ($p=0,008$). In 39,4% der Fälle konnte aktueller oder ehemaliger Alkoholkonsum, in 57,1% aktueller oder ehemaliger Tabakkonsum, in 34,7% beides festgestellt werden. 70,6% der Tumore entfielen auf die untere Mundpartie mit Mundboden (28,2%), Zunge (20,8%) und Unterkiefer (21,6%). Der Rest teilte sich auf die Lokalisationen Oberkiefer/harter Gaumen (9,4%), Lippe (7,8%), Wange (7,3%) und Weichgaumen (4,9%) auf. Am häufigsten wurden die Tumorstadien I (34,5%) und IV (33,2%) diagnostiziert. 97,6% der Tumore wurden primär chirurgisch therapiert (2,4% neoadjuvant) und nur 5,3% wiesen positive Resektionsränder (R+) auf. Die mittlere Beobachtungszeit aller 245 Patienten lag bei 2,9 Jahren. Die Werte streuten hier allerdings zwischen 0,01 und 8,2 Jahren. In 15,1% der Fälle war eine leitlinienkonforme Nachsorge über die gesamte Beobachtungsdauer zu verzeichnen. 36,7% der Patienten erschienen nicht leitlinienkonform, wobei 84,6% der Recall-Fehler in dieser Gruppe in den ersten zwei Jahren auftraten. 48,2% erschienen postoperativ gar nicht oder zu kurz, um eine verlässliche Aussage bezüglich der Leitlinienkonformität zu machen. Nur auf die ersten 2 postoperativen Jahre bezogen war die Nachsorgekonformität dagegen größer. Hier kamen 23,7% der Fälle korrekt zu den Untersuchungen. 20,8% der Tumore entwickelten während der Beobachtungsdauer ein lokoregionäres Rezidiv, am häufigsten wurden auch hier die Stadien I (32,3%) und IV (48,4%) diagnostiziert. Im Mittel wurden die Rezidive nach etwa 2,0 Jahren postoperativ erkannt, wobei der früheste Diagnosezeitpunkt bei 0,1 Jahren und der späteste bei 7,2 Jahren lag. Etwa die Hälfte aller Patienten war bis zum Ende der Beobachtung am 21.6.2020 verstorben (49,4%). Die Überlebenszeit nach OP betrug im Mittel 2,2 Jahre.

Tabelle 2: Häufigkeitstabelle der Gesamtpopulation (N=245), Teil 1

Variable	
Alter bei Erst-OP [Jahre]	
Gesamt	66,0 ± 11,5
männlich	64,2 ± 11,6 ^a
weiblich	68,0 ± 11,2 ^a
Geschlecht	
männlich	128 (52,2%)
weiblich	117 (47,8%)
Alkoholkonsum	
nein	143 (60,6%)
ja	93 (39,4%)
Tabakkonsum	
nein	102 (42,9%)
ja	136 (57,1%)
Alkohol- und Tabakkonsum	
eins/keins davon	154 (65,3%)
beides	82 (34,7%)
Lokalisation	
Mundboden	69 (28,2%)
Zunge	51 (20,8%)
Unterkiefer	53 (21,6%)
Oberkiefer/harter Gaumen	23 (9,4%)
Weichgaumen	12 (4,9%)
Wange	18 (7,3%)
Lippe	19 (7,8%)
Tumorstadium	
0	3 (1,3%)
I	82 (34,5%)
II	43 (18,1%)
III	31 (13,0%)
IV	79 (33,2%)
Therapieregime	
Neoadjuvante Behandlung	6 (2,4%)
Primäre Operation	239 (97,6%)
R0 Resektion	
R0	232 (94,7%)
R+	13 (5,3%)

Quantitative Daten werden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung und qualitative als Anzahl (Häufigkeit)
^a p=0,008 (Mann-Whitney-Test)

Tabelle 3: Häufigkeitstabelle der Gesamtpopulation (N=245), Teil 2

Variable	
Beobachtungszeitraum [Jahre]	2,9 ± 2,3
Leitlinienkonformität gesamt	
Gruppe A (gar nicht / selten erschienen)	118 (48,2%)
Gruppe B1 (konform)	37 (15,1%)
Gruppe B2 (nicht konform)	90 (36,7%)
Leitlinienkonformität in den ersten 2 Jahren	
Gruppe B3 (konform)	58 (23,7%)
Gruppe B4 (nicht konform)	187 (76,3%)
Jahr des ersten Recall-Fehlers	
1. Jahr	35 (44,9%)
2. Jahr	31 (39,7%)
3. Jahr	6 (7,7%)
4. Jahr	4 (5,1%)
5. Jahr	2 (2,6%)
Auftreten von Rezidiven	
Ja	51 (20,8%)
Nein	194 (79,2%)
Stadium des Rezidivs	
I	10 (32,3%)
II	3 (9,7%)
III	3 (9,7%)
IV	15 (48,4%)
Zeit bis zur Rezidivdiagnose [Jahre]	2,0 ± 1,9
Gesamtüberleben	
überlebt	124 (50,6%)
tot	121 (49,4%)
Überlebenszeit [Jahre]	2,2 ± 2,0

Quantitative Daten werden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung und qualitative als Anzahl (Häufigkeit)

4.2. Kollektiv aufgeteilt nach Beobachtungszeit t

Das Patientenkollektiv wurde anhand des Kriteriums „Beobachtungszeit $t \geq 3$ Jahre“ in zwei Gruppen aufgeteilt (s. Tab. 4). 118 Patienten wurden Gruppe A ($t < 3$ Jahre) zugeordnet, die restlichen 127 Patienten in Gruppe B ($t \geq 3$ Jahre). Somit wiesen 51,8% eine Beobachtungszeit von mehr als 3 Jahren auf. Im Folgenden wird bei den Prozentangaben, sofern nicht anders beschrieben, immer zuerst Gruppe A, dann Gruppe B genannt.

Die Geschlechterverteilung beider Gruppen war ähnlich (53,4% bzw. 51,2% Männer, 46,6% bzw. 48,8% Frauen, $p=0,798$), in Gruppe B war das mittlere Alter bei Erst-OP dagegen signifikant geringer (68,3 bzw. 63,9 Jahre, $p=0,006$). In Bezug auf Genussmittelkonsum bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei Alkohol- und kombiniertem Konsum war die Verteilung in beiden Gruppen ähnlich (Alkohol: 38,8% bzw. 40%, $p=0,894$; kombiniert: 35,3% bzw. 34,2%, $p=0,892$). Lediglich beim Tabakkonsum war ein leichtes Plus bei Gruppe A zu verzeichnen (59,5% zu 54,9%, $p=0,514$). Bei den Tumorstadien war ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen ($p=0,007$). In Gruppe B wurden deutlich mehr Tumore im Stadium I diagnostiziert (27,4% bzw. 40,8%), in Gruppe A deutlich mehr im Stadium IV (43,4% zu 24,0%). Auch traten in Gruppe B etwas weniger R+-Resektionen auf, wenngleich dieser Wert nicht signifikant ist (7,6% bzw. 3,1%, $p=0,156$).

Die Rezidivrate war in Gruppe B geringer, wenn auch nicht statistisch signifikant (25,4% bzw. 16,5%, $p=0,115$), wobei sich die Stadienverteilung ähnlich wie bei den Primärtumoren signifikant unterscheidet ($p=0,033$). Auch hier wurden in Gruppe B mehr Stadium-I-Tumore (13,3% bzw. 50,0%), in Gruppe A deutlich mehr Stadium-IV-Tumore diagnostiziert (73,3% bzw. 25%).

Beim Gesamtüberleben war ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen ($p<0,001$). In Gruppe A verstarben bis zum Ende der Beobachtungszeit deutlich mehr Patienten (71,2% bzw. 29,1%).

Tabelle 4: Häufigkeitstabelle, Gruppenaufteilung nach Beobachtungszeit (t ≥ 3 Jahre)

Variable	Gruppe A (t < 3 Jahre, N=118)	Gruppe B (t > 3 Jahre, N=127)	p-Wert
Alter bei Erst-OP [Jahre]	68,3 ± 11,6	63,9 ± 11,1	0,006 ^b
Geschlecht			
männlich	63 (53,4%)	65 (51,2%)	
weiblich	55 (46,6%)	62 (48,8%)	0,798 ^a
Alkoholkonsum			
nein	71 (61,2%)	72 (60,0%)	
ja	45 (38,8%)	48 (40,0%)	0,894 ^a
Tabakkonsum			
nein	47 (40,5%)	55 (45,1%)	
ja	69 (59,5%)	67 (54,9%)	0,514 ^a
Alkohol- und Tabakkonsum			
eins/keins davon	75 (64,7%)	79 (65,8%)	
beides	41 (35,3%)	41 (34,2%)	0,892 ^a
Tumorstadium			
0	0 (0,0%)	3 (2,4%)	
I	31 (27,4%)	51 (40,8%)	
II	17 (15,0%)	26 (20,8%)	
III	16 (14,2%)	15 (12,0%)	
IV	49 (43,4%)	30 (24,0%)	0,007 ^a
R0 Resektion			
R0	109 (92,4%)	123 (96,9%)	
R+	9 (7,6%)	4 (3,1%)	0,156 ^a
Auftreten von Rezidiven			
Ja	30 (25,4%)	21 (16,5%)	
Nein	88 (74,6%)	106 (83,5%)	0,115 ^a
Stadium des Rezidivs			
I	2 (13,3%)	8 (50,0%)	
II	1 (6,7%)	2 (12,5%)	
III	1 (6,7%)	2 (12,5%)	
IV	11 (73,3%)	4 (25,0%)	0,033 ^a
Gesamtüberleben			
überlebt	34 (28,8%)	90 (70,9%)	
tot	84 (71,2%)	37 (29,1%)	<0,001 ^a

Quantitative Daten werden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung und qualitative als Anzahl (Häufigkeit)

^a Exakter Test nach Fischer-Yates

^b Mann-Whitney-Test

4.3. Gruppe B (t ≥ 3 Jahre) aufgeteilt nach Leitlinienkonformität

29,1% der 127 Patienten in Gruppe B erschienen leitlinienkonform zu den Nachsorgeuntersuchungen (s. Tab. 5). Bei den anderen 70,9% traten 84,6% der Fehler in den ersten beiden Jahren auf (44,9% im ersten, 39,7% im zweiten Jahr). Bezogen auf die ersten beiden Jahre betrug die Konformität 41,7%.

