

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Lymphknotenausbeute, Lymphknotenverhältnis, Lymphknotenleveldichte:
Bewertung alter und neuer prognostischer Parameter aus Neck dissection -
Präparaten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und
des Oropharynx**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frank Schreiber
aus Staßfurt

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	ii
1 Abstrakt	1
1.1 Deutsch	1
1.2 Englisch	3
2 Einleitung	4
2.1 Epidemiologie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle und des Oropharynx	5
2.1.1 Vorkommen in der Bevölkerung	5
2.1.1.1 Prävalenz	5
2.1.1.2 Inzidenz	5
2.1.2 Lokalisation des Primärtumors und deren Häufigkeit	6
2.1.3 Überlebensraten und Mortalität	8
2.1.3.1 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Lokalisation	9
2.1.3.2 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von dem Tumorstadium	9
2.2 Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle und des Oropharynx	10
2.2.1 Präkanzerosen	10
2.2.1.1 Leukoplakie	10
2.2.1.2 Erythroplakie	11
2.2.2 Bekannte Risikofaktoren	11
2.3 Diagnostik, therapie- und prognoserelevante Parameter	12
2.3.1 Diagnostik	12
2.3.2 Staging	14
2.3.2.1 TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung und histopathologische Bewertung	14
2.3.3 Prognoseparameter	17
2.4 Therapieformen und deren Bewertung	17
2.4.1 Radiotherapie – Chemotherapie – kombinierte Therapiemodalitäten	18
2.4.1.1 Radiotherapie und deren Bewertung	18
2.4.1.2 Chemotherapie und deren Bewertung	19
2.4.1.3 Kombinierte Therapiemodalitäten und deren Bewertung	20
2.4.2 Chirurgische Therapie	21
2.4.2.1 Lokale Resektion des primären Tumors und deren Bewertung	21

2.4.2.2 Neck dissection	23
2.4.2.2.1 Topographie der Halslymphknoten und Lymphabfluss im Kopf- und Halsbereich.....	24
2.4.2.2.2 Geschichtliche Entwicklung der Neck dissection	26
2.4.2.2.3 Klassifikation der Neck dissection	27
2.4.2.2.4 Bewertung der Neck dissection.....	28
2.4.2.2.5 Suche nach weiteren prognoserelevante Therapieparametern	29
2.4.2.2.6 Qualitätskriterien der Tumorthherapie und der Neck dissection.....	30
3 Fragestellung	32
4 Methode	33
4.1 Patienten.....	36
4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
4.2 Datenerfassung.....	37
4.3 Parameter der Durchführung der Neck dissection, vorbereitende Berechnungen	38
4.4 Statistik.....	39
4.5 Elektronische Datenverarbeitung	40
4.6 Literaturrecherche	40
5 Ergebnisse.....	41
5.1 Patienten, deskriptive Statistik	41
5.2 Lymphknotenanzahl (LN).....	43
5.2.1 LN-Einfluss bezüglich pN0- bzw. pN+-Status.....	46
5.3 Lymphknotenverhältnis (LNR).....	51
5.4 Lymphknotenleveldichte (LNLD).....	54
5.4.1 LNLD-Aufteilung nach Gruppen (gLNLD).....	54
5.4.1.1 gLNLD-Einfluss bezüglich pN0- bzw. pN+-Status.....	57
5.4.2 LNLD-Aufteilung nach „cut-off“ (cLNLD).....	61
5.4.2.1 cLNLD-Einfluss bezüglich pN0- bzw. pN+-Status	64
5.5 Tabellarische Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse	69
5.5.1 Lymphknotenanzahl (LN)	69
5.5.2 Lymphknotenverhältnis (LNR)	69
5.5.3 Lymphknotenleveldichte (LNLD).....	70
5.5.3.1 LNLD-Aufteilung nach Gruppen (gLNLD)	70
5.5.3.2 LNLD-Aufteilung nach „cut-off“ (cLNLD).....	70

6 Diskussion	71
6.1 Limitationen der vorliegenden Untersuchung	71
6.2 Einführung der Lymphknotenleveldichte (LNLD)	72
6.3 Inhaltliche Auseinandersetzung mit den einzelnen Aspekten der Fragestellung unter Einbeziehung aktueller Literatur	73
6.3.1 Natürliche Schwankungen der zervikalen Lymphknotenanzahl (LK) und ihre Auswirkung auf die Anzahl entnommener Lymphknoten (LN).....	73
6.3.2 Anzahl entnommener Lymphknoten (LN)	74
6.3.3 Lymphknotenverhältnis (LNR)	78
6.3.4 Lymphknotenleveldichte (LNLD)	83
6.4 Schlussfolgerungen und klinische Implikation	86
6.5 Ausblick	87
7 Literatur.....	88
Abkürzungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis.....	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Eidesstattliche Erklärung.....	xi
Curriculum vitae.....	xii
Danksagung.....	xiii

1 Abstrakt

1.1 Deutsch

Hintergrund. Die Neck dissection (ND) ist etablierter Bestandteil der chirurgischen Therapie von Tumoren im Kopf- und Halsbereich. Während ein gewisser Konsens über die tumorlokalisationsabhängige Ausräumung der Halslevel besteht, wird das Ausmaß der Ausräumung unterschiedlich umgesetzt. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, folgende drei Parameter der ND auf ihre Zuverlässigkeit als prognostische Einflussgrößen zu untersuchen: 1) die entfernte Lymphknotenanzahl (LN), 2) das Lymphknotenverhältnis (LNR) als Verhältnis zwischen exstirpierten und befallenen Lymphknoten (LK) und 3) die Lymphknotenleveldichte (LNLD) als neu definierten Begriff, welcher das Verhältnis zwischen der Anzahl entfernter LK und der Anzahl ausgeräumter Level beschreibt und erstmals untersucht wurde. Weiterhin sollte der Einfluss einer regionären Lymphknotenmetastasierung (pN0 bzw. pN+) in die Prognoseberechnungen einfließen.

Methode. Diese retrospektive Studie basiert auf der Auswertung von Patientendaten eines klinischen Krebsregisters mit diagnostiziertem oralen oder oropharyngealen Plattenepithelkarzinom und durchlaufener ND. Das Gesamtüberleben (OS), das krankheitsspezifische Überleben (DSS), das lokoregionäre rezidivfreie Überleben (LR-RFS) und das metastasenfremde Überleben (MFS) wurden mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven berechnet. Die LN, die LNR und die LNLD wurden der multivariablen Cox-Regressionsanalyse unterzogen. LNLD wurde als kategoriale (nach LNLD-Gruppe; gLNLD) und binäre (LNLD nach „cut-off“ von 6; cLNLD) Variable untersucht.

Ergebnisse. Es wurden 284 Patienten eingeschlossen. Patienten mit einem LNR von $>0,045$ (HR 1,451, $p=0,037$) und einem gLNLD1-5 (HR 0,544, $p=0,012$) zeigten ein signifikant schlechteres OS. gLNLD konnte für das LR-RFS als relevanter prognostischer Faktor bestätigt werden (HR 0,644, $p=0,032$). gLNLD war bei pN0-Patienten der einzige zuverlässige prognostische Faktor für das OS (HR 0,344, $p=0,009$) und DSS (HR 0,102, $p=0,021$). Bei pN+-Patienten konnte gLNLD für das OS als signifikante Einflussgröße identifiziert werden (HR 0,075, $p=0,051$). cLNLD war bei pN0-Patienten der einzig verbliebene unabhängige prognostische Faktor für das OS (HR 0,385, $p=0,035$).

Schlussfolgerungen. Die LNR und die LNLD konnten im untersuchten Patientenkollektiv als unabhängige prognostische Faktoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx bestimmt werden. Sie stellen damit gleichzeitig Qualitätskriterien der Durchführung der ND dar. Aufgrund unterschiedlicher Interpretationsansätze ist die LNR nur eingeschränkt zur Prognosebestimmung geeignet. Hierbei stellt ein LNR-Wert $>0,045$ ein erhöhtes Risiko für eine schlechtere Überlebungs-wahrscheinlichkeit dar. Meine Daten legen nahe, dass die LNLD besser dazu geeignet ist, die Prognose und Qualität einer ND zu beschreiben. Im Zuge der ND sollten mindestens 6 LK pro Level ($LNLD \geq 6$) und gleichzeitig möglichst viele LK entfernt werden, um in eine prognostisch signifikant günstigere Gruppe zu gelangen, unabhängig von einer regionären Lymphknotenmetastasierung. Dies unterstreicht die klinische Bedeutung einer gründlichen, möglichst vollständigen Lymphknotenausräumung im Rahmen einer ND.

1.2 Englisch

Background. Neck dissection (ND) is a well-established component of the surgical approach in patients with malignant head and neck tumors. Although there is certain consensus about the resection of ND levels according to the tumor site, there remains less agreement about the extent of ND and the adequate amount of lymph nodes to be removed. Hence, the current thesis aims to evaluate the prognostic value of the following three parameters: 1st the number of excised lymph nodes (LN), 2nd the lymph node ratio (LNR) between excised and malignant lymph nodes and 3rd the lymph node level density (LNLD), a newly defined parameter representing the ratio between the number of excised lymph nodes and resected ND levels. Moreover, the influence of locoregional lymph node metastasis (pN0 vs. pN+) is evaluated.

Methods. The retrospective study design utilized a database of patients with oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma who received ND. Kaplan-Meier analyses calculated overall survival (OS), disease specific survival (DSS), local regional recurrence free survival (LR-RFS) and metastasis free survival (MFS). Multivariate Cox regression analyzed LN, LNR and LNLD. LNLD was evaluated as a categorical (by group, gLNLD) as well as a binary (with cutoff at 6; cLNLD) variable.

Results. 284 patients were included. LNR of >0.045 (HR 1.451, $p=0.037$) and the group gLNLD1-5 (HR 0.544, $p=0.012$) showed a significantly worse OS. gLNLD was also significant for LR-RFS (HR 0.644, $p=0.032$). In pN0 patients, gLNLD was the only significant prognostic factor for OS (HR 0.344, $p=0.009$) and DSS (HR 0.102, $p=0.021$). For pN+ patients, gLNLD remained the only prognostic factor for OS (HR 0.075, $p=0.051$). cLNLD was also identified as the sole prognostic factor for OS in pN0 patients (HR 0.385, $p=0.035$).

Conclusion. The results indicate that LNR and LNLD are significant prognostic factors for patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma, making them quality parameters for NDs. Different clinical interpretations of LNR values limit their prognostic use. A LNR >0.045 only suggests a significantly lower OS. In contrast, the results suggest that LNLD is a more reliable parameter for identifying better survival prognosis. A ND should at least comprise the removal of 6 lymph nodes per level ($\text{LNLD} \geq 6$) and preferably as many nodes as possible in order to better the chance of survival, regardless of the presence of cervical lymph node metastasis. These results emphasize the importance of a thoroughly performed ND.

2 Einleitung

Die therapeutische Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar [1]. Bei mehr als 90% der Malignome im Kopf- und Hals-, sowie Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich handelt es sich um Plattenepithelkarzinome [2]. Diese Tumorentität weist eine hohe Letalität auf. Auch wenn sie nur einen geringen Anteil der Gesamttumorinzidenz ausmacht, gehört sie doch dem Anteil an, der die Betroffenen aufgrund ihrer Lokalisation primär aber auch in Folge der Therapie, in ihrer Lebensqualität stark einschränkt. Sowohl konservative als auch operative Therapien führen häufig zu einer Beeinträchtigung der ästhetischen Erscheinung, der Nahrungsaufnahme und der Atmung. Trotz der Fortschritte in Diagnostik und der Entwicklung multimodaler Therapiekonzepte [3, 4], hat sich die Prognose der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx, den Tumorlokalisationen, mit denen sich die vorliegende Arbeit befasst, in den vergangenen 20-30 Jahren nicht wesentlich verändert [5].