Tabelle 5: Leitlinienkonformität der Gruppe B (N=127)

Variable	Anzahl (Häufigkeit)
Leitlinienkonformität gesamt	
Gruppe B1 (konform)	37 (29,1%)
Gruppe B2 (nicht konform)	90 (70,9%)
Leitlinienkonformität in den ersten 2 Jahren	
Gruppe B3 (konform)	50 (41,7%)
Gruppe B4 (nicht konform)	70 (58,3%)
Jahr des ersten Recall-Fehlers	
1. Jahr	35 (44,9%)
2. Jahr	31 (39,7%)
3. Jahr	6 (7,7%)
4. Jahr	4 (5,1%)
5. Jahr	2 (2,6%)

4.3.1. Leitlinienkonformität gesamt (Gruppen B1 und 2)

Die 127 Patienten der Gruppe B wurden anhand der Leitlinienkonformität bezogen auf die gesamte Beobachtungsdauer in die Gruppen B1 (konform, 37 Fälle) und B2 (nicht konform, 90 Fälle) aufgeteilt (s. Tab. 7). Auch hier werden im Folgenden, sofern nicht anders beschrieben, zuerst die Werte der Gruppe B1 genannt.

In Gruppe B1 wurden mehr männliche Patienten eingeschlossen (56,8% bzw. 48,9%, $p=0,442$), das mittlere Alter lag in Gruppe B2 etwas höher (61,6 bzw. 64,8 Jahren, $p=0,126$). Beim Alkoholgenuss zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei in Gruppe B1 mehr Alkoholkonsum festzustellen war (57,1% bzw. 32,9%, p -Wert 0,023). Der Anteil der rauchenden Patienten unterschied sich nur unwesentlich (55,6% bzw. 54,7%, $p=1,0$), beim kombinierten Konsum war ein nicht signifikantes Plus in Gruppe B1 zu verzeichnen (45,7% bzw. 29,4%, $p=0,095$). Es wurde in beiden Gruppen am häufigsten Tumorstadium I diagnostiziert (40,5% bzw. 40,9%), Gruppe B2 wies einen höheren Anteil an Stadium-IV-Tumoren auf (18,9% bzw. 26,1%). Die ermittelten Unterschiede beim Tumorstadium wiesen jedoch keine

statistische Signifikanz auf ($p=0,877$). Gruppe B2 wies ein nicht signifikantes Plus an R+-Resektionen auf (0,0% bzw. 4,4%, $p=0,321$). Die Gesamt-Beobachtungszeit war in Gruppe B1 etwas geringer (4,6 gegenüber 4,9 Jahre), auch dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,436$).

Die Analyse der Rezidivraten mittels Kaplan-Meier-Kurven zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (14,2% bzw. 13,1%, $p=0,441$, s. Tab. 6 bzw. Abb. 3). Etwa bis zum 48. Monat verliefen die Kurven sehr ähnlich (ca. 90% rezidivfreies Überleben), ab diesem Zeitpunkt nahm die Kurve der Gruppe B2 einen steileren Abwärtsverlauf. Gruppe B1 zeigte nur noch einen einzelnen Abfall etwa auf Höhe des 54. Monats, danach wurde dieser Wert bis zum Beobachtungsende gehalten. Die Rezidive in Gruppe B1 wurden deutlich früher diagnostiziert (2,0 Jahre bzw. 3,6 Jahre, s. Tab. 7), allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,172$). Auch bei den Stadien der Rezidive war kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($p=1,0$). In Gruppe B2 traten zwar in absoluten Zahlen mehr Rezidive in höheren Stadien auf, allerdings spiegelte die prozentuale Verteilung diesen Unterschied so nicht wider (jeweils 50% Stadium I, jeweils 25% Stadium IV).

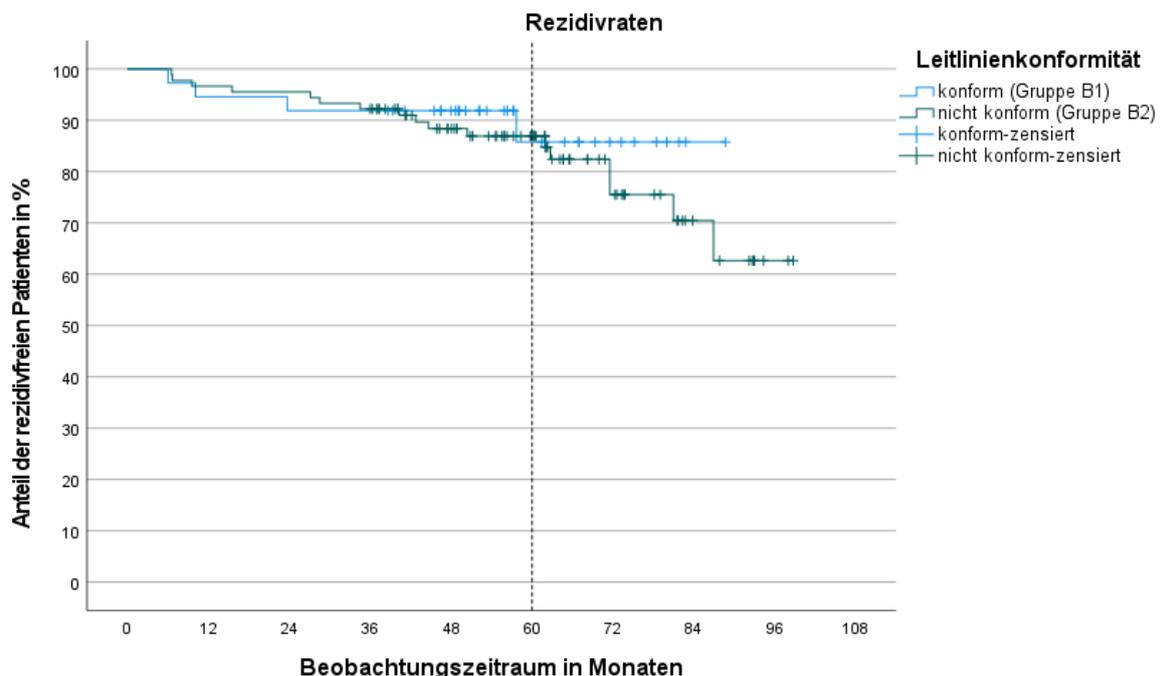


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven der Rezidivhäufigkeiten der Gruppen B1 und 2 (Konformität während der gesamten Beobachtungsdauer), $p=0,441$ (Log-Rank-Test)

Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,039$, s. Abb. 4). Gruppe B1 zeigte nach 5 Jahren eine höhere Überlebensrate als Gruppe B2 (85,2% bzw. 74,6%, s. Tab. 6). Verliefen beide Kaplan-Meier-Kurven in den ersten 36 Monaten noch recht flach, fiel die Kurve der Gruppe B2 danach deutlich steiler ab. Bei Gruppe B1 traten deutlich weniger Ereignisse auf, Veränderungen der Kurve zeigten sich hier deutlich stufenförmiger und weniger linear als bei Gruppe B2. Auch war in der konformen Gruppe die Überlebenszeit größer, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (5,2 Jahre bzw. 4,8 Jahre, $p=0,493$, s. Tab. 7).

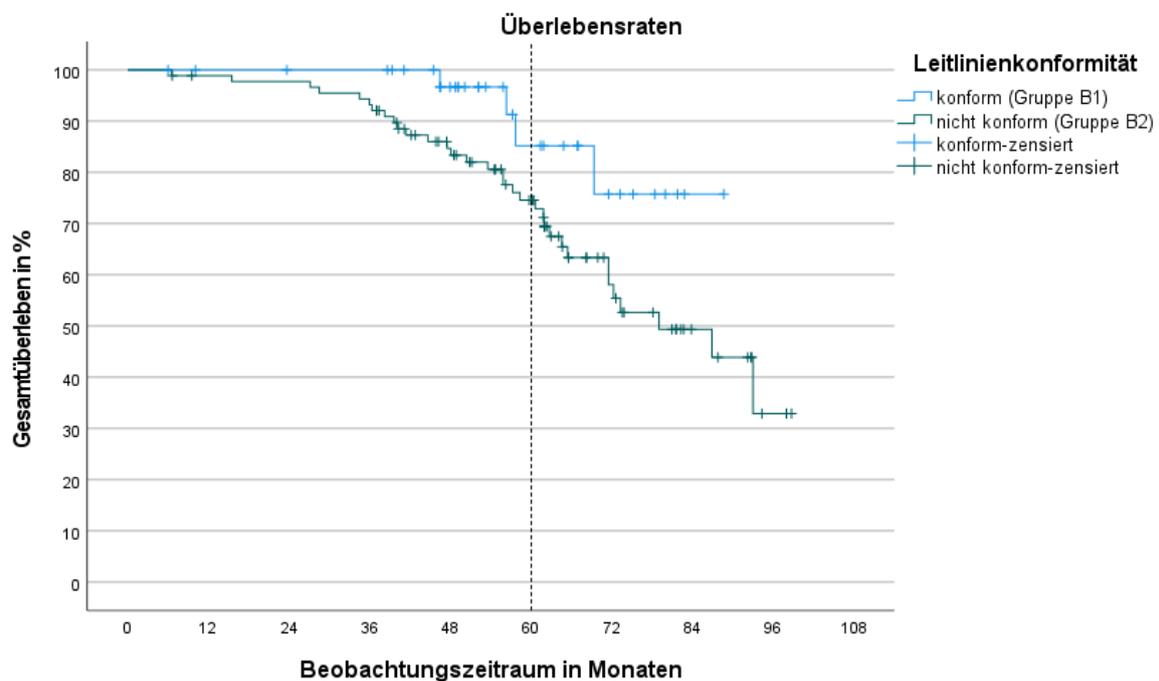


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Überlebensraten der Gruppen B1 und 2 (Konformität während der gesamten Beobachtungsdauer), $p=0,039$ (Log-Rank-Test)

Tabelle 6: Rezidiv- und Überlebensraten aus Abb. 3 und 4

	Rezidivrate nach 5 Jahren	Überlebensrate nach 5 Jahren
Gruppe B1 (konform)	85,8%	85,2%
Gruppe B2 (nicht konform)	86,9%	74,6%

Tabelle 7: Häufigkeitstabelle der Gruppen B1 und B2

Variable	Gruppe B1 (konform, N=37)	Gruppe B2 (nicht konform, N=90)	p-Wert
Alter bei Erst-OP [Jahre]	61,6 ± 12,6	64,8 ± 10,4	0,126 ^b
Geschlecht			
männlich	21 (56,8%)	44 (48,9%)	
weiblich	16 (43,2%)	46 (51,1%)	0,442 ^a
Alkoholkonsum			
nein	15 (42,9%)	57 (67,1%)	
ja	20 (57,1%)	28 (32,9%)	0,023 ^a
Tabakkonsum			
nein	16 (44,4%)	39 (45,3%)	
ja	20 (55,6%)	47 (54,7%)	1,000 ^a
Alkohol- und Tabakkonsum			
eins/keins davon	19 (54,3%)	60 (70,6%)	
beides	16 (45,7%)	25 (29,4%)	0,095 ^a
Tumorstadium			
0	1 (2,7%)	2 (2,3%)	
I	15 (40,5%)	36 (40,9%)	
II	9 (24,3%)	17 (19,3%)	
III	5 (13,5%)	10 (11,4%)	
IV	7 (18,9%)	23 (26,1%)	0,877 ^a
R0 Resektion			
R0	37 (100%)	86 (95,6%)	
R+	0 (0,0%)	4 (4,4%)	0,321 ^a
Beobachtungszeit [Jahre]	4,6 ± 1,5	4,9 ± 1,7	0,434 ^b
Auftreten von Rezidiven			
Ja	4 (10,8%)	17 (18,9%)	
Nein	33 (89,2%)	73 (81,1%)	0,307 ^a
Stadium des Rezidivs			
I	2 (50,0%)	6 (50,0%)	
II	1 (25,0%)	1 (8,3%)	
III	0 (0,0%)	2 (16,7%)	
IV	1 (25,0%)	3 (25,0%)	1,000 ^a
Zeit bis Rezidivdiagnose [Jahre]	2,0 ± 2,0	3,6 ± 2,2	0,172 ^b
Gesamtüberleben			
überlebt	33 (89,2%)	57 (63,3%)	
tot	4 (10,8%)	33 (36,7%)	0,005 ^a
Zeit bis Tod [Jahre]	5,2 ± 1,2	4,8 ± 1,4	0,493 ^b

Quantitative Daten werden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung und qualitative als Anzahl (Häufigkeit)

^a Exakter Test nach Fischer-Yates

^b Mann-Whitney-Test

4.3.2. Leitlinienkonformität in den ersten 2 Jahren (Gruppen B3 und 4)

Zur Auswertung dieser Gruppen wurden alle Patientenfälle ausgeschlossen, die innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre Rezidive entwickelten. Somit wurden insgesamt 120 Fälle begutachtet (s. Tab. 9).

Bezüglich der allgemeinen klinischen Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen B3 (konform) und B4 (nicht konform) festgestellt werden. In Gruppe B3 traten mehr männliche Patienten auf (60% bzw. 48,6%, $p=0,266$), Gruppe B4 war bei Erst-OP etwas älter (61,9 Jahre gegenüber 65,1 Jahre, $p=0,116$). Die konforme Gruppe zeigte einen höheren Anteil an Alkoholkonsumenten (45,8% bzw. 35,4%, $p=0,322$), etwa die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen gaben Tabakkonsum an (55,1% bzw. 56,1%, $p=1,0$). Beim kombinierten Konsum zeigte sich ein leichtes Plus in Gruppe B3 (37,5% bzw. 32,3%, $p=0,689$). Am häufigsten trat in beiden Gruppen Tumorstadium I auf. In Gruppe B3 war etwas weniger Stadium I, dafür etwas mehr Stadium II festzustellen als in Gruppe B4 (Stadium I: 32,7% bzw. 43,5%, Stadium II: 26,5% bzw. 18,8%, $p=0,762$). Die anderen Stadien unterschieden sich bzgl. ihres Anteils nur wenig. Gruppe B4 wies mehr R+-Resektionen auf (0,0% bzw. 4,3%, $p=0,265$). Hinsichtlich der mittleren Beobachtungszeit unterschieden sich die Gruppen nicht (5,0 bzw. 5,1 Jahre, $p=0,751$).

Die Kaplan-Meier-Funktionen für die jeweiligen Rezidivraten zeigten einen nicht signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,064$, s. Abb. 5). In Gruppe B3 wurden nach 5 Jahren weniger Rezidive als in Gruppe B4 diagnostiziert (6,1% bzw. 9,5%, s. Tab. 8). Durch den Ausschluss der Fälle mit Beobachtungszeit unter 2 Jahren traten die ersten Ereignisse erst ab diesem Zeitpunkt auf, wobei die Kurve der Gruppe B4 einen deutlich steileren Abwärtsverlauf zeigte als die der Gruppe B3. Bei Betrachtung über die gesamte Beobachtungszeit hingegen stellte sich der Unterschied zwischen den Gruppen als signifikant dar (4,0% bzw. 17,1%, $p=0,041$, s. Tab. 9). Die Stadien der Rezidive waren in Gruppe B4 höher – 100% der Gruppe B3 hatte Stadium I –, außerdem wurden sie in Gruppe B4 etwas später diagnostiziert (4,1 Jahre zu 4,6 Jahre). Diese Beobachtungen zeigten aber statistisch keine Signifikanz ($p=0,727$ für die Stadieneinteilung; $p=0,659$ für die Zeit bis zur Diagnose).

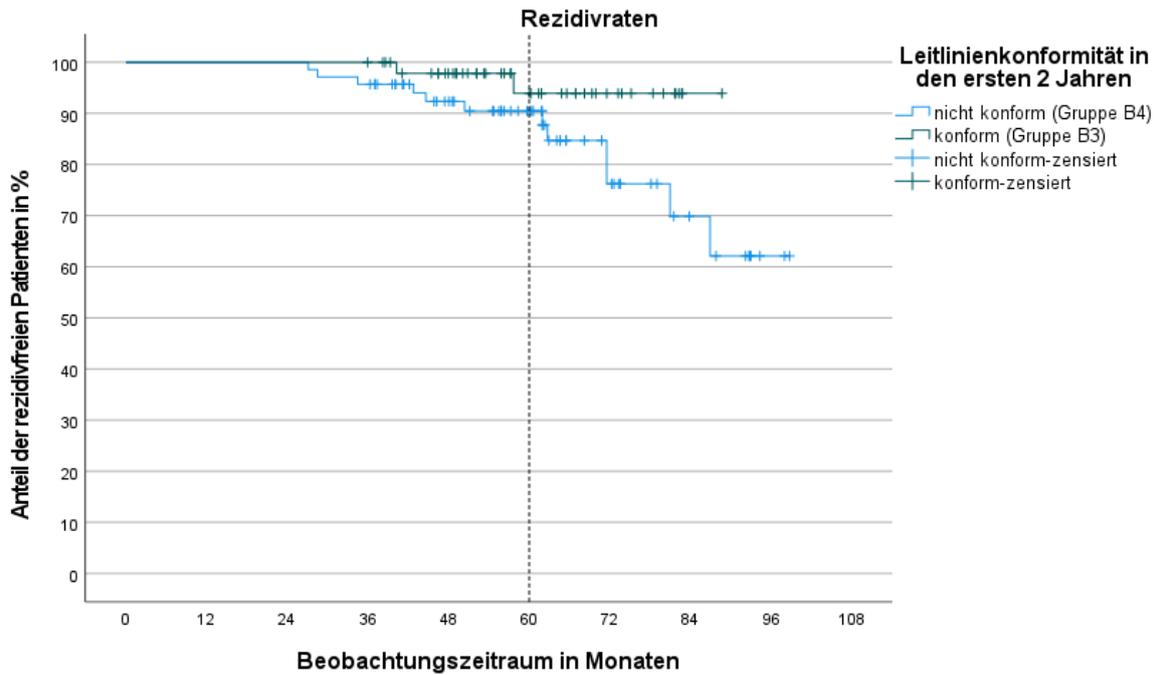


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven der Rezidivhäufigkeiten der Gruppen B3 und 4 (Konformität während der ersten beiden Jahre), $p=0,064$ (Log-Rank-Test)

Die Kaplan-Meier-Analyse bzgl. des Gesamtüberlebens zeigte einen nicht signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,054$, s. Abb. 6). Gruppe B3 wies ein besseres Gesamtüberleben nach 5 Jahren auf als Gruppe B4 (81,8% bzw. 76,9%, s. Tab. 8). Bis etwa zum 60. Monat verliefen beide Kurven noch recht ähnlich (ca. 85% Gesamtüberleben). Es zeigte sich jedoch ab diesem Zeitpunkt ein deutlich steilerer Abfall des Gesamtüberlebens in Gruppe B4. Ähnlich der Rezidivraten war bei Betrachtung der gesamten Beobachtungszeit ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu verzeichnen. Auch hier war die Überlebensrate in Gruppe B3 höher (84,0% zu 61,4%, $p=0,008$, s. Tab. 9), jedoch war in Gruppe B4 die Überlebenszeit länger (4,4 zu 5,0 Jahren). Statistische Signifikanz war für die Überlebenszeit nicht gegeben ($p=0,223$).

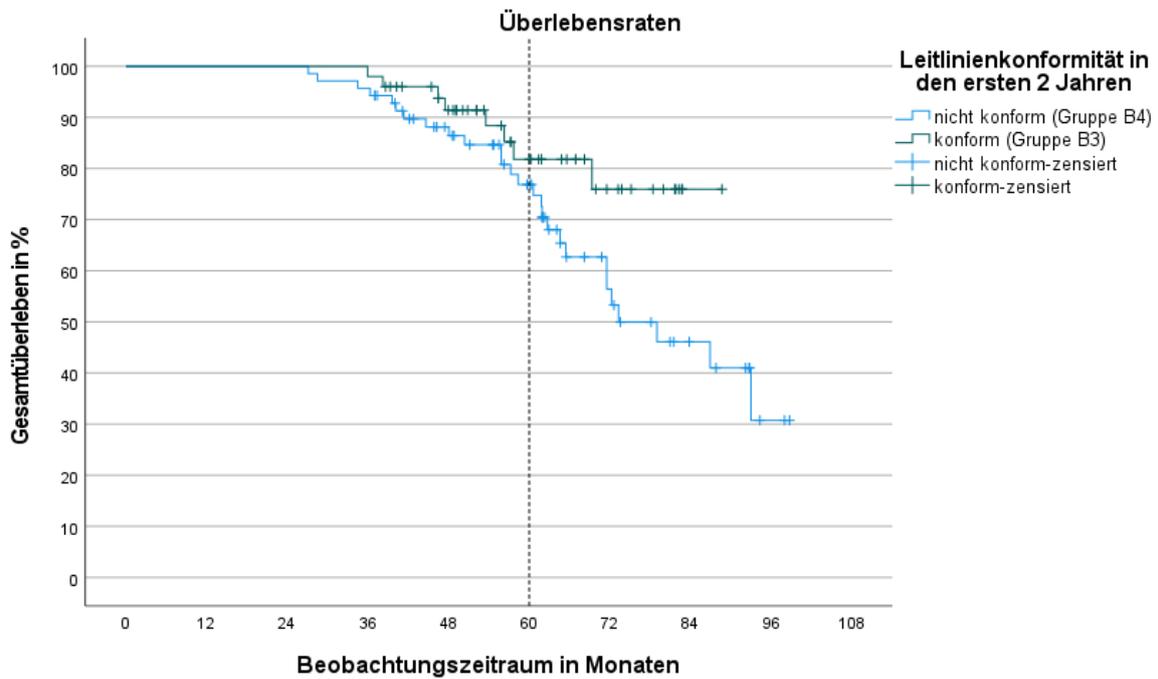


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven der Überlebensraten der Gruppen B3 und 4 (Konformität während der ersten beiden Jahre), $p=0,054$ (Log-Rank-Test)

Tabelle 8: Rezidiv- und Überlebensraten aus Abb. 5 und 6

	Rezidivrate nach 5 Jahren	Überlebensrate nach 5 Jahren
Gruppe B3 (konform)	93,9%	81,8%
Gruppe B4 (nicht konform)	90,5%	76,9%