Das wichtigste Bewertungskriterium einer jeglichen Tumorthherapie ist ihr Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Aber auch der Organerhalt und die Erhaltung der Lebensqualität sind wichtige Kriterien der Therapiebewertung [3, 4]. Das richtige Gleichgewicht zwischen ausreichender Radikalität, Erhaltung der Organfunktion und Lebensqualität stellt somit einen zentralen Punkt der modernen Tumorthherapie dar. Eine Entwicklung in diese Richtung wurde bereits im Zusammenhang mit der Durchführung der Neck dissection (ND) vollzogen, indem die radikale Neck dissection (RND) zunehmend zugunsten einer funktionellen (FND) verlassen wurde, da erstere keine Vorteile bezüglich des Überlebens zeigte. Somit hat sich die selektive Exstirpation von zur Tumorlokalisation und –größe passenden Lymphknotengruppen im Klinikalltag durchgesetzt.

Im Sinne der Fortführung dieser Entwicklung zur gezielten, effektiven und gleichzeitig minimal belastenden Tumorthherapie erhält die Überprüfung der Radikalität operativer Vorgehen und die Suche nach weiteren verlässlichen Prognoseindikatoren, anhand derer eine Entscheidung für bzw. gegen weitere Therapiemaßnahmen getroffen werden kann, eine große Bedeutung. Ein ausgewogenes, dem Krankheitsstadium und der Risikogruppe des Patienten angepasstes Therapiekonzept sollte angestrebt werden, um den Patienten ein Maximum an therapeutischem Effekt mit bestmöglicher Lebensqualität zu bieten.

Das Lymphknotenverhältnis von befallenden zu entnommenen Lymphknoten, wurde in Veröffentlichungen jüngeren Datums als Kandidat für eine zuverlässige prognostische

Einflussgröße beschrieben [6-18]. Auch die Anzahl an entnommenen Lymphknoten konnte als Prognosemarker identifiziert werden [19-26].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch Auswertung einer am Klinikum Ernst-von-Bergmann, Lehrkrankenhaus der Charité-Universitätsmedizin Berlin, erstellten Patientendatenbank im Literaturkontext zu untersuchen, in wie weit die Lymphknotenanzahl und andere damit verbundene Parameter einen zuverlässigen prognostischen Faktor für das Überleben bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx darstellen und ob weitere operationsspezifische Parameter identifiziert werden können, die eine Objektivierung der Qualität der Durchführung des chirurgischen Eingriffes mit Einfluss auf die Prognose zulassen.

2.1 Epidemiologie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle und des Oropharynx

2.1.1 Vorkommen in der Bevölkerung

2.1.1.1 Prävalenz

Im Dezember 2011 lebten in der Bundesrepublik Deutschland etwa 11.840 Menschen (3.309 Frauen und 8.531 Männer), die an einer Krebserkrankung der Mundhöhle oder des Rachens erkrankt waren. Bei einer Bevölkerung von etwa 82 Millionen Menschen entspricht dies einer Prävalenz von 7,9 Frauen und 21,2 Männern pro 100.000 Einwohner [27].

2.1.1.2 Inzidenz

Epidemiologischen Schätzungen zufolge lag die weltweite Neuerkrankungsrate im Jahr 2012 für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Rachens¹ bei ca. 442.000 Fällen, was ca. 3,1% aller Krebserkrankungen² ausmacht [28]. Betrachtet man die Geschlechter getrennt voneinander, ergaben sich für die weibliche Population ca. 128.000 Fälle (1,9% aller Krebserkrankungen) und für die männliche Population ca. 314.000 Fälle (4,3% aller Krebserkrankungen). Global betrachtet unterscheiden sich die Inzidenzraten beträchtlich voneinander, auch innerhalb Europas. So weisen vor allem Frankreich, Norditalien und Zentral- und Osteuropa, allen voran Ungarn, die meisten Fälle von Karzinomen der Mundhöhle und des Rachens auf. Außerhalb Europas sind es die Länder Südasiens und Lateinamerikas, in denen hohe Neuerkrankungsraten dokumentiert werden [29].

In der Bundesrepublik Deutschland erkrankten im Jahr 2011 13.729 Menschen neu an

¹ Nasopharynx ausgenommen

² Basaliom und Spinaliom ausgenommen

einer Krebserkrankung der Mundhöhle oder des Rachens (ICD-10: C00-C14), davon 3.778 Frauen und 9.951 Männer [27]. Betrachtet man die Rate pro 100.000 Einwohner, lag diese bei der weiblichen Bevölkerung bei 9,1 und bei der männlichen Bevölkerung bei 24,8 [27]. Vergleicht man die Zahlen zwischen den Jahren 1999 und 2011, war die absolute Anzahl der Krebsneuerkrankungen der Mundhöhle und des Rachens bei Männern insgesamt um 18,6%, bei Frauen um 24,7% gestiegen. Ursächlich für diese Entwicklung war eine Zunahme des Anteils an älteren Menschen. Betrachtet man die alterskorrigierten Raten, von 6,3 bei den Frauen und 19,0 bei den Männern (Stand 2011), zeigten diese unter Ausblendung der demographischen Veränderung allerdings keine Zunahme in der Tumorinzidenz bei Männern und nur einen leichten Anstieg bei Frauen. Die höchsten Erkrankungsraten lagen bei Männern in der Altersgruppe zwischen 55-59 Jahren und bei Frauen zwischen 65-69 Jahren [27].

Besorgniserregend ist vor allem der in den letzten Jahren beobachtete Anstieg der Tumorinzidenz bei der Gruppe der unter 40-jährigen [30].

2.1.2 Lokalisation des Primärtumors und deren Häufigkeit

Unter den malignen Läsionen im Mund- und Rachenbereich dominieren die oralen Plattenepithelkarzinome. Welche Lokalisation diese aufweisen, hängt vornehmlich von den Risikofaktoren ab (s.u. 2.2. Ätiologie). Die Zunge und der Mundboden sind bei der Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen am häufigsten betroffen [31, 32]. In westlichen Nationen machen beide Bereiche mehr als 50% aller betroffenen Lokalisationen aus [33]. So zeigten die Ergebnisse von Hirata et al. [32], dass 40% der Tumore an der Zunge und 33% am Mundboden lokalisiert waren. Auch Oliver et al. [31] sahen den ventrolateralen Anteil der Zunge gefolgt vom Mundboden für die Bereiche mit dem größten Risiko. Nach Mashberg et al. [34] waren der Mundboden, die Zunge, sowie der „soft-palate-complex“³ die Bereiche, mit der größten Wahrscheinlichkeit (75%) einen Tumor zu entwickeln. Diese Aussagen deckten sich mit der Untersuchung von Jovanović et al. [35], die 33% der Zunge, 29% dem Mundboden und noch 12% dem retromolarem Bereich zugeschrieben haben. Andere potentielle Lokalisationen wie die Wangenschleimhaut, die Gingiva und der harte Gaumen waren seltener betroffen.

Tabelle 1 spiegelt die prozentuale Verteilung der in Betracht kommenden Lokalisationen (ICD-10: C00-C14) zur Gesamttumorinzidenz in den Jahren 2007-2011, nach Geschlecht gegliedert, wider [27]. Betrachtet man ausschließlich die oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle (ICD-10: C01-C06) und des Oropharynx (ICD-10: C09-

³ soft-palate-complex: Uvula, weicher Gaumen, vorderer und hinterer Gaumenbogen, lingualer Anteil des Trigonum retromolare, Verbindung zwischen Zunge und vorderem Gaumenbogen

C10), zeigten sich die gleichen Verteilungsmuster, allerdings mit deutlicher Abgrenzung zueinander (s. *Tabelle 2*). Es ergeben sich Werte zwischen 27-32% für die Zunge (ICD: C01-C02), 14-20% für den Mundboden, 15-19% für die Tonsillen und 12-18% für den Oropharynx. Die angegebenen Werte entstammen aus einer selbst durchgeführten Datenbankabfrage auf der Internetseite des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts [27].

Tabelle 1: Prozentualer Anteil der lokalisationsbezogenen Diagnosen ICD-10: C00-C14 an der Gesamtinzidenz bei Tumoren der Mundhöhle und des Rachens in den Jahren von 2007-2011, nach Geschlecht gegliedert, aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut [27].

Jahr	Sex	Diagnose															
		Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	Lippe (C00)	Zungengrund (C01)	sonstg./n. n. bez. Teile d. Zunge (C02)	Zahnfleisch (C03)	Mundboden (C04)	Gaumen (C05)	sonstg./n. n. bez. Teile d. Mundes (C06)	Parotis (C07)	sonstg./n. n. bez. große Speicheldrüsen (C08)	Tonsille (C09)	Oropharynx (C10)	Nasopharynx (C11)	Recessus piriformis (C12)	Hypopharynx (C13)	sonstg./n. n. bez. Lok. d. Lippe, d. Mundhöhle u. d. Pharynx (C14)
2007	w	3407	3,6	7,3	16,6	7,8	9,9	4,9	6,3	8,1	3,1	11,4	9,3	2,4	1,1	6,5	1,8
2007	m	9280	2,5	8,1	11,0	3,7	14,0	4,5	3,2	3,9	1,0	12,6	12,9	2,8	2,9	13,9	3,2
2008	w	3708	4,2	7,0	14,6	8,3	10,4	4,6	7,1	8,6	2,6	11,9	8,5	3,0	1,0	6,3	2,0
2008	m	9754	3,2	7,8	11,5	3,7	12,7	4,5	3,8	4,2	1,4	12,7	12,5	3,2	3,0	13,1	2,6
2009	w	3646	5,5	6,3	14,7	6,8	10,4	6,0	6,1	7,8	2,3	10,8	9,7	3,3	1,1	6,1	2,7
2009	m	9855	3,1	7,9	11,5	3,9	12,3	4,4	4,1	4,4	1,3	12,2	12,7	2,9	2,6	13,6	3,0
2010	w	3680	5,2	7,2	13,5	7,7	10,4	5,5	7,1	8,5	2,6	11,3	9,7	2,1	1,0	6,4	1,8
2010	m	9658	3,1	8,8	10,7	4,3	13,7	4,6	3,5	4,4	1,2	12,8	11,6	2,9	2,9	13,1	2,5
2011	w	3778	5,9	6,9	15,8	8,4	9,9	5,1	6,4	7,9	2,6	11,9	8,7	2,6	1,1	5,3	1,4
2011	m	9951	3,5	9,2	11,2	4,2	11,8	4,2	3,5	4,1	1,4	12,9	11,8	2,9	3,1	13,7	2,5

Tabelle 2: Prozentualer Anteil der lokalisationsbezogenen Diagnosen ICD-10: C01-C06, C09-C10 an der Gesamtinzidenz bei Tumoren der Mundhöhle und des Rachens in den Jahren von 2007-2011, nach Geschlecht getrennt, aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut [27].

Jahr	Sex	Diagnose								
		Gesamtanzahl C01-C06, C9-C10	Zungengrund (C01)	sonstg./n. n. bez. Teile d. Zunge (C02)	Zahnfleisch (C03)	Mundboden (C04)	Gaumen (C05)	sonstg./n. n. bez. Teile d. Mundes (C06)	Tonsille (C09)	Oropharynx (C10)
2007	w	2509	10,0	22,6	10,6	13,5	6,7	8,5	15,5	12,7
2007	m	6486	11,5	15,7	5,3	20,0	6,4	4,6	18,1	18,4
2008	w	2683	9,7	20,2	11,4	14,4	6,4	9,8	16,4	11,7
2008	m	6757	11,3	16,6	5,3	18,4	6,5	5,4	18,4	18,1
2009	w	2586	8,8	20,8	9,6	14,7	8,5	8,7	15,2	13,7
2009	m	6800	11,4	16,6	5,6	17,8	6,4	5,9	17,8	18,4
2010	w	2663	10,0	18,6	10,6	14,4	7,6	9,8	15,6	13,4
2010	m	6756	12,6	15,2	6,1	19,6	6,5	5,1	18,3	16,6
2011	w	2763	9,4	21,6	11,5	13,5	7,0	8,7	16,3	11,9
2011	m	6844	13,4	16,3	6,1	17,1	6,0	5,1	18,8	17,1

2.1.3 Überlebensraten und Mortalität

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) hat für Tumore der Mundhöhle und des Rachens eine relative 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR; 2007-2011) von 45,4% bei Männern und 58,4% bei Frauen berechnet (Stand 2011) [36]. Im Vergleich dazu liegt die absolute Rate für Männer bei 39% und bei Frauen bei 53% [27]. Das Krebsregister des Deutsch - Österreichisch - Schweizerischen Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) gab für sein Gesamtkollektiv mit 8390 Patienten ein Überlebenswahrscheinlichkeit von 52,4% bei primären Karzinomen der Lippe, Mundhöhle und des Oropharynx an [37].