Tabelle 9: Häufigkeitstabelle der Gruppen B3 und B4

Variable	Gruppe B3 (konform, N=50)	Gruppe B4 (nicht konform, N=70)	p-Wert
Alter bei Erst-OP in Jahren	61,9 ± 11,8	65,1 ± 10,5	0,116 ^b
Geschlecht			
männlich	30 (60,0%)	34 (48,6%)	
weiblich	20 (40,0%)	36 (51,4%)	0,266 ^a
Alkoholkonsum			
nein	26 (54,2%)	42 (64,6%)	
ja	22 (45,8%)	23 (35,4%)	0,322 ^a
Tabakkonsum			
nein	22 (44,9%)	29 (43,9%)	
ja	27 (55,1%)	37 (56,1%)	1,000 ^a
Alkohol- und Tabakkonsum			
eins/keins davon	30 (62,5%)	44 (67,7%)	
beides	18 (37,5%)	21 (32,3%)	0,689 ^a
Tumorstadium			
0	1 (2,0%)	2 (2,9%)	
I	16 (32,7%)	30 (43,5%)	
II	13 (26,5%)	13 (18,8%)	
III	7 (14,3%)	8 (11,6%)	
IV	12 (24,5%)	16 (23,2%)	0,762 ^a
R0 Resektion			
R0	50 (100,0%)	67 (95,7%)	
R+	0 (0,0%)	3 (4,3%)	0,265 ^a
Beobachtungszeit in Jahren	5,0 ± 1,2	5,1 ± 1,5	0,751 ^b
Auftreten von Rezidiven			
Ja	2 (4,0%)	12 (17,1%)	
Nein	48 (96,0%)	58 (82,9%)	0,041 ^a
Stadium des Rezidivs			
I	2 (100,0%)	3 (33,3%)	
II	0 (0,0%)	1 (11,1%)	
III	0 (0,0%)	2 (22,2%)	
IV	0 (0,0%)	3 (33,3%)	0,727 ^a
Zeit bis Rezidivdiagnose in Jahren	4,1 ± 1,0	4,6 ± 1,7	0,659 ^b
Gesamtüberleben			
überlebt	42 (84,0%)	43 (61,4%)	
tot	8 (16,0%)	27 (38,6%)	0,008 ^a
Zeit bis Tod in Jahren	4,4 ± 1,2	5,0 ± 1,4	0,223 ^b

Quantitative Daten werden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung und qualitative als Anzahl (Häufigkeit)

^a Exakter Test nach Fischer-Yates

^b Mann-Whitney-Test

4.4. Zusammenhang zwischen allgemeinen klinischen Parametern und Überleben, Rezidivhäufigkeit und Leitlinienkonformität

4.4.1. Überleben

In Bezug auf das Alter ließ sich kein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben feststellen ($p=0,161$, s. Tab. 10), auch wenn Patienten über 66 Jahre (Mittelwert der Gesamtpopulation, s. Tab. 2) eine schlechtere Überlebensrate zeigten. Männliche Patienten wiesen signifikant schlechtere Überlebensraten für das Gesamtüberleben auf (57%, $p=0,015$), rauchenden Patienten ebenfalls (58,1%, $p=0,013$). Bei Alkohol- und kombiniertem Konsum zeigten sich ebenfalls schlechtere Überlebensraten, dieser Unterschied zeigte aber keine statistische Signifikanz (Alkohol: 58,1%, $p=0,110$; kombiniert: 58,5%, $p=0,132$). Abhängig vom Tumorstadium konnten signifikante Unterschiede auf das Gesamtüberleben ermittelt werden ($p<0,001$): je höher das Tumorstadium, desto geringer die Überlebensraten. Bei Vorliegen einer R+-Resektion war das Gesamtüberleben um etwa 30% geringer als bei tumorfreien Resektionsrändern. Dieser Unterschied zeigte statistische Signifikanz ($p=0,049$). Die Überlebensrate der Patienten mit Rezidiventwicklung betrug mit 17,6% weniger als die Hälfte der Rate der rezidivfreien Fälle. Ebenfalls konnten für geringere Rezidivstadien bessere Überlebensraten gezeigt werden (Stadium I: 50%, Stadium IV: 13,3%). Für die Rezidivrate konnte statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p<0,001$), beim Stadium des Rezidivs war dies nicht gegeben ($p=0,076$).

Tabelle 10: Gesamtüberleben bezogen auf die allg. klin. Parameter inkl. Rezidivrate (gesamte Population, N=245)

Variable	Gesamtüberleben		p-Wert ^a
	überlebt (N=124)	tot (N=121)	
Alter			
<66,0254 ^b	69 (55,2%)	56 (44,8%)	0,161
>66,0254 ^b	55 (45,8%)	65 (54,2%)	
Geschlecht			
männlich	55 (43,0%)	73 (57,0%)	0,015
weiblich	69 (59,0%)	48 (41,0%)	
Alkoholkonsum			
nein	76 (53,1%)	67 (46,9%)	0,110
ja	39 (41,9%)	54 (58,1%)	
Tabakkonsum			
nein	60 (58,8%)	42 (41,2%)	0,013
ja	57 (41,9%)	79 (58,1%)	
Alkohol- und Tabakkonsum			
eins/keins davon	81 (52,6%)	73 (47,4%)	0,132
beides	34 (41,5%)	48 (58,5%)	
Tumorstadium			
0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	<0,001
I	55 (67,1%)	27 (32,9%)	
II	26 (60,5%)	17 (39,5%)	
III	16 (51,6%)	15 (48,4%)	
IV	25 (31,6%)	54 (68,4%)	
R0 Resektion			
R0	121 (52,2%)	111 (47,8%)	0,049
R+	3 (23,1%)	10 (76,9%)	
Auftreten von Rezidiven			
Ja	9 (17,6%)	42 (82,4%)	<0,001
Nein	115 (59,3%)	79 (40,7%)	
Stadium des Rezidivs			
I	5 (50,0%)	5 (50,0%)	0,076
II	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
III	0 (0,0%)	3 (100%)	
IV	2 (13,3%)	13 (86,7%)	

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeit)

^a Exakter Test nach Fischer-Yates

^b Mittelwert der Gesamtpopulation (s. Tab.2)

4.4.2. Rezidivhäufigkeiten

Die Aufteilung nach mittlerem Alter ergaben 125 Fälle älter als 66,02 Jahre, von denen 23,2% Rezidive entwickelten (s. Tab. 11). Bei den 120 jüngeren Patienten waren es dagegen nur 18,3%. Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,432$). In Bezug auf das Geschlecht ließ sich ebenfalls kein

signifikanter Unterschied bzgl. der Rezidivhäufigkeiten feststellen ($p=0,876$). Bei den Männern wurde in 20,3% der Fälle ein Rezidiv diagnostiziert, bei den Frauen in 21,4% der Fälle. Patienten mit Genussmittelkonsum zeigten dagegen höhere Rezidivraten, wenn auch ohne statistische Signifikanz (Alkohol 26,9% bzw. 18,2%, $p=0,145$; Tabak 25% bzw. 16,7%, $p=0,151$; kombiniert 26,8% bzw. 18,8%, $p=0,184$). Die einzelnen Tumorstadien zeigten bzgl. der Rezidivraten deutliche Unterschiede, wenn auch ohne Signifikanz ($p=0,334$). Stadium II zeigte mit 11,6% die geringste Rezidivrate, Stadium 0 mit 33,3% die höchste. Die Rezidivrate bei Stadium I und IV lag bei 24,4% und 24,1%, bei Stadium III bei 16,1%. Patienten mit R+-Resektion wiesen höhere Rezidivraten auf (30,8% bzw. 20,3%), dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p=0,479$).

Tabelle 11: Rezidivhäufigkeiten bezogen auf die allg. klin. Parameter (gesamte Population, N=245)

Variable	Auftreten von Rezidiven		p-Wert ^a
	Ja (N=51)	Nein (N=194)	
Alter			
<66,0254 ^b	29 (23,2%)	96 (76,8%)	0,432
>66,0254 ^b	22 (18,3%)	98 (81,7%)	
Geschlecht			
männlich	26 (20,3%)	102 (79,7%)	0,876
weiblich	25 (21,4%)	92 (78,6%)	
Alkoholkonsum			
nein	26 (18,2%)	117 (81,8%)	0,145
ja	25 (26,9%)	68 (73,1%)	
Tabakkonsum			
nein	17 (16,7%)	85 (83,3%)	0,151
ja	34 (25,0%)	102 (75,0%)	
Alkohol- und Tabakkonsum			
eins/keins davon	29 (18,8%)	125 (81,2%)	0,184
beides	22 (26,8%)	60 (73,2%)	
Tumorstadium			
0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,334
I	20 (24,4%)	62 (75,6%)	
II	5 (11,6%)	38 (88,4%)	
III	5 (16,1%)	26 (83,9%)	
IV	19 (24,1%)	60 (75,9%)	
R0 Resektion			
R0	47 (20,3%)	185 (79,7%)	0,479
R+	4 (30,8%)	9 (69,2%)	

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeit)

^a Exakter Test nach Fischer-Yates

^b Mittelwert der Gesamtpopulation (s. Tab.2)

4.4.3. Leitlinienkonformität

Die Patienten älter als 66 Jahre (Mittelwert der Gesamtpopulation, s. Tab. 2) erschienen etwas regelmäßiger als die Jüngeren (18,4% bzw. 11,7% konform; 43,2% bzw. 53,3% gar nicht/selten erschienen), diese Vergleiche zeigten allerdings keine Signifikanz ($p=0,203$). Bei den Männern erfolgte in 16,4% der Fälle eine leitlinienkonforme Nachsorge, bei den Frauen in 13,7% der Fälle (49,2% bzw. 47% gar nicht/selten erschienen). Hier war ebenfalls keine Signifikanz gegeben ($p=0,696$). Beim Alkoholkonsum zeigten sich dagegen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,049$). Wohingegen der Anteil an nicht erschienenen Patienten ähnlich war (49,7% bzw. 48,8%), zeigte sich eine höhere Konformität unter den Alkohol konsumierenden Patienten (10,5% bzw. 21,5%). Für Tabak- und kombinierten Konsum war eine Signifikanz nicht gegeben ($p=0,767$ bzw. $p=0,228$). Beim Tabakkonsum gab es kaum einen Unterschied in Bezug auf die Leitlinienkonformität. Bei kombiniertem Konsum zeigte sich etwas mehr an Konformität, als wenn nur eines oder nichts konsumiert wurde (19,5% bzw. 12,3%). Bezüglich des Tumorstadiums zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Konformitätsgruppen ($p=0,038$). Die Compliance zur Nachsorge war bei Stadium 0 am größten (33,3%), gefolgt von Stadium II (20,9%), und bei Stadium IV am geringsten (8,9%). Der Anteil an nicht oder selten erschienenen Patienten stieg mit steigendem Tumorstadium an (Stadium 0 - IV: 0%, 37,8%, 39,5%, 51,6%, 62%). Dagegen sank der Anteil der nicht konformen Patienten mit steigendem Tumorstadium (Stadium 0 - IV: 66,7%, 43,9%, 39,5%, 32,3%, 29,1%). R0-Patienten zeigten höhere Leitlinienkonformität (15,9% bzw. 0%; 47% bzw. 69,2% gar nicht/selten erschienen), dieses Ergebnis war aber nicht signifikant ($p=0,210$). Zur tabellarischen Aufstellung der Ergebnisse siehe Tab. 12.

Tabelle 12: Leitlinienkonformität gesamt bezogen auf die allg. Klinischen Parameter (gesamte Population, N=245)

Variable	Gruppe A (gar nicht / selten erschienen, N=118)	Gruppe B1 (konform, N=37)	Gruppe B2 (nicht konform, N=90)	p-Wert ^a
Alter				
<66,0254 ^b	54 (43,2%)	23 (18,4%)	48 (38,4%)	0,203
>66,0254 ^b	64 (53,3%)	14 (11,7%)	42 (35,0%)	
Geschlecht				
männlich	63 (49,2%)	21 (16,4%)	44 (34,4%)	0,696
weiblich	55 (47,0%)	16 (13,7%)	46 (39,3%)	
Alkoholkonsum				
nein	71 (49,7%)	15 (10,5%)	57 (39,9%)	0,049
ja	45 (48,4%)	20 (21,5%)	28 (30,1%)	
Tabakkonsum				
nein	47 (46,1%)	16 (15,7%)	39 (38,2%)	0,767
ja	69 (50,7%)	20 (14,7%)	47 (34,6%)	
Alkohol- und Tabakkonsum				
eins/keins davon	75 (48,7%)	19 (12,3%)	60 (39,0%)	0,228
beides	41 (50,0%)	16 (19,5%)	25 (30,5%)	
Tumorstadium				
0	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,038
I	31 (37,8%)	15 (18,3%)	36 (43,9%)	
II	17 (39,5%)	9 (20,9%)	17 (39,5%)	
III	16 (51,6%)	5 (16,1%)	10 (32,3%)	
IV	49 (62,0%)	7 (8,9%)	23 (29,1%)	
R0 Resektion				
R0	109 (47,0%)	37 (15,9%)	86 (37,1%)	0,210
R+	9 (69,2%)	0 (0,0%)	4 (30,8%)	

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeit)

^a Exakter Test nach Fischer-Yates

^b Mittelwert der Gesamtpopulation (s. Tab.2)

4.4.4. Zusammenhang zwischen Leitlinienkonformität und Überleben

Das Gesamtüberleben zeigte abhängig von der Leitlinienkonformität signifikante Unterschiede ($p < 0,001$, s. Tab 13). In der gesamtkonformen Gruppe B1 überlebten 89,2% der Patienten, in der 2-Jahres-konformen Gruppe B3 waren es mit 77,6% etwas weniger Patienten. In den nicht konformen Gruppen lag die Überlebensrate bei 63,3% (Gruppe B2) und bei 42,2% (Gruppe B4). Die Gruppe A zeigte mit 28,8% die geringste Überlebensrate.

Tabelle 13: Gesamtüberleben bezogen auf die Leitlinienkonformität gesamt und 2 Jahre (gesamte Population, N=245)

Variable	Gesamtüberleben		p-Wert ^a
	überlebt (N=124)	tot (N=121)	
Leitlinienkonformität gesamt			
Gruppe A (gar nicht / selten erschienen)	34 (28,8%)	84 (71,2%)	<0,001
Gruppe B1 (konform)	33 (89,2%)	4 (10,8%)	
Gruppe B2 (nicht konform)	57 (63,3%)	33 (36,7%)	
Leitlinienkonformität in den ersten 2 Jahren			
Gruppe B3 (konform)	45 (77,6%)	13 (22,4%)	<0,001
Gruppe B4 (nicht konform)	79 (42,2%)	108 (57,8%)	

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeit)

^a Exakter Test nach Fischer-Yates

4.4.5. Zusammenhang zwischen Leitlinienkonformität und Rezidivhäufigkeit

Wie in Tab.14 dargestellt, konnte kein signifikanter Unterschied der Rezidivraten bezogen auf die Konformität über die gesamte Beobachtungsdauer festgestellt werden ($p=0,142$). In der konformen Gruppe wurden mit 10,8% am wenigsten Rezidive festgestellt, in der nicht konformen Gruppe waren es 18,9%. Am schlechtesten schnitt die Gruppe der gar nicht bzw. selten erschienenen Patienten ab. Hier entwickelten 25,4% der Fälle ein Rezidiv. Für die Konformität in den ersten 2 Jahren galten ähnliche Verhältnisse. Auch hier zeigte die konforme Gruppe mit 17,2% weniger Rezidive als die nicht konforme (21,9%). Hier war ebenfalls keine statistische Signifikanz gegeben ($p=0,579$).

Tabelle 14: Rezidivraten bezogen auf die Leitlinienkonformität gesamt und 2 Jahre (gesamte Population, N=245)

Variable	Auftreten von Rezidiven		p-Wert ^a
	Ja (N=51)	Nein (N=194)	
Leitlinienkonformität gesamt			
Gruppe A (gar nicht / selten erschienen)	30 (25,4%)	88 (74,6%)	0,142
Gruppe B1 (konform)	4 (10,8%)	33 (89,2%)	
Gruppe B2 (nicht konform)	17 (18,9%)	73 (81,1%)	
Leitlinienkonformität in den ersten 2 Jahren			
Gruppe B3 (konform)	10 (17,2%)	48 (82,8%)	0,579
Gruppe B4 (nicht konform)	41 (21,9%)	146 (78,1%)	

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeit)

^a Exakter Test nach Fischer-Yates

5. Diskussion

5.1. Vergleichbarkeit der Gruppen

Anhand der vorliegenden Daten ließ sich zeigen, dass die einzelnen Gruppen sich in Bezug auf ihre allgemeinen Charakteristika nicht oder nur wenig unterschieden. Gruppe A und B unterschieden sich zwar signifikant in Alter und Tumorstadium (s. Kap. 4.2), was bei der Einordnung der Rezidiv- und Überlebensrate berücksichtigt werden muss. Jedoch beinhaltet Gruppe A nur Patienten, die für die engere statistischen Auswertung nicht berücksichtigt wurden, weil sie die Mindestbeobachtungszeit von 3 Jahren nicht erfüllten. Insofern konnte Gruppe A als zusätzliche Gruppe für Patienten mit non-Compliance gelten, für die eigentliche statistische Auswertung hatte sie aber keine Relevanz.

Innerhalb der statistisch relevanten Gruppe B waren nur zwischen Gruppe B1 und B2 in Bezug auf den Alkoholkonsum signifikante Unterschiede zu ermitteln. Alle anderen Basisparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (s. Kap. 4.3.1f). Somit war anzunehmen, dass die Gruppen als statistisch vergleichbar gelten konnten und sich Rezidiv- und Überlebensraten nicht aufgrund von Auswirkungen der allgemeinen klinischen Parameter unterschieden.

5.2. Alter und Geschlecht

Die in der Literatur angegebenen Verhältnisse bzgl. Alters- und Geschlechterverteilung des oralen PEC konnten durch diese Studie bestätigt werden. Das mittlere Alter der Patienten lag sowohl bezogen auf die Gesamtpopulation (66 Jahre) als auch auf die einzelnen Geschlechter (64,2 Männer, 68 Frauen) etwa im Bereich der an anderer Stelle beschriebenen Werte (Kaatsch et al., 2019; Wolff et al., 2019) (s. Kap. 4.1). Die Altersverteilungen der einzelnen Untergruppen bewegten sich ebenfalls in diesem Bereich. Auch dass die weibliche Gruppe in dieser Studie signifikant älter war, deckt sich mit den bisherigen epidemiologischen Erkenntnissen. Das Patientenkollektiv war leicht männlich dominiert, was den Angaben der Literatur entsprach, auch wenn das Verhältnis von 2:1 nicht erreicht wurde (W. Wang et al., 2012). Bis auf die Gruppen B2 und B4

zeigten auch alle Untergruppen dieses leichte Plus an männlichen Patienten (s. Kap. 4,3.1f).

5.3. Gruppe B gesamt

Die absolute Rezidivrate der Gesamtpopulation betrug 20,8%, die der Gruppe B lag bei 16,5% und entsprach damit in etwa dem, was epidemiologisch beschrieben wird (Ghantous et al., 2018; Wolff et al., 2012) (s. Kap. 4.1f). Da die Tumornachsorge keine absolute Rezidivvermeidung darstellt, war anzunehmen, dass sich die weiterhin ermittelten Rezidivraten nicht von diesem Wert unterscheiden – unabhängig davon, ob die Patienten eine leitlinienkonforme Nachsorge durchlaufen hatten oder nicht. Gleichermaßen konnte die Vermutung aufgestellt werden, dass eventuelle Rezidive bei häufigerer Nachsorge früher erkannt werden und dadurch weniger gravierende Befunde aufwiesen. Somit sollten die Zeit bis zur Rezidivdiagnose und die Stadien der Rezidive in den konformen Gruppen geringer ausfallen (Jäwert et al., 2021). Das Gesamtüberleben in dieser Studie lag mit 50,6% für die Gesamtpopulation und 70,9% für Gruppe B etwas unter den in der Literatur beschriebenen Werten (Siegel et al., 2019; Zanoni et al., 2019). Durch bessere und höherfrequenzere Nachsorge wäre auch eine Verminderung der Gesamtsterblichkeit sowie längere Überlebenszeiten zu erwarten gewesen, da eine frühzeitige Erkennung von Rezidiven die Prognose der Patienten verbessert (Loeffelbein et al., 2015; Weckx et al., 2019).

5.3.1. Leitlinienkonformität gesamt (Gruppen B1 und 2)

Die Rezidivraten nach 5 Jahren unterschieden sich nur unwesentlich und wichen mit 14,2% und 13,1% etwas von dem in der S3-Leitlinie beschriebenen Wert von 20% ab (Wolff et al., 2012) (s. Kap. 4.3.1). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unterschiedliche Verläufe der beiden Gruppen erst ab etwa dem 55. Monat (s. Abb. 3). In Gruppe B1 traten alle Rezidive vor diesem Zeitpunkt auf, während bei Gruppe B2 noch bis zum 84. Monat kontinuierlich weitere Rezidive diagnostiziert wurden. Statistische Signifikanz ist hierfür allerdings ebenfalls nicht gegeben, somit ließen sich diese Beobachtungen nur graphisch belegen. Bei der Zeit bis zur Rezidivdiagnose und den Rezidivstadien schnitt die Gruppe B1 besser ab. Ohne Signifikanz konnten diese

Unterschiede allerdings nicht als statistisch gesichert gelten. Die vorherig aufgestellte Vermutung bezüglich der rezidivfreien Überlebenszeit und den Rezidivstadien konnte daher tendenziell bestätigt werden.