Die Mortalitätsrate von Patienten mit bösartigen Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens lag in Deutschland nach Angaben der GEKID im Jahre 2012 bei 7,7 Männern und 1,8 Frauen je 100.000 Einwohner (altersstandardisierte Rate) [36]. Vergleicht man die Zahlen mit

den Jahrgängen von 1995 bis 2012 zeigt sich nahezu keine Veränderung, trotz weitreichender Fortschritte in Diagnostik und Therapie [38].

2.1.3.1 5-Jahres-Überlebenrate in Abhängigkeit von der Lokalisation

Die Lokalisation des Tumors hat in Bezug auf die Operabilität und die zugrunde liegenden anatomischen Gegebenheiten einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben. Zurückzuführen ist dies, auf das größere Risiko von Lymphknotenmetastasen bei oralen Plattenepithelkarzinomen, in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation des Primärtumors, welches sich von der Lippe bis hin zum Oropharynx vergrößert [39]. So kamen Brandizzi et al. in ihrer 274 Patienten umfassenden Studie auf 5-JÜR von 100% bei Lippentumoren, jeweils 54% bei Tumoren der Wangenschleimhaut und des Gaumens und 41% bei bösartigen Neubildungen des Zahnfleisches und des Kieferkamms [40]. Die Bereiche mit der schlechtesten Prognose waren der Mundboden gefolgt von der Zunge mit 5-JÜR von 19% bzw. 27% [40]. Auch die Untersuchung von Carinci et al. [41] zeigte Unterschiede im Überleben bezüglich der anatomischen Lokalisation des Primärtumors auf. So hatten die Tumore der Lippe und der Wangenschleimhaut mit 5-JÜR von 92,8% und 75% die besten Prognosen. Im Mittelfeld lagen die Zungen- und Mundbodentumore mit 60,6% und 48,1%. Die mit Abstand schlechteste Prognose mit 7,7% wiesen die Tumore im retromolaren Bereich auf. Andere Studien dagegen, wie die von Lo et al. [42], zeigten keine statistische Korrelation zwischen Tumorlokalisierung⁴ und Überleben. Auch Bell et al. [39] konnten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben bezüglich der betroffenen anatomischen Regionen⁵ ausmachen.

2.1.3.2 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von dem Tumorstadium

Lo et al. [42] gaben in ihrer Untersuchung die 5-JÜR mit 75%, 65,6%, 49% und 30% für die entsprechenden Tumorstadien I, II, III und IV an. Eine ähnliche Verteilung zeigte eine international angelegte kollaborative Studie mit 2738 Patienten von Amit et al. [43]. Sie berechneten 5-JÜR von 81% in Stadium I, 63% in Stadium II, 55% in Stadium III und noch 41% im Stadium IV. Deutlich schlechtere Werte zeigte die Untersuchung von Brandizzi et al. [40], mit Überlebensraten von 34% und 20% in den fortgeschrittenen Stadien III und IV, auf. Deutlich bessere Prognosen zeigten dagegen Patienten im Stadium I auf, mit einer Überlebensrate von 89%, 5 Jahre nach Erstdiagnose. Diese Untersuchungen belegen einen deutlichen Einfluss des Tumorstadiums auf die 5-JÜR [38].

⁴ einbezogene Regionen: Lippe, Wangenschleimhaut, Gingiva, Gaumen, Zunge, Mundboden

⁵ einbezogene Regionen: Zunge, Mundboden, Trigonum retromolare, Wange, Gaumen, Gingiva

2.2 Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle und des Oropharynx

2.2.1 Präkanzerosen

Unter einer Präkanzerose bzw. präkanzerösen Läsion versteht man morphologisch alteriertes Gewebe, in dem das Auftreten von Krebs wahrscheinlicher ist, als in entsprechend normalem Gewebe [44]. Als wichtigste Vertreter im oberen Aerodigestivtrakt sind die Leukoplakie, Erythroplakie und die Erythroleukoplakie zu nennen.

2.2.1.1 Leukoplakie

Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezeichnet die Leukoplakie eine vorwiegend weiße Veränderung der Mundschleimhaut, welche nicht abwischbar ist und klinisch und pathologisch nicht als eine andere definierbare Läsion charakterisiert werden kann [45]. Reichart [46] gab in seiner Untersuchung eine Prävalenz von 4% bei der männlichen und 1% bei der weiblichen Bevölkerung an. Ätiologisch liegen der Leukoplakie die gleichen Karzinogene zugrunde, wie dem oralen Plattenepithelkarzinom (s.u. 2.2.2 Risikofaktoren). Morphologisch unterscheidet man die homogene von der inhomogenen Leukoplakie. Letztere macht ca. 10% der Gesamtinzidenz aus [47]. Eine besondere Form stellt die proliferative verruköse Leukoplakie dar, die in fast allen Fällen maligne transformiert (63,3-100%) [48, 49].

In der 3.360 Biopsien umfassenden Untersuchung von Waldron et al. [50] waren die Mukosa des Alveolarfortsatzes und die Wangenschleimhaut die Hauptprädispositionsstellen für die orale Leukoplakie mit Werten von 35,9% und 21,9%. Danach folgten in absteigender Reihenfolge der Gaumen, die Lippen, der Mundboden, die Zunge und das Trigonum retromolare. Jedoch zeigten vor allem der Mundboden (42,9%), der Zungenrand (24,2%) und die Unterlippe (24%) ein hohes Entartungsrisiko mit bereits ersten Anzeichen einer Dysplasie bzw. malignen Veränderung.

Eine von Warnakulasuriya et al. [51] in 2015 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit fasste das Risiko einer malignen Transformation der Leukoplakie von 24 verschiedenen Studien zusammen. Danach ergab sich eine große Varianz der Werte zwischen 0,13% und 34,0%. Die durchschnittliche Transformationsrate lag bei demnach 3,5%.

Aus diesen Werten leitet sich die Empfehlung ab, Leukoplakien klinisch zu überwachen und nur bei Verdacht auf Entartung einer Therapie zuzuführen.

2.2.1.2 Erythroplakie

Im Gegensatz zur Leukoplakie definiert sich die Erythroplakie, als eine rote Schleimhautveränderung, die keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden kann. Eine besondere Form der Erythroplakie mit sowohl roten als auch weißen Komponenten wird als Erythroleukoplakie bezeichnet. Prävalenzzahlen werden zwischen 0,02% und 0,83% angegeben [52, 53]. Die Mehrzahl der Läsionen entwickelt sich im Bereich des Gaumens und des Mundbodens [54]. Von Wichtigkeit erscheint vor allem die histopathologische Auswertung erythroplaker Läsionen. Shafer et al. [54] zeigten, dass von 64 untersuchten Biopsien in 51% der Fälle bereits ein invasives Karzinom vorlag. In 40% konnte ein Carcinoma in situ bzw. eine schwere Dysplasie festgestellt werden. Mit dem Wissen eines Entartungsrisikos in Fällen eines Carcinoma in situ oder einer schweren Dysplasie von 15-50% [55], stellt die Erythroplakie die bedeutendste Präkanzerose in der Mundhöhle dar.

Für nähere Informationen bezüglich präkanzeröser Läsionen sei hier auf die Lektüre von Ebhardt und Reichart [47], Halbritter et al. [56] und Suter et al. [57, 58] hingewiesen.

2.2.2 Bekannte Risikofaktoren

Der chronische *Tabak- und Alkoholkonsum* konnte bereits als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen identifiziert werden [59-62]. In Zahlen ausgedrückt, ist dieser mit mindestens 75% aller Tumore des Mund- und Rachenraums assoziiert [63, 64]. Nikotingenuss alleine betrachtet, ist dagegen nur mit einem Viertel der oralen Tumorinzidenz assoziiert [65]. Diese Diskrepanz ist vor allem der synergistischen Wirkung von Alkohol und Rauchen geschuldet, die das karzinogene Risiko potenziert. So führte die Kombination von starkem Nikotin- und Alkoholkonsum in einigen Studien zu einem 35- bis 50-fach erhöhtem Risiko [63, 66]. Eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte im separaten und kombinierten Konsum nachgewiesen werden [60, 63, 67].

Beim Tabak handelt es sich nicht alleine um das Rauchen von Zigaretten. Auch dem Genuss von Kau- und Schnupftabak, sogenannter *smokeless tobacco*, wird hohes karzinogenes Potential zugeschrieben. Insbesondere der in weiten Teilen Asiens konsumierte Kautabak Gutka mit Beimischung von Bestandteilen der Areka bzw. Arekanuss sei hier zu nennen, da letzteres allein bereits als eindeutiges Karzinogen nachgewiesen werden konnte [68]. In Skandinavien und Nordamerika verbreitet ist Schnupftabak sogenannter „snuff“, mit geringerer karzinogener Wirkung. Allerdings lagen hier konträre Studienergebnisse vor. So wiesen neuere Arbeiten keinen Zusammenhang zwischen dem Konsum von „snuff“ und dem erhöhten Auftreten von oralen Plattenepithelkarzinomen nach [67, 69]. Auch Cannabis bzw. Marihuana wurden durch

verschiedene Autoren als potentielle Karzinogene diskutiert [70, 71]. Eine abschließende Beurteilung ist nach heutigem Kenntnisstand noch nicht möglich.

Kontrovers diskutiert wird der *chronische Alkoholkonsum* als isolierter Risikofaktor. Auf der einen Seite wird dem Alkohol nur eine Rolle als Ko-karzinogen zugeschrieben [72, 73], auf der anderen Seite konnten Publikationen von Pelucchi et al. und Ng et al. [74, 75] einen direkten Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und oraler Tumorentstehung, unabhängig vom Tabak aufzeigen.

In den letzten Jahren rückte auch die Bedeutung einer persistierenden Infektion mit dem *humanen Papillomavirus* (HPV) für die Entstehung von Karzinomen immer mehr in den Fokus und ist mittlerweile als eigene Entität anerkannt und seit kurzem auch im TNM-System eigenständig berücksichtigt [76-84]. Vor allem den high-risk-HPV-Typen 16 und 18 werden ein hohes karzinogenes Potential zugeschrieben. So konnte zum Beispiel Balaram et al. [85] in 74% ihrer untersuchten Biopsien HPV-Typen nachweisen. Die Genotypen 16 und 18 überwiegen mit einer Häufigkeit von 42% und 47%. Ähnliche Werte bezüglich des Subtyps 16 wurden durch Mork et al. [78] angegeben, die in 50% der oropharyngealen Tumore und 14% der untersuchten Zungentumore HPV-DNA nachweisen konnten. Um ein Plattenepithel hervorzurufen muss Expression vom HPV-assoziierten Onkogenen in Abgrenzung an HPV als sog. „innocent bystander“-Infektion, vorliegen [79, 86-89].

Faktoren wie eine *schlechte Mundhygiene*, ein *schlechter Ernährungszustand*, so wie *Vitaminmangel* werden ebenso wie das Bestehen chronisch mechanischer *Schleimhautirritationen* durch Zahnprothesen oder scharfe Zahnkanten als mögliche Risikofaktoren betrachtet [90-93].