Es zeigte sich eine bessere Überlebensrate nach 5 Jahren bei leitlinienkonformen Nachsorge. Gruppe B1 schnitt hier signifikant besser ab. Auch die Überlebenszeit war bei Leitlinienkonformität größer, allerdings sollte dieser Wert wegen nicht gegebener Signifikanz zurückhaltend interpretiert werden. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (s. Abb. 4). Es konnte zwar für beide Gruppen eine Häufung der Ereignisse zwischen dem 36. und 72. Monat festgestellt werden, allerdings traten in Gruppe B2 deutlich mehr Ereignisse auf. Die Kurve der nicht konformen Gruppe wies auch über die gesamte Beobachtungszeit hinweg kontinuierliche Veränderungen auf, während die Zensuren in der Gruppe B1 nur im o. g. Zeitraum auftraten. Somit ließ sich ein positiver Einfluss einer leitlinienkonformen Nachsorge, der auch in anderer Literatur schon beschrieben wurde, insbesondere für das langfristige Outcome belegen (Jäwert et al., 2021).

5.3.2. Leitlinienkonformität in den ersten 2 Jahren (Gruppen B3 und 4)

Die Rezidivraten nach 5 Jahren wichen auch hier von den beschriebenen 20% ab, sogar noch deutlicher als bei Gruppe B1 und 2 (s. Kap. 4.3.2). Es war jedoch anders als bei Gruppe B1 und 2 ein leichter Unterschied zu Gunsten der Gruppe B3 zu verzeichnen (6,1% bzw. 9,5%). Zwar war für diese Ergebnisse keine Signifikanz gegeben, die Kaplan-Meier-Analyse lag allerdings mit $p=0,064$ nah am geforderten Signifikanzniveau ($p=0,05$). Die nicht konforme Gruppe B4 zeigte deutlich häufigere Ereignisse, die sowohl früher als auch über einen längeren Zeitraum eintraten. Betrachtete man die gesamte Beobachtungsdauer, stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen dar (s. Tab. 9). Dieser Umstand ließ sich damit erklären, dass Patienten mit Rezidivdiagnose innerhalb der ersten zwei Jahre für diese Analysen ausgeschlossen wurden. Da die Patienten der Gruppe B3 eine höhere Nachsorgefrequenz besonders in diesen ersten zwei Jahren aufwiesen, konnten hier die Rezidive früher entdeckt werden, was zum Ausschluss aus dieser Berechnung führte. Damit tauchten diese Fälle allerdings auch nicht in der Rezidivrate auf. Somit ist der signifikante Unterschied zwischen diesen beiden

Gruppen klinisch nachvollziehbar. In Bezug auf die Zeit bis zur Diagnose und die Rezidivstadien stellten sich die Ergebnisse analog zu denen der Gruppen B1/2 dar. Die konforme Gruppe zeigte tendenziell längeres rezidivfreies Überleben und geringere Stadien, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Insofern konnte vermutet werden, dass sich eine leitlinienkonforme Nachsorge in den ersten zwei Jahren positiv auf das rezidivfreie Überleben auswirkt.

Wie in Kapitel 4.3.2 beschrieben, wies die konforme Gruppe B3 ein besseres Gesamtüberleben nach 5 Jahren auf. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten insbesondere ab dem 48. Monat unterschiedliche Verläufe. In Gruppe B4 traten ab diesem Zeitpunkt deutlich mehr Ereignisse auf, sodass die Kurve hier einen deutlichen Abfall zeigte. Die statistische Signifikanz wurde hierbei knapp verfehlt ($p=0,054$). Ähnlich dem Gruppenvergleich zwischen B1 und B2 war eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei konformer Nachsorge zu verzeichnen, wenn man die gesamte Beobachtungsdauer betrachtete (s. Tab. 9). Anders als bei den Gruppen B1/2 allerdings, wies die nicht konforme Gruppe B4 die längere Überlebenszeit auf. Da dieses Ergebnis aber keine Signifikanz zeigte, konnte es als statistischer Ausreißer bewertet werden. Insofern konnte gezeigt werden, dass bei leitlinienkonformer Nachsorge innerhalb der ersten zwei Jahre ein besseres Outcome für die Patienten auftritt. Insbesondere ab dem 48. Monat war ein positiver Effekt auf Rezidivrate und Überleben zu verzeichnen.

5.4. Zusammenhang zwischen allgemeinen klinischen Parametern und Überleben, Rezidivhäufigkeit und Leitlinienkonformität

5.4.1. Überleben

Anhand der vorliegenden Daten konnten die Ergebnisse der Literatur bzgl. der Unterschiede beim Gesamtüberleben bezogen auf Alter, Geschlecht und Genussmittelkonsum bestätigt werden (Kaatsch et al., 2019; Oh et al., 2021; Siegel et al., 2019), wobei nur für Geschlecht und Tabakkonsum statistische Signifikanz erreicht wurde. Somit ließ sich auch in dieser Studie das erhöhte Risiko für männliche und rauchende Patienten verdeutlichen (W. Wang et al., 2012). Einen signifikanten Unterschied beim Überleben zeigte sich auch bzgl. Ausgangsdiagnose und Erfolg der primären Resektion. Gravierende Stadien und positive

Resektionsränder hatten geringere Überlebensraten zur Folge, was sich mit den Ergebnissen anderer Literatur deckte (Chen et al., 2019; Liu et al., 2019; W. Wang et al., 2021). Ebenfalls konnte anhand unserer Daten die Bedeutung der Rezidive für das Überleben gezeigt werden (B. Wang et al., 2013; Weckx et al., 2019). Die Entwicklung eines Rezidivs insbesondere in höherem Stadium stellte eine signifikante Verschlechterung der Prognose des Patienten dar. Insofern kann eine engmaschige Nachsorge einen positiven Effekt auf das Outcome der Patienten haben, da eine frühzeitige Erkennung von Rezidiven zu besseren Überlebenschancen führt.

5.4.2. Rezidivrate

In Bezug auf den Einfluss der allgemeinen klinischen Parameter konnten einige klinische Erwartungen mittels der erhobenen Daten bestätigt werden. Da allerdings keine der im Folgenden beschriebenen Untersuchungen statistische Signifikanz zeigte, konnte sich hierbei nur auf die absoluten Studiendaten bezogen werden. Wie in anderen Veröffentlichungen schon ermittelt wurde, ging auch in unserer Studie Genussmittelkonsum mit höherem Risiko für Rezidive einher (W. Wang et al., 2012). Die Verhältnisse für die einzelnen Variablen Alkohol, Tabak und kombinierter Genuss stellten sich sehr ähnlich dar (jeweils etwa 9% höheres Risiko für konsumierende Patienten). Der an anderer Stelle ermittelte Einfluss des Tumorstadiums auf die Rezidivhäufigkeiten konnte dagegen anhand unserer Daten nicht festgestellt werden (B. Wang et al., 2013). Zwar entwickelten 24,1% der Stadium-IV-Patienten Rezidive, eine Tendenz zu höherem Risiko bei höherem Stadium ließ sich allerdings nicht ausmachen. Die Häufigkeit bei Stadium I lag sogar mit 24,4% etwas höher. Diese Ambivalenz bei der Rolle des Tumorstadiums unterstreicht in diesem Zuge die Bedeutung einer R0-Resektion für die weitere Prognose der Patienten. Anhand der vorliegenden Daten ließ sich für R+-Patientenfälle eine um 10,5% höhere Rezidivrate ermitteln. Diese Beobachtungen deckten sich zwar mit Ergebnissen anderer Studien (Ghantous et al., 2018; Suresh et al., 2019; Zaroni et al., 2019), aufgrund fehlender Signifikanz konnten sie aber nur als statistisch unsicher interpretiert werden.

5.4.3. Leitlinienkonformität

Idealerweise sollten die Patienten insbesondere bei vorliegenden Risikofaktoren (hohes Alter, männlich, Genussmittelkonsum) eine bessere Motivation zur Compliance aufweisen. Solche Verhältnisse konnten durch die vorhandenen Daten auch gezeigt werden, jedoch war eine Signifikanz nur in Bezug auf Alkoholkonsum gegeben.

Gleichermaßen kann die Annahme aufgestellt werden, dass Patienten mit gravierenderen Befunden von einer engmaschigen Nachsorge profitieren, da sich durch frühzeitiges Erkennen von Rezidiven das Sterberisiko verringern lässt (Jäwert et al., 2021; Weckx et al., 2019). Somit wäre eine höhere Compliance bei hohem Tumorstadium oder R+-Resektion wünschenswert. Für das Tumorstadium ließen sich auch signifikante Unterschiede bei der Konformität belegen, jedoch konnte die vorherige Annahme (höhere Compliance bei höherem Stadium) nicht bestätigt werden. Stadium-IV-Patienten zeigten sogar die schlechteste Konformität. Möglicherweise tritt bei höheren Stadien eine gewisse Resignation seitens der Patienten auf, was die Motivation zur Nachsorge verschlechtert. Dass der Anteil an Non-Compliance-Patienten mit steigendem Tumorstadium ansteigt, würde für diese Vermutung sprechen. Die psychische Belastung für die Patienten, die durch die Diagnose verursacht wird, wurde bereits in anderen Studien beschrieben (Hammerlid et al., 1999; Lansner et al., 2020). Auch beim R-Status konnte die vorher aufgestellte Annahme nicht bestätigt werden, da R0 Patienten bessere Konformität zeigten. Dieses Ergebnis zeigte aber keine Signifikanz und konnte somit als statistisch unsicher behandelt werden.

5.4.4. Zusammenhang zwischen Leitlinienkonformität und Überleben

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Gesamtüberleben und einer leitlinienkonformen Nachsorge. Beide konforme Gruppen B1 und B3 zeigten im Vergleich mit ihren nicht konformen Gegengruppen höhere Überlebensraten, was in anderen Studien bereits festgestellt werden konnte, wenn auch nur mit geringer Evidenz (Digonnet et al., 2013; Kanatas et al., 2014). Ebenfalls konnten über die gesamte Beobachtungszeit gesehen bessere Überlebensraten für die Gruppen B1/2 im Vergleich zu den Gruppen B3/4 festgestellt werden. Dies kann als Argument für

den positiven Effekt einer 5-jährigen Nachsorge gesehen werden, selbst wenn dabei die Kontrollintervalle nicht über die gesamte Dauer korrekt eingehalten werden.