2.3 Diagnostik, therapie- und prognoserelevante Parameter

2.3.1 Diagnostik

Die klinische Inspektion und Palpation stellen nach wie vor die grundlegenden Maßnahmen in der klinischen Untersuchung pathologischer Geschehen in der Mundhöhle und im Halsbereich dar. Neben der klinischen Untersuchung kommen auch bildgebende Verfahren zum Einsatz. Der Empfehlung der S3- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) nach, sind hier insbesondere CT- und/ oder MRT-Untersuchungen indiziert [94]. Wichtigstes Standarddiagnostikum ist hierbei die mit Kontrastmittel angefertigte CT-Aufnahme der Kopf- und Halsregion sowie des Körperrumpfes. Die zahnärztliche Panoramaaufnahme (Orthopantomographie, OPG) spielt nur eine ergänzende Rolle. Sie lässt nicht nur eine

Beurteilung des Zahnstatus, mit Relevanz für eine eventuell spätere strahlentherapeutische Behandlung, zu, sondern liefert auch Hinweise auf eine mögliche Kieferknochenbeteiligung.

Als weitere Standardmethode zur präoperativen Beurteilung der Halslymphknoten dient neben der Kontrastmittel-CT die Ultraschalluntersuchung. In Kombination mit einer Feinnadelaspiration verdächtiger Befunde konnte eine Sensitivität von 90%-92% und eine Spezifität von 83%-98% erreicht werden [95, 96]. Trotz dieser hohen Quote wird auf die Nadelaspiration präoperativ meist verzichtet, da bei verdächtigen Lymphknoten in der Bildgebung ohnehin eine Ausräumung im Rahmen einer ND indiziert ist und die besagten Lymphknoten der viel genaueren histologischen Untersuchung zugeführt werden können. Die Entscheidung über die Erweiterung der ND wird mithilfe von klinischer Untersuchung mittels Palpation und/oder intraoperativer Schnellschnitt-Untersuchungen getroffen.

Retropharyngeal gelegene Lymphknoten, Mikrometastasen und Lymphknoten mit kleinerem Durchmesser als 4 mm können nur unzureichend bzw. gar nicht präoperativ erfasst werden [95]. Hier kann auf eine besondere Form der bildgebenden Diagnostik, der sogenannten PET/CT-Untersuchung, zurückgegriffen werden, die bei besonderen Indikationsstellungen zum Einsatz kommt. Sie verfügt zwar über eine höhere Sensitivität für klinisch okkulte Lymphknotenmetastasen als die CT und MRT allein [97, 98], dennoch schätzen einige Autoren die Sensitivität als noch zu gering ein, um auf eine therapeutische und präventive Lymphknotenbehandlung im Rahmen einer ND verzichten zu können [99, 100]. Auch im Bezug auf die Spezifität bzw. auf die Häufigkeit von falsch positiven Befunden wird die PET/CT Untersuchung kritisch betrachtet [94].

Eine weitere Methode, die bereits in der Diagnostik des Melanoms und des Mammakarzinoms Anwendung findet, ist die sogenannte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Sie wird von einigen Autoren als Möglichkeit zur Beurteilung des Metastasierungsstatus von initialen Tumorstadien angesehen, mit dessen Hilfe beim metastasenfrem Sentinel-Lymphknoten auf eine Halslymphknotenausräumung verzichtet werden kann [101-103]. Dennoch wird aufgrund fehlender randomisiert kontrollierter Studien im Zusammenhang mit Plattenepithelkarzinomen ihr Einsatz derzeit noch nicht empfohlen [94].

Mit fortgeschrittenem Tumorstadium erhöht sich auch die Gefahr von synchronen Zweitumoren und Fernmetastasen. Deshalb sollten insbesondere bei T3-4 Tumoren (s.u. 2.3.2 Staging) weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden. Insbesondere Lungen, Knochen- und Lebermetastasen wurden in absteigender Häufigkeit beobachtet [104]. Zweitumore betreffen vor allem den oberen Aerodigestivtrakt. Daraus resultiert die Empfehlung zur Durchführung einer Panendoskopie der oberer Atem- und Speisewege, Kontrastmittel-CT-

Untersuchungen des Thorax, Ultraschalluntersuchungen der Leber und der Anwendung von Skelettszintigrammen u.a. bei auffällig erhöhten Werten alkalischer Phosphatase [105].

Um letztendlich eine individuelle und tumorspezifische Therapie einleiten zu können, bedarf es der vorherigen histologischen Verifizierung des Tumorgeschehens. Eine Probeentnahme durch eine Inzisionsbiopsie ist Mittel der ersten Wahl und bildet die Grundlage für die anschließende histologische Aufbereitung und pathologischen Bestimmung von Dignität und Entartungsgrad.

Die Bürstenbiopsie konnte sich als Alternative zur Inzisionsbiopsie aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Sensitivität und der letztlich doch entstehenden Notwendigkeit der Verifizierung durch eine Biopsie im klinischen Alltag nicht durchsetzen [106]. Dennoch findet sie ihre Daseinsberechtigung u.a. als Möglichkeit eines nicht-invasiven Monitorings von prämaligen Läsionen bzw. unter dem Aspekt der lokalen Kontrolle nach erfolgter Therapie [107].

2.3.2 Staging

Das Staging ist obligater Bestandteil der Tumordiagnostik, die das Stadium einer Tumorerkrankung anhand seiner Ausbreitung beschreibt. Es erfolgt auf der Grundlage des TNM-Systems, das von der AJCC (American Joint Committee on Cancer) entwickelt wurde und von der UICC (Union internationale contre le cancer) übernommen, herausgegeben und in regelmäßigen Abständen aktualisiert wird [108].

2.3.2.1 TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung und histopathologische Bewertung

Die TNM- Tumorstadiumklassifikation hat nicht nur einen maßgeblichen Einfluss auf die Therapieentscheidung, sondern ist darüber hinaus wichtigster prognostischer Faktor. *Tabelle 3* gibt die aktuelle, im Jahr 2010 bereits in 7. Auflage erschienene, TNM-Klassifizierung von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome wieder [109], die auch Grundlage für die Einteilungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit war.

Zur weiteren Differenzierung können dem TNM-Code kleine Buchstaben vorangestellt werden, die weitere Informationen vermitteln [110]. *Tabelle 4* gibt die klinische und pathologische Ergänzung zum TNM-System wieder.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Mundhöhlen-/ Oropharynxkarzinome [109].

T-Status		
TX		keine Einteilung des Primärtumors möglich
T0		Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
T1		Primärtumor ≤ 2 cm in seiner größten Ausdehnung
T2		Primärtumor > 2 cm, aber ≤ 4 cm in seiner größten Ausdehnung
T3		Primärtumor > 4 cm in seiner größten Ausdehnung
T4a	Lippe	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder in Haut (Kinn oder Nase)
T4a	Mundhöhle	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Lippe und Mundhöhle	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
N-Status		
N/pnX		regionale Lymphknotenstatus kann nicht beurteilt werden
N/pN0		keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N/pN1		Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm im größten Durchmesser
N/pN2		Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten, > 3 cm aber ≤ 6 cm im größten Durchmesser; oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 6 cm im größten Durchmesser; oder in bilateralen oder kontralateralem Lymphknoten, ≤ 6 cm im größten Durchmesser
	N2a	Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten, > 3 cm aber ≤ 6 cm im größten Durchmesser
	N2b	Metastase in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 6 cm im größten Durchmesser
	N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, ≤ 6 cm im größten Durchmesser
N/pN3		Metastase in einem Lymphknoten, > 6 cm im größten Durchmesser
M-Status		
MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		kein Hinweis auf Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen sind nachgewiesen

Tabelle 4: Klinische und pathologische Klassifikation [110].

Symbol		
c	cTNM	TNM beruht auf klinischer Untersuchung
p	pTNM	TNM beruht auf pathologischer und histopathologischer Untersuchung
a	aTNM	TNM beruht auf Grundlage einer Autopsie
y	ypTNM	wie pTNM, nur das vor der chirurgischen Therapie eine neoadjuvante Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt wurde
r	rpTNM	wie pTNM, nur dass sich die Klassifizierung auf ein Rezidiv bezieht

Ergänzend zum TNM, kann durch die Angabe weiterer Parameter eine genauere und damit aussagekräftigere Tumorcharakterisierung erfolgen. *Tabelle 5* gibt pathologische bzw. histopathologische Parameter wieder, die einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose, v.a. in Hinblick auf das Rezidivrisiko, haben. So weisen Angaben zur Residualgrenze darauf hin, ob der Tumor während der Operation vollständig entfernt wurde oder ob Tumorreste belassen wurden. Und mit dem Grading erfolgt eine histopathologische Beurteilung des Differenzierungsgrades der Tumorzellen, d.h. es wird beurteilt wie stark die entarteten Zellen vom gesunden Gewebe abweichen [110].

Tabelle 5: Zusatzangaben [110].

Angabe	Symbol		
Invasion in Lymphgefäße	L	L0	keine Invasion nachweisbar
		L1	Lymphgefäßinvasion bestätigt
Invasion in Venen	V	V0	keine Invasion nachweisbar
		V1	Veneninvasion mikroskopisch nachweisbar
		V2	Veneninvasion makroskopisch nachweisbar
Residualgrenze	R	RX	kann nicht beurteilt werden
		R0	kein Residualtumor
		R1	mikroskopischer Residualtumor
		R2	makroskopischer Residualtumor
Grading	G	G1	gut differenziertes bösartiges Gewebe („low-grade“), hohe Übereinstimmung mit dem Ausgangsgewebe
		G2	mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
		G3	schlecht differenziertes bösartiges Gewebe
		G4	undifferenziertes bzw. anaplastisches bösartiges Gewebe („high-grade“); der Tumor kann nicht mehr und nur aufgrund immunhistochemischer Untersuchungen einem bestimmten Ausgangsgewebe zugeordnet werden
		G9	Grad der Differenzierung nicht beurteilbar
HPV-Status	HPV	+	HPV-DNA/p16 Expression nachgewiesen

Letztlich wird aus der Kombination zwischen den drei Hauptkategorien T, N und M das Tumorstadium ermittelt. Sie ist für jede Tumorentität gesondert definiert und basiert auf statistischen Untersuchungen zur stadienspezifischen Prognose und diesbezüglichen Therapieoptionen [110]. Folglich ist die Einordnung in ein bestimmtes Stadium für die Auswahl der anschließenden Therapie und für die prognostische Einschätzung entscheidend. *Tabelle 6* gibt die Stadiengruppierung für Tumore der Mundhöhle und des Oropharynx wieder.

Tabelle 6: UICC- Stadiengruppierung [110].

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2 T3	N1 N0, N1	M0 M0
IVa	T1, T2, T3 T4a	N2 N0, N1, N2	M0 M0
IVb	jedes T T4b	N3 jedes N	M0 M0
IVc	jedes T	jedes N	M1

2.3.3 Prognoseparameter

Den wohl wichtigsten prognostischen Faktor bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und des Oropharynx bildet nach wie vor die TNM-Klassifikation [111]. Eine höhere Einteilung korreliert mit einer schlechteren Prognose [94]. Insbesondere das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen führte zur einer signifikant reduzierten 5-Jahre-Überlebensrate. Beispielgebend sei hier eine Studie von Woolgar et al. genannt, bei der ein positiver Lymphknotenbefund mit einer nahezu Halbierung der Überlebensrate von 86% auf 44% einherging [112]. Dennoch weisen Publikationen darauf hin, dass die alleinige Betrachtung des im TNM-System definierten Lymphknotenstaging keine ausreichend zuverlässige Konstante zur Stratifizierung von Überlegen und Rezidivrisiko darstellt [9].