5.4.5. Zusammenhang zwischen Leitlinienkonformität und Rezidivrate

Eine leitlinienkonforme Nachsorge schien sich positiv auf die Rezidivrate auszuwirken, jedoch war auch hier keine statistische Signifikanz gegeben. Dies könnte beispielsweise dadurch erklärt werden, dass bei Patienten mit höherer Nachsorgefrequenz früher potenziell kanzeröse Veränderungen entdeckt und mittels Probenentnahme entfernt werden. Damit wäre eine möglicherweise später entartende Läsion therapiert, aber noch kein Rezidiv diagnostiziert, was zu einer besseren Rezidivrate der konformen Gruppe führen würde. Ähnlich der Untersuchung der Überlebensrate führte eine 5-jährige Nachsorge zu besseren Werten, als wenn die Konformität für lediglich 2 postoperative Jahre galt. Belastbare Daten aus anderen Studien, was den reinen Einfluss der Tumornachsorge auf die Rezidivrate angeht, sind jedoch nur unzureichend vorhanden. Es wurde allerdings schon an anderer Stelle nachgewiesen, dass bestimmte Faktoren, die im postoperativen Verlauf nachgesorgt bzw. kontrolliert werden sollten – beispielsweise Tumorstadium, R-Stadium oder Tabakkonsum –, Einfluss auf die Rezidivrate haben (Choi et al., 2011; W. Wang et al., 2012).

5.5. Limitationen

Eine Limitation dieser retrospektiven Studie bestand in der Beobachtungszeit. Ursprünglich war eine postoperative Mindestbeobachtungszeit von 5 Jahren geplant. Dieses Kriterium musste allerdings im Verlauf der Studie zugunsten eines größeren Patientenkollektivs verworfen werden. Die Mindestbeobachtungszeit wurde daher auf 3 Jahre postoperativ gesetzt. Angesichts der Tatsache, dass 87% der Rezidive innerhalb dieser Zeit auftreten, erscheint diese Schwelle als sinnvoller Kompromiss aus statistischer und klinischer Aussagekraft (Wolff et al., 2012). Die S3-Leitlinie gibt allerdings eine 5-jährige Nachsorge vor, daher muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Änderung dieses Einschlusskriteriums ungewollte Auswirkungen auf die Ergebnisse hatte.

Eine weitere Limitation besteht in der Definition der Konformität. In dieser Studie wurde den Patienten ein Recall-Fehler von einem Monat gewährt, bis sie offiziell als „nicht leitlinienkonform“ galten. Die Festlegung eines kürzeren Fehlers wäre zwar wünschenswert gewesen, musste aber zugunsten eines homogenen Patientenkollektivs verworfen werden. Es kann andererseits auch argumentiert werden, dass selbst ein Monat zu eng gefasst ist und den Patienten ein noch größeres Zeitfenster zur „konformen Nachsorge“ gewährt werden sollte. Allerdings sind speziell in den ersten beiden Beobachtungsjahren die Kontrollen sehr engmaschig gesetzt (3 Monate). Bei einem Recall-Fehler von mehr als einem Monat läge der Patient dann schon recht nahe an seinem nächsten Nachsorgetermin. Um das Nachsorgeregime dadurch nicht weiter zu verfälschen und im Kontext der Leitlinie interpretieren zu können, wurde der Recall-Fehler auf 4 Wochen gesetzt.

5.6. Schlussfolgerung

Bezogen auf die Rezidivparameter (Häufigkeit, Zeit bis zur Diagnose und Stadien) konnte anhand der vorliegenden Studie keine eindeutige Verbesserung des Outcomes durch leitlinienkonforme Nachsorge bestätigt werden. Die konformen Gruppen zeigten anhand der absoluten Daten hierzu zwar bessere Verhältnisse und die Konformität schien sich auch positiv auf die Rezidivrate auszuwirken, aber insbesondere in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit und die Rezidivstadien ließen sich keine statistisch gesicherten Aussagen formulieren. Für die Überlebensraten dagegen konnte durch die vorliegende Studie der positive Einfluss einer leitlinienkonformen Nachsorge bewiesen werden. So zeigten die konformen Gruppen signifikant bessere Ergebnisse. Ebenfalls konnte mit den vorliegenden Daten starke Unterschiede beim Überleben bezogen auf die klinischen Charakteristika bestätigt werden (W. Wang et al., 2021). Eine statistisch gesicherte Aussage bzgl. der Überlebenszeit ließ sich allerdings nicht formulieren. Zusätzlich wies einmal die konforme Gruppe und einmal die nicht konforme Gruppe die längere Überlebenszeit auf (Gruppen B1 und B4). Ein größerer Einfluss von anderen Variablen auf die Überlebenszeit könnte hierfür die Ursache sein (Oh et al., 2021; Pontes et al., 2011).

Weiterhin unterschieden sich die Ergebnisse der Gruppen B3/4 nur wenig von denen der Gruppen B1/2. Es kann daher die Notwendigkeit einer 5-jährigen Nachsorge zur Früherkennung von Rezidiven angezweifelt werden, die auch in der Literatur bereits kritisch hinterfragt wird (Boysen et al., 1992; M. Brands et al., 2021; M. T. Brands et al., 2019). Nichtsdestotrotz zeigten die Gruppen B1/2 im Vergleich zu Gruppen B3/4 ähnliche Überlebenszeiten trotz deutlich kürzerer Zeiten bis zur Rezidivdiagnose und höheren Rezidivraten. Da anhand der vorliegenden Daten ein deutlicher Zusammenhang zwischen Rezidivaufreten, hohem Rezidivstadium und höherem Sterberisiko besteht, ist davon auszugehen, dass die kürzere Zeit bis zur Diagnose einen positiven Effekt für die Gruppe B1 hatte. Es kann daher ein tendenzieller Vorteil einer längeren Nachsorge vermutet werden, obwohl für diese Ergebnisse statistische Signifikanz nicht gegeben war. Gleichmaßen bleibt das Risiko von Spätrezidiven erhalten. In der Literatur wird davon berichtet, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten auch 2 Jahre nach der Operation noch Probleme aufweist, die im Zuge der Kontrolluntersuchungen therapiert werden müssen (Pagh et al., 2013; Wensing et al., 2011). Eine 5-jährige Nachkontrolle sollte daher zumindest risikoorientiert in Betracht gezogen werden (Sasaki et al., 2011). Die Compliance zur Nachsorge scheint durch vorhandene Risikofaktoren nicht automatisch verbessert oder zum Teil sogar verschlechtert zu werden. Ausreichende Motivation der Patienten zum physischen und psychischen Monitoring wird daher angeraten (Gellrich et al., 2002), insbesondere dann, wenn Risikofaktoren für eine erneute Erkrankung vorhanden sind. Da ein bedarfsorientierter Recall kein besseres Outcome zu ergeben scheint, sollten ein Nachsorgeregime mit festgesetzten Kontrollintervallen bevorzugt werden (Landström et al., 2021).

Zusammenfassend ließ sich durch diese Studie ein positiveres Outcome bei einer leitlinienkonformen Tumornachsorge mit Hinweisen für besseres Outcome bei frühzeitiger Rezidivdiagnose zeigen. Eine allgemeingültige optimale Nachsorgedauer konnte jedoch nicht ermittelt werden. Es sollten daher weitere großangelegte Studien angestellt werden, um die vorliegenden Studienergebnisse zu validieren.

6. Literaturverzeichnis

- Andrle, J. et al. (2009). Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *J Laryngol Otol*, 123(8), 885-888. doi:10.1017/s0022215109005258
- Bailey, J. S. et al. (2001). Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg*, 59(9), 1007-1010; discussion 1011. doi:10.1053/joms.2001.25826
- Bonner, J. A. et al. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 354(6), 567-578. doi:10.1056/NEJMoa053422
- Bosetti, C. et al. (2003). Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12(10), 1091-1094.
- Boysen, M. et al. (1992). The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer*, 28(2-3), 426-430. doi:10.1016/s0959-8049(05)80068-1
- Brands, M. et al. (2021). Follow-up after oral cancer treatment-Transition to a personalized approach. *J Oral Pathol Med*, 50(5), 429-434. doi:10.1111/jop.13147
- Brands, M. T. et al. (2018). Follow-up after curative treatment for oral squamous cell carcinoma. A critical appraisal of the guidelines and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol*, 44(5), 559-565. doi:10.1016/j.ejso.2018.01.004
- Brands, M. T. et al. (2019). Time patterns of recurrence and second primary tumors in a large cohort of patients treated for oral cavity cancer. *Cancer Med*, 8(12), 5810-5819. doi:10.1002/cam4.2124
- Budach, W. et al. (2006). A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer*, 6, 28. doi:10.1186/1471-2407-6-28
- Byers, R. M. et al. (1998). Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck*, 20(2), 138-144. doi:10.1002/(sici)1097-0347(199803)20:2<138::aid-hed7>3.0.co;2-3
- Castellsagué, X. et al. (2016). HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*, 108(6), djv403. doi:10.1093/jnci/djv403
- Chen, T. C. et al. (2019). Impact of dysplastic surgical margins for patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 97, 1-6. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.07.015
- Choi, I. J. et al. (2011). Prognostic factors in oral cavity cancer with skull base recurrence. *Auris Nasus Larynx*, 38(2), 266-270. doi:10.1016/j.anl.2010.10.004
- Coatesworth, A. P. et al. (2002). Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck*, 24(3), 258-261. doi:10.1002/hed.10020
- Digonnet, A. et al. (2013). Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 270(5), 1569-1580. doi:10.1007/s00405-012-2172-7
- Duray, A. et al. (2012). Human papillomavirus DNA strongly correlates with a poorer prognosis in oral cavity carcinoma. *Laryngoscope*, 122(7), 1558-1565. doi:10.1002/lary.23298
- Gellrich, N. C. et al. (2002). Follow-up in patients with oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg*, 60(4), 380-386; discussion 387-388. doi:10.1053/joms.2002.31224
- Ghantous, Y. et al. (2018). Clinical and genetic signatures of local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol*, 95, 141-148. doi:10.1016/j.archoralbio.2018.07.018
- Goodwin, W. J., Jr. (2000). Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*, 110(3 Pt 2 Suppl 93), 1-18. doi:10.1097/00005537-200003001-00001

- Gooi, Z. et al. (2016). The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope*, 126(4), 894-900. doi:10.1002/lary.25767
- Hammerlid, E. et al. (1999). Quality-of-life effects of psychosocial intervention in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 120(4), 507-516. doi:10.1053/hn.1999.v120.a90352
- Herrero, R. et al. (2003). Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*, 95(23), 1772-1783. doi:10.1093/jnci/djg107
- IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp
- Jäwert, F. et al. (2021). Regular clinical follow-up of oral potentially malignant disorders results in improved survival for patients who develop oral cancer. *Oral Oncol*, 121, 105469. doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105469
- Jiang, S. et al. (2017). Human papillomavirus and oral squamous cell carcinoma: A review of HPV-positive oral squamous cell carcinoma and possible strategies for future. *Curr Probl Cancer*, 41(5), 323-327. doi:10.1016/j.crrproblcancer.2017.02.006
- Jie, W. P. et al. (2018). Clinicopathologic Analysis of Oral Squamous Cell Carcinoma After (125)I Interstitial Brachytherapy. *Technol Cancer Res Treat*, 17, 1533033818806906. doi:10.1177/1533033818806906
- Kaatsch, P. et al. (2019). Krebs in Deutschland für 2015/2016.
- Kanatas, A. et al. (2014). Outpatient follow-up appointments for patients having curative treatment for cancer of the head and neck: are the current arrangements in need of change? *Br J Oral Maxillofac Surg*, 52(8), 681-687. doi:10.1016/j.bjoms.2014.06.017
- Kovács, A. F. (2004). Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33(5), 447-453. doi:10.1016/j.ijom.2003.10.015
- Kreimer, A. R. et al. (2013). Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 31(21), 2708-2715. doi:10.1200/jco.2012.47.2738
- Kreppel, M. et al. (2012). Diagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms. *Oralchirurgie Journal*.
- Kunzel, J. et al. (2018). Ultrasound in the Re-Staging of Cervical Metastases after Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer. *Ultraschall Med*, 39(6), 659-666. doi:10.1055/a-0573-0908
- Landström, F. et al. (2021). The Value of Post-treatment Surveillance for Detection of Loco-regional Recurrences in Oral Tongue Cancer. *Anticancer Res*, 41(10), 5059-5063. doi:10.21873/anticancer.15321
- Lansner, M. W. et al. (2020). Development of depression in patients with oral cavity cancer: a systematic review. *Acta Otolaryngol*, 140(10), 876-881. doi:10.1080/00016489.2020.1778785
- Liu, T. et al. (2019). Treatment for oral squamous cell carcinoma: Impact of surgeon volume on survival. *Oral Oncol*, 96, 60-65. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.030
- Loeffelbein, D. J. et al. (2015). Loco-regional recurrence after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma: Proposals for follow-up imaging based on literature, national guidelines and institutional experience. *J Craniomaxillofac Surg*, 43(8), 1546-1552. doi:10.1016/j.jcms.2015.06.020
- Lonneux, M. et al. (2000). Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope*, 110(9), 1493-1497. doi:10.1097/00005537-200009000-00016
- McGuirt, W. F., Jr. et al. (1995). Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121(3), 278-282. doi:10.1001/archotol.1995.01890030020004
- McLeod, N. M. et al. (2009). Role of chest CT in staging of oropharyngeal cancer: a systematic review. *Head Neck*, 31(4), 548-555. doi:10.1002/hed.21004

- McMahon, J. et al. (2003). Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 41(4), 224-231. doi:10.1016/s0266-4356(03)00119-0
- Oh, L. J. et al. (2021). Effect of age and gender in non-smokers with oral squamous cell carcinoma: Multi-institutional study. *Oral Oncol*, 116, 105210. doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105210
- Oreggia, F. et al. (2001). Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol*, 37(2), 141-145. doi:10.1016/s1368-8375(00)00074-9
- Pagh, A. et al. (2013). The value of routine follow-up after treatment for head and neck cancer. A national survey from DAHANCA. *Acta Oncol*, 52(2), 277-284. doi:10.3109/0284186x.2012.741324
- Pitiphat, W. et al. (2002). Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res*, 81(3), 192-197.
- Pontes, F. S. et al. (2011). Squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth: analysis of survival rate and independent prognostic factors in the Amazon region. *J Craniofac Surg*, 22(3), 925-930. doi:10.1097/SCS.0b013e31820fe1cb
- Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 8(9), 11884-11894.
- Saraiya, M. et al. (2015). US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*, 107(6), djv086. doi:10.1093/jnci/djv086
- Sasaki, M. et al. (2011). Postoperative follow-up strategy in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(6), e105-111. doi:10.1016/j.joms.2010.11.039
- Schwartz, S. R. et al. (2001). Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 125(1), 1-9. doi:10.1067/mhn.2001.116979
- Siegel, R. L. et al. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 69(1), 7-34. doi:10.3322/caac.21551
- Suresh, G. M. et al. (2019). Prognostic Indicators of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Ann Maxillofac Surg*, 9(2), 364-370. doi:10.4103/ams.ams_253_18
- Talamini, R. et al. (2002). Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*, 13(10), 957-964. doi:10.1023/a:1021944123914
- Wang, B. et al. (2013). The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*, 32(11), 614-618. doi:10.5732/cjc.012.10219
- Wang, W. et al. (2021). Statistical profiling of oral cancer and the prediction of outcome. *J Oral Pathol Med*, 50(1), 39-46. doi:10.1111/jop.13110
- Wang, W. et al. (2012). A study of epidemiologic and recurrence factors of oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg*, 70(9), 2205-2210. doi:10.1016/j.joms.2011.09.040
- Weckx, A. et al. (2019). Time to recurrence and patient survival in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 94, 8-13. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.05.002
- Wensing, B. M. et al. (2011). Oral squamous cell carcinoma and a clinically negative neck: the value of follow-up. *Head Neck*, 33(10), 1400-1405. doi:10.1002/hed.21642
- Wolff, K.-D. et al. (2019). Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. *AWMF-Registernummer: 007/1000L*.
- Wolff, K.-D. et al. (2012). S3 Leitlinie zur "Diagnose und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". *AWMF Registernummer 007-1000L*.
- Wong, L. S. et al. (2012). Influence of close resection margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 50(2), 102-108. doi:10.1016/j.bjoms.2011.05.008
- Zanoni, D. K. et al. (2019). Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015). *Oral Oncol*, 90, 115-121. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.02.001

- Zelevsky, M. J. et al. (1993). Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25(1), 17-21. doi:10.1016/0360-3016(93)90139-m
- Zhu, B. et al. (2019). Accelerated Hyperfractionated Radiotherapy versus Conventional Fractionation Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oncol*, 2019, 7634746. doi:10.1155/2019/7634746

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Levelteilung der Halslymphknoten (Wolff et al., 2019).....	16
Abbildung 2: Flussdiagramm der Gruppeneinteilung.....	21
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven der Rezidivhäufigkeiten der Gruppen B1 und 2 (Konformität während der gesamten Beobachtungsdauer)	30
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Überlebensraten der Gruppen B1 und 2 (Konformität während der gesamten Beobachtungsdauer)	31
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven der Rezidivhäufigkeiten der Gruppen B3 und 4 (Konformität während der ersten beiden Jahre).....	34
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven der Überlebensraten der Gruppen B3 und 4 (Konformität während der ersten beiden Jahre).....	35

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorstadien nach UICC-Kriterien (7. Auflage, 2009) (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)	14
Tabelle 2: Häufigkeitstabelle der Gesamtpopulation (N=245), Teil 1	25
Tabelle 3: Häufigkeitstabelle der Gesamtpopulation (N=245), Teil 2	26
Tabelle 4: Häufigkeitstabelle, Gruppenaufteilung nach Beobachtungszeit ($t \geq 3$ Jahre)	28
Tabelle 5: Leitlinienkonformität der Gruppe B (N=127)	29
Tabelle 6: Rezidiv- und Überlebensraten aus Abb. 3 und 4	31
Tabelle 7: Häufigkeitstabelle der Gruppen B1 und B2	32
Tabelle 8: Rezidiv- und Überlebensraten aus Abb. 5 und 6	35
Tabelle 9: Häufigkeitstabelle der Gruppen B3 und B4	36
Tabelle 10: Gesamtüberleben bezogen auf die allg. klin. Parameter inkl. Rezidivrate (gesamte Population, N=245)	38
Tabelle 11: Rezidivhäufigkeiten bezogen auf die allg. klin. Parameter (gesamte Population, N=245)	39
Tabelle 12: Leitlinienkonformität gesamt bezogen auf die allg. Klinischen Parameter (gesamte Population, N=245)	41
Tabelle 13: Gesamtüberleben bezogen auf die Leitlinienkonformität gesamt und 2 Jahre (gesamte Population, N=245)	42
Tabelle 14: Rezidivraten bezogen auf die Leitlinienkonformität gesamt und 2 Jahre (gesamte Population, N=245)	42
Tabelle 15: T-Klassifikation des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012) ..	58
Tabelle 16: N-Klassifikation des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012) ..	59
Tabelle 17: M-Klassifikation des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012) ..	59
Tabelle 18: R-Klassifikation des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012) ..	59
Tabelle 19: Grading des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)	60
Tabelle 20: Lymphgefäßinvasion des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)	60
Tabelle 21: Veneninvasion des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012) ...	60

7.3. Tabellen

Tabelle 15: T-Klassifikation des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)

T-Klassifikation	Definition laut Leitlinie 2019	Definition laut Leitlinie 2012
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, Invasionstiefe (depth of invasion, DOI) ≤ 5 mm	Größte Tumorausdehnung 2cm
T2	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, DOI > 5 mm und ≤ 10 mm ODER Tumor > 2 cm aber ≤ 4 cm, und DOI ≤ 10 mm	Tumorausdehnung 2-4cm
T3	Größte Tumorausdehnung > 4 cm ODER jeder Tumor > 10 mm DOI	Größte Tumorausdehnung > 4 cm
T4a	Infiltration in Nachbarstrukturen (äußere Zungenmuskulatur, Kieferhöhle oder Außenhaut)	Infiltration in Nachbarstrukturen (äußere Zungenmuskulatur, Kieferhöhle oder Außenhaut)
T4b	Infiltration in Nachbarstrukturen (Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna)	Infiltration in Nachbarstrukturen (Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna)

Tabelle 16: N-Klassifikation des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)

N-Klassifikation	Definition laut Leitlinie 2019	Definition laut Leitlinie 2012
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3cm und ENE (-)	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3cm
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3 cm und ENE (+); oder Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6 cm und ENE (-)	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3-6cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE (-)	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten bis 6cm
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE (-)	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten bis 6cm
N3a (2012: nur N3)	Metastase in solitärem Lymphknoten größer 6 cm und ENE (-)	Metastase(n) über 6cm
N3b	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten größer 3 cm und ENE (+); ODER Metastase in multiplen ipsilateralen, kontralateralen ODER bilateralen Lymphknoten, davon mindestens eine ENE (+); ODER Metastase in einem solitären kontralateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner und ENE (+)	-
ENE = extranodal extension = extranodales Wachstum		

Tabelle 17: M-Klassifikation des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)

M-Klassifikation	Definition laut Leitlinie (kein Unterschied zwischen 2012 und 2019)
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tabelle 18: R-Klassifikation des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)

R-Status	Definition laut Leitlinie (kein Unterschied zwischen 2012 und 2019)
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 19: Grading des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)

Grading	Definition laut Leitlinie (kein Unterschied zwischen 2012 und 2019)
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 20: Lymphgefäßinvasion des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)

L-Klassifikation	Definition laut Leitlinie (kein Unterschied zwischen 2012 und 2019)
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

Tabelle 21: Veneninvasion des oralen PEC (Wolff et al., 2019; Wolff et al., 2012)

V-Klassifikation	Definition laut Leitlinie (kein Unterschied zwischen 2012 und 2019)
V0	Veneninvasion nicht nachweisbar
V1	Veneninvasion mikroskopisch erkennbar
V2	Veneninvasion makroskopisch erkennbar