Faktoren wie zum Beispiel die Tumordicke (> 4 mm), ein höheres Tumorgrading, Lymph- und Blutgefäßinfiltration und ein Lymphknotenkapseldurchbruch beeinflussen zusätzlich die Prognose negativ [94, 113]. Positive Schnittränder und eine Perineuralscheideninvasion erhöhen das Rezidivrisiko und verschlechtern das Überleben signifikant [94]. Somit scheint neben der Art der Therapie auch die Qualität ihrer Durchführung eine ebenso wichtige Rolle im Hinblick auf das Überleben zu spielen.

2.4 Therapieformen und deren Bewertung

Die Therapie von Krebspatienten lässt sich grundsätzlich in solche mit kurativer und palliativer Intention unterteilen. Die klassischen Säulen der Tumorthherapie des oralen bzw. oropharyngealen Plattenepithelkarzinoms bilden die chirurgische, strahlentherapeutische und chemotherapeutischen Behandlung. Darüber hinaus kommen vor allem bei fortgeschrittenen Tumorstadien multimodale Therapiekonzepte zum Einsatz [114]. Behandlungsziel ist es, eine dauerhafte oder möglichst lange lokoregionäre Tumorkontrolle mit einer möglichst geringen

funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigung zu erreichen [94].

2.4.1 Radiotherapie – Chemotherapie – kombinierte Therapiemodalitäten

Patienten im UICC Stadium I oder II werden meist nur monomodal chirurgisch oder strahlentherapeutisch behandelt. Fortgeschrittene Tumorstadien finden sich vor allem innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes wieder, in der chirurgische, strahlen- und chemotherapeutische Maßnahmen miteinander kombiniert werden.

2.4.1.1 Radiotherapie und deren Bewertung

Grundsätzlich wird die Strahlentherapie als alleinige Behandlungsmethode (primär) oder als zusätzliche Therapiemaßnahme präoperativ (neoadjuvant) oder postoperativ (adjuvant) eingesetzt. Während sie präoperativ in der Regel zur Verkleinerung der Tumore genutzt wird, kommt sie postoperativ vorwiegend bei der lokalen und regionalen Tumorkontrolle zum Einsatz [3, 4, 113]. Eine präoperative Bestrahlung hat sich bei Kopf-Hals-Karzinomen nicht durchgesetzt, da ungünstigere operative Bedingungen resultieren und trotzdem in den alten Tumorgrenzen operiert werden muss.

Die etablierten Methoden sind die perkutane Strahlentherapie und die sogenannte Brachytherapie. Während bei ersterer die ionisierende Strahlung extern auf die Zielregion gerichtet wird, erfolgt bei der brachytherapeutischen Kontaktbestrahlung, auch interstitielle Bestrahlung genannt, eine Platzierung der Strahlenquelle direkt in die Tumormasse. Die Gesamtdosis einer Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen liegt bei 50-70 Gy. In einzelne Fraktionen aufgeteilt können diese entweder konventionell (1,8-2,0 Gy/Fraktion, 1 Fraktion/Tag, 5x/Woche), akzeleriert (1,6-1,8 Gy/Fraktion, 2-3 Fraktionen/Tag, >10 Gy aber <12 Gy/Woche) oder auch hyperfraktioniert (1,1-1,2 Gy/Fraktionen, 2 Fraktionen/Tag, 9-12 Gy/Woche) verabreicht werden [94].

Bei Patienten, die sich in fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV befinden, wird meist die Indikation zur einer adjuvanten Strahlentherapie gestellt. Die Empfehlung dazu wird gegeben bei R>0, pT4, pN2-3, extrakapsulärem Durchbruch, Lymphgefäßinvasion (L>0) und fakultativ bei den Stadien pT2-3, pN0-1.

B e w e r t u n g

Chirurgische und strahlentherapeutische Behandlungsergebnisse sind in den initialen Tumorstadien nahezu identisch [105]. Rodgers et al. zeigten lokale Kontrollraten für T1- und T2- Mundbodentumore, die ausschließlich bestrahlt wurden, von 94% bzw. 86% [115]. In der

T3-4-Kategorie waren die Ergebnisse bei einer alleinigen strahlentherapeutischen Behandlung allerdings unbefriedigend: T3 65%, T4 40%.

Eine Hyperfraktionierung bzw. Akzelerierung führen im Vergleich zur der konventionellen Aufteilung zu einer signifikanten Besserung der lokoregionären Tumorkontrolle. Auch im Bezug auf das Überleben konnte mit der alternativen Fraktionierung eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebensrate erzielt werden [94, 116, 117]. Bisher konnte keine gesicherte Evidenz für die Überlegenheit der Brachytherapie gegenüber der perkutanen Bestrahlung bzw. einer reinen chirurgischen Intervention dargelegt werden [94]. Klinische Untersuchungen zeigen aber einen Vorteil der interstitiellen Radiotherapie bei Patienten mit R1-Resektionsstatus. So zeigten sich lokale Kontrollraten von 88-92% durch das intratumorale Einbringen sogenannter radioaktiver „seeds“ im Vergleich zu einer perkutanen Strahlentherapie mit Werten zwischen 50 und 62% [105].

Der Einsatz ionisierender Strahlung hat nicht nur Auswirkungen auf die Tumorzellen, aufgrund der engen Lagebeziehung führt sie auch zu Veränderungen und Schädigungen des umliegenden gesunden Gewebes. So treten insbesondere während der Behandlung akute Entzündungen der Haut (Radiodermatitis, auch Radioderm) und Mundschleimhaut (Radiomukositis) auf, die häufig Grundlage für Sekundärinfektion mit Hefepilzen (Candidiasis) und/oder Herpesviren bilden. Chronische Spätfolgen, die zeitlebens bleiben und sogar mit der Zeit in zunehmendem Maße die Lebensqualität beeinträchtigen können, sind Geschmacksstörungen, eine Beeinträchtigung der Schluckfunktion, Xerostomie, eine erhöhte Anfälligkeit für Karies, eine zunehmende Vernarbung und die Vergrößerung der bestrahlten Bindegewebsstrukturen der Haut und tieferen Halsweichgewebe, sowie die Osteoradionekrose [113, 118].

Auf der einen Seite führt die Bestrahlung zwar zum Organerhalt, gleichzeitig aber verbleibt die ursprüngliche Tumormasse an ihrem ursprünglichen Ort im Patienten, sodass eine Beurteilung der Vollständigkeit der Erfassung aller Tumorzellen nicht möglich ist.

2.4.1.2 Chemotherapie und deren Bewertung

Neben der Radiotherapie kann die Chemotherapie als weitere Therapiemaßnahme eingesetzt werden. Für einen monomodalen Einsatz im Sinne einer kurativer Behandlungsintention der Plattenepithelkarzinome ist allerdings kein geeignetes Medikament bekannt [113, 114]. Vielmehr kommt sie im Rahmen von Kombinationstherapien sowie im Rahmen der palliativen Therapie zum Einsatz. Letzteres kann bei Patienten mit Metastasen oder Rezidiven ohne weitere chirurgische oder strahlentherapeutische Therapieoption in Betracht gezogen werden.

Die zytostatische Chemotherapie kann in alle Bereiche innerhalb der Tumorbehandlung integriert werden. Sie kann neoadjuvant, adjuvant und begleitend zu anderen Therapieoptionen, in der Regel zur Strahlentherapie, erfolgen [94]. Wirksame Medikamente die im Zuge der Chemotherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx allein oder in Kombination miteinander eingesetzt werden sind 5-Fluoruracil, Cisplatin, Carboplatin, Methotrexat, Bleomycin und Paclitaxel [4, 114, 118].

B e w e r t u n g

Eine alleinige Chemotherapie zeigt bei neoadjuvanter Anwendung (siehe unten) einen nicht statistisch signifikanten Überlebensvorteil von 2% in 5 Jahren [94]. Eine adjuvante Applikation führte in klinischen Untersuchungen zu keinem Effekt bezüglich des Überlebens, wohl aber zu einer Verringerung des Auftretens von Fernmetastasen [94, 113]

2.4.1.3 Kombinierte Therapiemodalitäten und deren Bewertung

Kopf-Hals-Tumoren werden häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Eine Operation wird dann als alleinige Therapie nicht mehr als ausreichend betrachtet, was den Einsatz kombinierter Therapieformen erforderlich macht. [5, 114]. Multimodale Therapiekonzepte haben zum einen die Aufgabe, bessere lokale Tumorkontrollraten zu erzielen und zum anderen längerfristig ein rezidivfreies Überleben zu ermöglichen [119].

Der konventionellen Vorgehensweise beziehungsweise Reihenfolge einer Tumorentfernung mit gleichzeitiger zervikaler Lymphknotenausräumung und anschließender adjuvanter Bestrahlung steht vor allem die präoperative neoadjuvante Radiochemotherapie gegenüber. Insbesondere die neoadjuvante Radiochemotherapie wird von einigen Autoren als eine äußerst effektive Behandlungsmethode hinsichtlich der Überlebensrate bewertet. So wurde in einer Studie von Schultze und Mitarbeitern eine 5-JÜR nach neoadjuvanter Radiochemotherapie von durchschnittlich 57,6% beschrieben [120]. Diese Angaben decken sich mit Werten aus anderen Untersuchungen [4, 121]. Kontrovers diskutiert werden beide Therapiestrategien in Bezug auf eine akzeptable Lebensqualität während und nach der Behandlung. Eine dauerhafte Einschränkung der Lebensqualität konnte sowohl bei der adjuvanten als auch bei der neoadjuvanten Kombinationstherapie aufgezeigt werden [3, 119, 120, 122].

Bei der präoperativen Therapie fielen die Nebenwirkungen wie die strahleninduzierte Mukositis verbunden mit der Xerostomie in der Behandlungsregion, vor allem in den ersten 3 Monaten nach der Therapie gravierender aus, als im Vergleich zur primär chirurgischen Versorgung

[122]. Ein Jahr nach Behandlungsabschluss glichen sich die Werte beider Behandlungsmethoden jedoch an und erhielten fast prätherapeutisches Niveau [122].

Weiterhin ist die simultane, von der sequentiellen Radiochemotherapie zu unterscheiden. Unter simultaner Radiochemotherapie versteht man die gleichzeitige Verabreichung einer Strahlenbehandlung und einer Chemotherapie. Bei der sequentiellen werden beide Modalitäten hintereinander eingesetzt [123]. Bei der kombinierten Radiochemotherapie wird eine synergistische Zytotoxizität am Tumorgewebe angestrebt, gleichzeitig wird versucht das Gewebe durch Dissoziation der Nebenwirkungen zu schonen [124].

Konnte die Indikation zu einer Radiotherapie gestellt werden, sollte bei Patienten mit erhöhten histopathologischen Risikokriterien für ein Tumorrezidiv (Resektionsrand <5mm und/oder extrakapsuläres Tumorwachstum) nach erfolgter Tumorresektion die adjuvante Behandlung in Form einer Radiochemotherapie erfolgen [94].

B e w e r t u n g

Die Untersuchung von Fein et al. zeigte keine Überlegenheit der Standardtherapie mit operativer und adjuvanter Radiotherapie im Vergleich zur Radiotherapie allein [125]. Es zeigten sich ähnliche Kontrollraten und Überlebenszeiten mit geringerer Morbidität. Untersuchungsgegenstand waren hier allerdings ausschließlich Oropharynxkarzinome.

2.4.2 Chirurgische Therapie

Die operative Tumorentfernung ist nach wie vor die wichtigste Therapieoption bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx. Sie gliedert sich klassischerweise in die Resektion des Primärtumors, der Lymphadenektomie, meist im Rahmen einer Neck dissection (ND) und die anschließende Rekonstruktion.

Davon abzugrenzen ist die sogenannte „salvage surgery“, als terminale chirurgische Therapieoption bei Therapieversagen. Sie kommt vor allem bei Rezidiven nach erfolgter Operation mit adjuvanter Bestrahlung oder primärer Radio- oder Radiochemotherapie zum Einsatz und hat einen kurativen Therapieansatz.

2.4.2.1 Lokale Resektion des primären Tumors und deren Bewertung

Kleine und oberflächliche Karzinome der Mundhöhle (T1-2) können sowohl durch eine alleinige chirurgische als auch durch eine alleinige strahlentherapeutische Behandlung therapiert werden [94]. Beide Therapieoptionen zeigen nahezu ähnliche Ergebnisse [126]. Bei T1-2 Tumoren

erfolgt in Deutschland dennoch vorwiegend die chirurgische Therapie [105], allein um langfristige Folgeschäden einer Bestrahlung, wie beispielsweise die Osteoradionekrose, zu vermeiden [127].

Anerkanntes chirurgisches Therapiekonzept bei destruierenden und infiltrierend wachsenden Karzinomen ist die radikale Tumorsektion mit einem ausreichendem dreidimensionalem Sicherheitsabstand [113]. Literaturabhängig werden hier Werte zwischen 0,5-2 cm gefordert [105, 118]. Werden diese Werte unterschritten, resultiert eine schlechtere lokale Kontrolle, was das Auftreten von Lokalrezidiven wahrscheinlicher macht und das prognostische Überleben signifikant reduziert [105, 128]. Eine besondere Relevanz nehmen daher kieferknochennahe Karzinome ein, bei denen Knochenanteile in den Sicherheitsabstand fallen und somit mit reseziert werden müssen. Der S3-Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome folgend, sollten in Fällen in denen der Tumor weniger als 5 mm Abstand zum Kieferknochen aufweist, Kasten- oder Innenspangenresektionen angestrebt werden [94]. Bei eindeutig radiologischer oder intraoperativer Knocheninfiltration wird von einigen Autoren allerdings empfohlen, auf Kontinuitätserhaltene Maßnahmen zu verzichten und eine Resektion im Sinne einer Segmentosteotomie durchzuführen [94].

Zur Qualitätssicherung werden in vielen Kliniken regelmäßig intraoperative Schnellschnittuntersuchungen durchgeführt. Insbesondere bei knappen Resektionsrändern oder dem Verdacht auf Dysplasien in der unmittelbaren Umgebung des Primärtumors, wird auf dieses Verfahren zurückgegriffen [128]. Ihr Einsatz und die damit verbundene suggerierte Sicherheit werden dennoch kontrovers diskutiert. So existiert bisher kein eindeutiger Nachweis, dass Schnellschnittuntersuchungen die Sicherheit auf Vollständigkeit der Tumorsektion erhöhen [128]. Ebenso kritisch gesehen wird, dass nur ein Anteil von ca. 0,1%-1% der Resektionsränder überhaupt histopathologisch aufgearbeitet werden und sich die Schnellschnittkontrollen in der Regel auf das Schleimhautniveau konzentrieren, obwohl insbesondere die in der Tiefe gelegenen Resektionsränder, die klinisch relevanteren und schwieriger zu beurteilenden Regionen darstellen [128, 129].

Mit der Entfernung des Primärtumors entstehen zumeist ausgedehnte Defekte, die den Einsatz von plastisch-rekonstruktiven Maßnahmen erforderlich machen. Sie dienen nicht nur einer ausreichenden Deckung des Primärdefektes. Vor allem der Erhalt und die Wiederherstellung der Kau-, Sprech- und Schluckfunktion sowie der Gesichtsästhetik ermöglichen eine wesentlich frühzeitigere Rehabilitation und rasche Reintegration in Familie, Beruf und Gesellschaft [94, 113].

Bewertung

Als ausschlaggebender Prognoseparameter bei der chirurgischen Intervention des Primärtumors gilt der R-Status. Eine Übersichtsarbeit von Loree et al. zeigte eine deutliche Korrelation zwischen einem positiven Schnitttrand und der Tumorgröße: 21% bei T1, 36% bei T2, 40% bei T3 und 55% bei T4 [130]. Die 5-JÜR betrug bei einer R0-Resektion 60%. Das Nichterreichen einer R0-Resektion reduzierte das 5-Jahres-Überleben auf 52%. Auch das Auftreten von Lokalrezidiven war unmittelbar an den R-Status geknüpft. So entwickelten doppelt so viele Patienten mit positivem Schnitttrand lokale Rezidive (36%) im Vergleich zu Patienten mit R0-Status (18%).

Die lokalen Kontrollraten nach chirurgischer Resektion liegen insgesamt zwischen 75-90%⁶ [105].

2.4.2.2 Neck dissection

Der englische Begriff ND (auch Lymphadenektomie) bezeichnet die zervikale Lymphknotenausräumung, einschließlich umgebendem Binde- und Fettgewebe, zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von lokoregionären zervikalen Lymphknotenmetastasen.

Bei eindeutigem präoperativem Lymphknotenbefund (cN>0) bzw. hinreichendem Verdacht auf eine Metastasierung ist eine simultane bzw. sukzedane Lymphknotenausräumung mit der Resektion des Primärtumors indiziert. In diesem Falle spricht man von einer *therapeutischen ND* [118]. Da orale und oropharyngeale Tumore eine ausgeprägte Tendenz zur lymphogenen Metastasierung bereits im frühen Stadium aufweisen, muss allerdings auch bei klinisch und in der Bildgebung unauffälligem Befund (cN0), an das Vorliegen von okkulten Lymphknotenmetastasen gedacht werden [113]. Hier werden nach der S3- Richtlinie der DGZMK histologisch in 20-40% okkulte Metastasen nachgewiesen [94]. Deshalb wird auch bei klinisch unauffälligem Halsbefund (cN0) eine Mitbehandlung des Lymphabflussgebiets eindeutig empfohlen [94]. Diese Art der Lymphknotenausräumung, die beim sogenannten cN0-Hals durchgeführt wird, bezeichnet man als *elektive bzw. prophylaktische ND*.

Ebenfalls für ihren Einsatz sprachen sich Autoren aus, die in klinisch randomisierten Studien die Ergebnisse einer elektiven ND mit der einer alleinigen Nachbeobachtung verglichen. Es zeigte sich, dass eine abwartende Haltung und im Falle einer später einsetzenden Metastasierung trotz

⁶ bezogen auf Zungenkarzinome

nachgeholter Halslymphknotenausräumung mit einer deutlich schlechteren Prognose zu rechnen ist [94].

Die Entscheidung zur Einbeziehung der kontralateralen Seite besteht vor allem beim Verdacht auf kontralaterale Lymphknotenmetastasen, bei mittellinienüberschreitender Tumorlokalisation und bei positivem ipsilateralen Lymphknotenbefund [94, 131]. Insbesondere bei malignen Tonsillentumoren ab T2- Stadium, als auch bei Karzinomen der dorsalen Mundhöhle d.h. des weichen Gaumens, des Zungengrundes und der Rachenwand, zeigte sich eine hohe Frequenz einer kontralateralen bzw. beidseitigen Metastasierung und damit eine eindeutige Empfehlung zur beidseitigen ND [132].

2.4.2.2.1 Topographie der Halslymphknoten und Lymphabfluss im Kopf- und Halsbereich

Der Kenntnis über die topographische Lage der Halslymphknoten und dem Wissen über den Lymphabfluss im Kopf- und Halsbereich kommt bei der Diagnostik, der Therapie und der Prognose oraler Plattenepithelkarzinome eine besondere Bedeutung zu. Ungefähr ein Drittel aller Lymphknoten des Körpers konzentrieren sich im Bereich des Halses. Erfolgte die Einteilung dieser 200 - 250 Lymphknoten anfangs noch ausschließlich unter anatomischen Gesichtspunkten, verließ man später diese Zuordnung mit wachsenden Erkenntnissen über den Lymphabfluss im Kopf- und Halsbereich. Vor allem das Metastasierungsverhalten von Tumoren bekannter Lokalisation prägte nachhaltig die Neuordnung und Gruppierung lokoregionärer Lymphknoten. Das Resultat waren Ordnungssysteme, die sich sowohl an anatomischen Gegebenheiten als auch an pathophysiologischen Mechanismen orientierten. So etablierten Robbins et al. [133] mit ihrer Veröffentlichung im Jahre 1991 eine Einteilung der zervikalen Lymphknoten in 7 Lymphknotenregionen, in sogenannte „level“. In Anbetracht wachsender Erkenntnisse unterlag sie in den letzten Jahren mehrfachen Anpassungen. Vor allem eine vereinfachte radiologische Zuordnung und die Einbeziehung der selektiven ND führten zur einer Weiterentwicklung der Level-Aufteilung. Mit der Überarbeitung und Neuauflage der Klassifikation der ND im Jahre 2000 und 2008 durch die American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery unter Federführung von Robbins, wurde eine angepasste Einteilung der zervikalen Lymphknotenregionen vorgestellt, bei der eine zusätzliche Unterteilung in sogenannte „sublevels“ vorgenommen wurde [134, 135]. *Abbildung 1* gibt die heute noch aktuelle topographische Einteilung der Halslymphknoten wieder.

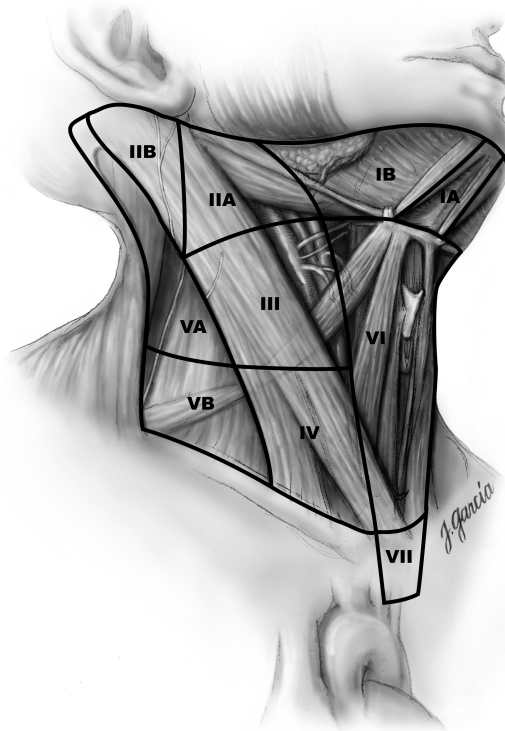


Abbildung 1: Topographische Einteilung der Halslymphknoten [136].

Erläuterung zur Abbildung 1: Level Ia/Ib: submentale und submandibuläre Lymphknotengruppe (LKG); Level IIa/IIb: tiefe kraniojuguläre LKG (medial und lateral des N. accessorius); Level III: tiefe mediojuguläre LKG; Level IV: tiefe kaudojuguläre LKG, Level Va/Vb LKG des posterioren Halsdreiecks (Accessoriusgruppe); Level VI: LKG des vorderen Kompartments, Level VII: tracheoösophageale und obere mediastinale Lymphknoten.

Die initialen Filterstationen der Lymphwege des Kopfes sind überwiegend an der Grenze zum Hals lokalisiert. Zu nennen sind hier die Nodi lymphatici occipitales, retroauriculares, parotidei, buccales, submandibularis und submentales. Vor allem die letzteren beiden nehmen im Metastasierungsverhalten bei Tumoren der Mundhöhle eine bedeutende Rolle ein. Klinisch besonders relevant sind Tumore, die aufgrund ihrer Ausdehnung und/oder Lokalisation die Mittellinie erreichen. Bei ihnen muss zusätzlich mit einer Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten der kontralateralen Seite gerechnet werden [113]. Insbesondere die Zunge weist aufgrund ihrer Lymphgefäßanastomosen zur Gegenseite eine Tendenz zur frühen bilateralen lymphogenen Metastasierung auf [113]. Dennoch gilt es auch bei einem eindeutig unilateralen Tumorsitz an eine mögliche kontralaterale Metastasierung zu denken. Hierbei sind insbesondere die Tumoren im seitlichen Mundboden und im Bereich des Zungenrandes zu nennen [118]. Von den oben genannten Lymphknoten erfolgt der weitere Lymphabfluss über die zwei Hauptlymphbahnen der vorderen und seitlichen Halsregion, den Nll. cervicales anteriores et laterales. Sie bestehen vor allem aus Lymphknotengruppierungen entlang der V. jugularis int..

Insbesondere die NII. cervicales laterales profundi mit dem prominentesten NI. jugulo-digastricus werden hierbei als Filterstationen von größerer klinischer Bedeutung erachtet. Der Grund liegt an dem dortigen Zusammenlauf der Lymphbahnen von Gesichtsschädel, Mundhöhle und Pharynx, welcher das Vorkommen von Metastasen bei oralen und pharyngealen Tumorerkrankungen in diese Lymphknoten sehr wahrscheinlich macht.

Die gesamten Lymphbahnen des Halses vereinigen sich schließlich zum Truncus jugularis, der mit dem Truncus subclavius und dem Truncus bronchomediastinalis über den Ductus lymphaticus dexter auf der rechten Körperhälfte und über den Ductus thoracicus auf der linken Körperhälfte Anschluss an das Blutgefäßsystem erhalten [113].

Auf die Level-Einteilung bezogen, konzentrieren sich die Metastasierungswege bei oralen Karzinomen im Wesentlichen auf die Level I-III, während Metastasen im Level V mit einer Wahrscheinlichkeit von nur 0-1% zu finden sind [137-139]. Eine Mitbeteiligung des Level IV wird vor allem bei Zungenkarzinomen beobachtet und zeigt Werte von 7-15,8% [138]. Auch nahezu ausschließlich bei Zungenkarzinomen treten Lymphknotenmetastasen mit bis zu 5% im Level IIb auf, sodass insbesondere bei Karzinomen dieser Lokalisation eine Mitbehandlung dieses Sublevels in Erwägung gezogen werden sollte [94]. In der Literatur wird auch das Auftreten von sogenannten „skip“-Metastasen beschrieben. Dabei handelt es sich um Metastasen, die sich in nachgeschalteten Lymphknotenstationen ansiedeln (Level IV), ohne Spuren einer lymphogenen Streuung in davor geschaltete Lymphknotengruppierungen (Level I-III) zu hinterlassen.

So zeigte die Untersuchung von Byers et al. [138], dass bei 15,8% der untersuchten Patienten Lymphknotenmetastasen in Level IV oder III vorlagen, ohne Spuren einer lymphogenen Metastasierung in Level I-II.

2.4.2.2.2 Geschichtliche Entwicklung der Neck dissection

Die ND unterlag in den letzten 110 Jahren seit ihrer Erstbeschreibung Anfang des 20. Jahrhundert durch George Crile einem enormen Wandel [140]. Auch wenn bereits 1888 der polnische Chirurg Franciszek Jawdyński [141] die erste radikale en bloc – Resektion durchgeführt und beschrieben hatte, war es Crile der mit seiner Veröffentlichung 1906 den Grundstein heutiger Techniken legte [142, 143]. Betrachtet man das Ausmaß des operativen Eingriffs, so entspricht sie weitestgehend der bis in die heutige Zeit durchgeführten klassisch RND. Von besonderer Bedeutung für die Verbreitung und Akzeptanz der RND war Hayes Martin, der Mitte des 20. Jahrhunderts mit seiner Technik den Standard für die Therapie von Kopf- und Halstumoren definierte. Seine beschriebene Technik beinhaltete die Entfernung aller

Lymphknoten der Level I-V zusammen mit dem N. accessorius, der V. jugularis interna, dem M. sternocleidomastoideus und weiteren Strukturen in einem Block [144].

Die ausgeprägte Radikalität der Therapie wurde durch eine hohe Morbidität begleitet, sodass bereits früh ein Interesse an alternativen und weniger invasiven Methoden bestand. Bereits in den 20er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts berichteten Bartlett und Callander [145] über eine Therapie zervikaler Lymphknoten mit geringerer Radikalität. Dennoch dauerte es fast 40 Jahre bis umsetzbare Techniken entwickelt wurden. So beschrieb Suárez [146] Anfang der 60er Jahre die sogenannte FND auf der Basis der faszialen Kompartimentbildung des Halses, bei der funktionell relevante Strukturen, wie der N. accessorius, die V. jugularis interna und der M. sternocleidomastoideus, bei der Halslymphknotenausräumung geschont werden. Unter dem Vorsatz einer reduzierten Morbidität fand die FND viele Anhänger. Vor allem Bocca et al. und Gavilán et al. propagierten in ihren Veröffentlichungen Suárez' Technik als weniger aggressiv und dennoch therapeutisch gleichwertig [147]. Der Begriff funktionell führte allerdings auch zur Missverständnissen. So warfen Kritiker der Technik der FND eine nicht ausreichende Aggressivität gegen die lymphogene Metastasierung vor [140]. Um dieser negierenden Einstellung entgegenzuwirken und eine ausreichende Radikalität hervorzuheben, prägte sich schließlich der Begriff der modifiziert radikalen Neck dissection (MRND) [140].

Die grundlegenden Untersuchungen von Lindberg [148] Anfang der 70er Jahre reformierte die Einteilung des lymphonodulären Systems, die bis zu diesem Zeitpunkt eine überwiegend anatomisch korrelierte Gruppierung der Halslymphknoten vornahm. Seine postulierte Klassifizierung der zervikofazialen Lymphknoten beruhte auf pathophysiologischen Mechanismen, einer Einteilung des lymphonodulären Systems anhand der bevorzugten Metastasierungswege in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors. Dieser Erkenntnisgewinn führte zur Beschreibung und Etablierung der Technik der selektiven Neck dissection (SND), bei der nur noch die Lymphknotengruppen entfernt werden, bei denen das Auftreten von Metastasen am wahrscheinlichsten ist [140].

2.4.2.2.3 Klassifikation der Neck dissection

Die Terminologie und die topographische Zuordnung der Halslymphknoten unterlagen seit Beginn des 20. Jahrhunderts stetigen Veränderungen. Wie bereits beschrieben, entstanden mit wachsendem Anspruch an eine ausreichende Radikalität bei größtmöglicher Erhaltung der Organfunktion und Lebensqualität chirurgische Modifikationen der ND, die mit neuen Bezeichnungen einhergingen. Es entstand eine zum Teil unübersichtliche Vielzahl neuer Termini, die international teils auch regional unterschiedliche Anwendung fand. Mit dem Ziel

einer Vereinheitlichung der Definitionen der verschiedenen Formen der ND und der angestrebten Prämisse einer erleichterten intraoperativen Levelzuordnung, wurde im Jahre 2008 bereits zum dritten Mal nach 1991 und 2000 ein Konsenspapier von der American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery vorgestellt [133-135, 149]. Nicht nur führte sie zu einer vereinfachten Terminologie, wie zuletzt bei der etablierten selektiven ND, vor allem dem Aspekt einer Vergleichbarkeit konnte mit der neuen Klassifizierung Rechnung getragen werden.

Tabelle 7 gibt die Klassifikation und Terminologie der ND nach Robbins wieder [133, 134, 150, 151].

2.4.2.2.4 Bewertung der Neck dissection

In einer im Jahr 2015 veröffentlichten prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie von D’Cruz et al. [152] wurde der Einsatz der elektiven, d.h. prophylaktischen, mit der einer therapeutischen ND im frühen Tumorstadium verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben durch eine prophylaktische ND verbessert werden konnte. So betrug die 3-JÜR bei der elektiven ND 80% im Vergleich zu 67,5%, die bei der therapeutischen Lymphknotenausräumung erzielt werden konnte. Ähnlich aussagekräftig waren die Werte für das rezidivfreie Überleben mit Werten von 69,5% zu 45,9%. Diese Daten wurden in unabhängigen retrospektiven Analysen bestätigt [153, 154].

Tabelle 7: Klassifikation und Terminologie der Neck dissection [133, 134, 150, 151].

Terminus	Resektionsausmaß	Klassifikation 1991	Klassifikation 2008
Radikale ND (RND)	Vollständige Entfernung der Lymphknoten der Level I-V und Resektion aller drei nicht lymphatischen Strukturen: M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna, N. accessorius		
Erweiterte radikale ND (ERND)	Vollständige Entfernung der Lymphknoten der Level I-V und Resektion des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna und des N. accessorius sowie einer oder mehrerer zusätzlicher Lymphknotengruppen und/oder nicht lymphatischer Strukturen		
Modifizierte radikale ND (MDRN)	Vollständige Entfernung der Lymphknoten der Level I-V; jedoch Erhalt einer oder mehrerer nicht lymphatischer Strukturen	MRND Typ I MRND Typ II MRND Typ III	MRND mit Erhalt des N. accessorius MRND mit Erhalt des N. accessorius und der V. jugularis interna MRND mit Erhalt des N. accessorius, der V. jugularis interna und des M. sternocleidomastoideus
Selektive ND (SND)	Resektion der hauptsächlich drainierenden Lymphknotenlevel; Mindestens eine der bei einer RDN oder MRND resezierten Lymphknotengruppen bleibt erhalten	supraomohyoidal ND laterale ND anterolaterale ND posterolaterale ND anteriore ND	SND Level (I, II, III), (I, IIa, III), (Ib, II, III), (IIa, III) SND Level (II, III, IV), (IIa, III, IV), (II, III, IV, V) SND Level I-IV SND Level (II-V), (II, III, Va) SND Level VI

2.4.2.2.5 Suche nach weiteren prognoserelevante Therapieparametern

Mehrere Studien haben kürzlich auf einen Zusammenhang zwischen der Lymphknotendichte (LND), die als Verhältnis zwischen befallenen und der Gesamtzahl entnommener Lymphknoten definiert ist und dem Überleben von Patienten mit oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen hingewiesen [6-18]. Aber auch das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs konnte durch dieses Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten

geschätzt werden. Literaturabhängig wurden Grenzwerte für die LND zwischen 0,02-0,30 angegeben, die sich allerdings zum Teil auf unterschiedliche Tumorentitäten beziehen (s.a. 6.3.3 Lymphknotenverhältnis).

Eines der Ziele der vorliegenden Untersuchung war es, den prognostischen Wert der oben erwähnten Lymphknotendichte, allerdings mit differenzierterer Definition des Begriffes, bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Mundes und des Oropharynx zu evaluieren (s.u. Fragestellung). Zusätzlich sollte die einfache Gesamtzahl an entnommenen Lymphknoten als Prognosefaktor geprüft werden und somit gleichzeitig als Qualitätskriterium der Durchführung der ND.

Ein gänzlich anderer Ansatz sollte mit der Betrachtung eines neuen, nach meinem Wissensstand erstmalig erwähnten Prognoseparameter- Kandidaten, der „Lymphknotenleveldichte“, verfolgt werden. Nach der Definition der Dichte wurde neben der Anzahl an entfernten Lymphknoten, eine volumenbezogene Komponente, im konkreten Fall die Anzahl einbezogener Level, ins Verhältnis gesetzt. Hintergrund war die Annahme, dass dadurch eine zuverlässige Aussage über das Ausmaß der chirurgischen Resektion getroffen werden kann.

2.4.2.2.6 Qualitätskriterien der Tumorthherapie und der Neck dissection

Vollständigkeit der Resektion mit ausreichend großem Abstand zu den Tumorrändern, ausreichende Radikalität, Rezidivfreiheit, Langzeitüberleben und verbleibende Lebensqualität bilden das derzeitige Portfolio onkologischer Qualitätskriterien bei der Behandlung von Tumorpatienten.

Während sich die Radikalität und die die spätere Lebensqualität beeinflussende iatrogene Morbidität vorwiegend auf das intraoperative Vorgehen beziehen und somit direkt zu beeinflussende Größen darstellen, bilden die übrigen oben genannten Parameter eher die mittel- und langfristigen Folgen der hier betrachteten Qualität der durchgeführten therapeutischen Intervention. Aus diesem Grund stellt insbesondere der Baustein der operativen Vollständigkeit, d.h. die ausreichende Radikalität die Stellschraube dar, welche eine Verbesserung des prognostischen Überlebens bewirken kann. Kriterien wie ein möglichst unversehrtes Tumorsektat, ein ausreichend dreidimensionierter Sicherheitsabstand und eine der Tumorgroße, -art und -lokalisierung entsprechende Lymphknotenexzision werden dabei als günstige Faktoren gesehen.

Trotz dieser Definitionen bleiben insbesondere im Hinblick auf eine adäquate Lymphknotenausräumung große Ermessensspielräume. Es existieren zwar Empfehlung über die

stadienabhängige Ausräumung des Lymphabflussgebiets, aber das Ausmaß und die Radikalität einer durchgeführten ND liegen nahezu ausschließlich im Ermessen des Operateurs.

Objektive Bewertungsmaßstäbe für die Qualität einer ausgeführten Lymphknotenausräumung konnten nach gründlicher Studie der vorhandenen Literatur nicht gefunden werden. Ebenso fehlt es an objektiven Richtwerten, die eine Orientierung erlauben, ob alle in einem ND- Level vorkommenden Lymphknoten vollständig entfernt wurden. Um einen wichtigen Schritt in diese Richtung zu gehen, ist es ein Anliegen dieser Arbeit, Parameter zu suchen und ihre Eignung zu überprüfen, um somit die Qualität der durchgeführten ND bewerten zu können. Somit könnten weitere Kandidaten gefunden werden, die sich später zu anerkannten Prognosefaktoren entwickeln könnten, um langfristig die Qualität der medizinischen Versorgung zu verbessern.

3 Fragestellung

Mit dem Ziel, die Durchführung und die Bewertung der ND bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx zu verbessern, wurden in dieser retrospektiven Studie die Überlebensraten von Patienten mit der histopathologischen Bewertung und Klassifikation von Tumorresektaten und den zugehörigen uni- bzw. bilateralen ND-Präparaten korreliert.

Hierbei wurde bewusst von der z.T. gebräuchlichen Terminologie der Lymphknotendichte (LND), definiert als Verhältnis entnommener befallener Lymphknoten zur Gesamtanzahl aller entnommener Lymphknoten, abgewichen, da sie angelehnt an die allgemeine Definition der Dichte, irreführend ist. Für diesen Parameter wurde der treffendere Begriff Lymphknotenverhältnis (engl.: lymph node ratio, LNR) verwendet. Der Begriff Lymphknotendichte wurde nicht genutzt.

Statt dessen wird in dieser Studie die Anzahl aller entnommener Lymphknoten auf das operierte Volumen an ND- Level bezogen und durch den genaueren Begriff der Lymphknotenleveldichte erfasst.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

Welchen Einfluss üben bestimmte, die Operation definierende Parameter auf das Überleben aus?

Stellt

3.1 die Anzahl aller entnommener Lymphknoten (LK)

= **lymph node number (LN)**,

3.2 das Verhältnis entnommener befallener LK zur Anzahl aller entnommener LK

= **lymph node ratio (LNR)**,

3.3 das Verhältnis aller entnommener LK zur Anzahl ausgeräumter ND- Level

= **lymph node level density (LNLD)**

einen prognostischen Faktor dar?

3.4 Ergeben sich Unterschiede bei der getrennten Betrachtung von pN0- und pN+ Patienten für o.g. Parameter?

4 Methode

In der klinisch retrospektiven Untersuchung wurden Patientendaten anonymisiert ausgewertet, die zuvor im Tumorzentrum Potsdam e.V. registriert wurden. Dieses ist Bestandteil des Tumorzentrums Land Brandenburg e.V., welcher mit 5 weiteren Standorten ein flächendeckendes klinisches Krebsregister für das Bundesland Brandenburg führt und die Daten von Tumorpatienten von der Diagnose über die Therapie und Nachsorge bis zum Tod dokumentieren. Der Einzugsbereich des Tumorzentrums Potsdam e.V. (s. *Abbildung 2*) umfasst eine Region von etwa 800.000 Einwohnern mit 11 Krankenhäusern [155].

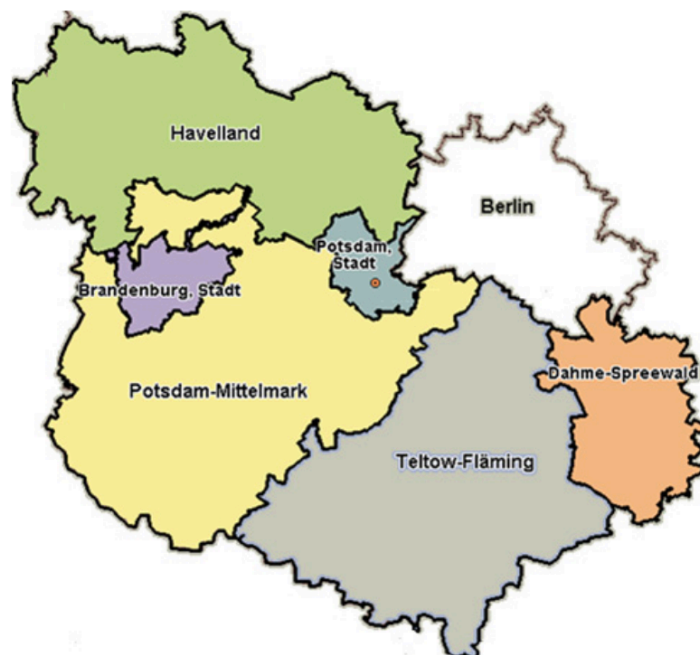


Abbildung 2: Einzugsgebiet des Tumorzentrums Potsdam e.V. [155].

Mittels einer Datenabfrage des Tumorregisters wurde ein umfassender Rohdatensatz für die folgende Bearbeitung generiert. Der uns zur Verfügung gestellte Rohdatensatz erfasste nicht nur die für uns relevanten Daten von OSCC (engl.: oral squamous cell carcinoma), sondern beinhaltete zu einem großen Teil auch Daten anderer Tumorentitäten und Lokalisationen. In einem ersten Schritt wurden diese Daten herausgefiltert und in einer neuen Tabelle zusammengefasst. Tabellarisch registriert wurden lediglich die Hauptgruppen mit den Diagnosecodes (ICD) C01-C06 und C09-C10. Die in *Tabelle 8* aufgeführten Subklassifikationen zur anschaulichen Ergänzung einbezogener anatomischer Gegebenheiten, wurden allerdings innerhalb der Datenerfassung, im Gegensatz zu den Hauptkategorien, nicht mit berücksichtigt.

Tabelle 8: Bösartige Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ICD-10-WHO Version 2016 [156].

Code	Beschreibung	Subklassifikation
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes Inkl.: Dorsalfläche der Zungenbasis, Fixierter Zungenteil o. n. A., Hinteres Drittel der Zunge	
C02	Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge	C02.0 Zungenrücken: Vordere zwei Drittel der Zunge (Dorsalfläche) Exkl.: Dorsalfläche der Zungenbasis (C01) C02.1 Zungenrand: Zungenspitze C02.2 Zungenunterfläche: Frenulum linguae, Vordere zwei Drittel der Zunge (Ventralfläche) C02.3 Vordere zwei Drittel der Zunge (Bereich nicht näher bezeichnet): Beweglicher Zungenteil o. n. A., Mittleres Drittel der Zunge o. n. A. C02.4 Zungentonsille: Exkl.: Tonsille o. n. A. (C09.9) C02.8 Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend: Bösartige Neubildung der Zunge, deren Ursprungsort nicht unter den Kategorien C01-C02.4 klassifiziert werden kann C02.9 Zunge, nicht näher bezeichnet
C03	Bösartige Neubildung des Zahnfleisches Inkl.: Alveolar- (Kamm-) Mukosa, Gingiva Exkl.: Bösartige odontogene Neubildungen (C41.0-C41.1)	C03.0 Oberkieferzahnfleisch C03.1 Unterkieferzahnfleisch C03.0 Zahnfleisch, nicht näher bezeichnet
C04	Bösartige Neubildung des Mundbodens	C04.0 Vorderer Teil des Mundbodens: von vorn bis zum Prämolareckzahn-Übergang C04.1 Seitlicher Teil des Mundbodens C04.8 Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend C04.9 Mundboden, nicht näher bezeichnet

C05	Bösartige Neubildung des Gaumens	<p>C05.0 Harter Gaumen</p> <p>C05.1 Weicher Gaumen Exkl.: Nasopharyngeale Fläche des weichen Gaumens (C11.3)</p> <p>C05.2 Uvula</p> <p>C05.8 Gaumen, mehrere Teilbereiche überlappend</p> <p>C05.9 Gaumen, nicht näher bezeichnet</p>
C06	Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes	<p>C06.0 Wangenschleimhaut: Mundschleimhaut o. n. A., innere Wange</p> <p>C06.1 Vestibulum oris: Lippenumschlagsfalte (oben) (unten), Wangenumschlagsfalte (oben) (unten)</p> <p>C06.2 Retromolarregion</p> <p>C06.8 Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend</p> <p>C06.9 Mund, nicht näher bezeichnet: Kleine Speicheldrüse, nicht näher bezeichnete Lokalisation, Mundhöhle o. n. A.</p>
C09	Bösartige Neubildung der Tonsille Exkl.: Rachentonsille (C11.1), Zungentonsille (C02.4)	<p>C09.0 Fossa tonsillaris</p> <p>C09.1 Gaumenbogen (vorderer) (hinterer)</p> <p>C09.8 Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend</p> <p>C09.9 Tonsille, nicht näher bezeichnet: Tonsille, Gaumentonsille, Schlundtonsille, o. n. A.</p>
C10	Bösartige Neubildung des Oropharynx Exkl.: Tonsille (C09.-)	<p>C10.0 Vallecula epiglottica</p> <p>C10.1 Vorderfläche der Epiglottis: Epiglottis, freier Rand [Margo], Plica(e) glossoepiglottica(e) Exkl.: Epiglottis (suprahyoidaler Anteil) o. n. A. (C32.1)</p> <p>C10.2 Seitenwand des Oropharynx</p> <p>C10.3 Hinterwand des Oropharynx</p> <p>C10.4 Kiemengang</p> <p>C10.8 Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend: Übergangsregion des Oropharynx</p> <p>C10.9 Oropharynx, nicht näher bezeichnet</p>

Das Tumorzentrum erfasste die Daten je operativem Eingriff, sodass für jeden Patienten mitunter multiple Eingaben vorlagen. Um eine patientenbezogene Auswertung durchführen zu können, war es notwendig, verschiedene Datensätze ein und desselben Patienten zu einem patientenspezifischen kompletten Datensatz zusammenzuführen.

Diese anonymisierten Daten dienten als erste Grundlage einen Patientenpool zu generieren, welcher im weiteren Verlauf durch Ergänzung, im Tumorzentrum Potsdam e.V. nicht erfasster Daten, erweitert wurde. Notwendig war eine eindeutige Spezifizierung jedes Patienten, die über dokumentierte Histologie-Nummern bzw. durch einen separaten Datensatz aus dem Bestand des Tumorzentrums realisiert werden konnte. Sie ermöglichte es am Institut für Pathologie des Klinikum Ernst-von-Bergmann in Potsdam, den Datensatz um fehlende Angaben und für die Fragestellung relevante Informationen zu ergänzen. Gleichzeitig wurden gegebene Daten verifiziert. Quellen für die Datenergänzung waren histopathologische Befunde sowie Operationsprotokolle.

Zur Sicherung der Anonymität der Patienten wurden Datensätze zu keinem Zeitpunkt zusammengefügt. Sie wurden vollständig getrennt voneinander bearbeitet, was den Schutz der Patientenidentität garantierte.

4.1 Patienten

Untersucht wurden Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 1993 bis Dezember 2013 ein Plattenepithelkarzinom der in Tabelle 8 aufgelisteten Lokalisationen diagnostiziert wurde und die ihre Therapie am Klinikum Ernst-von-Bergmann in Potsdam erhalten hatten. Bei allen Patienten wurde eine chirurgische Tumoresektion mit simultaner oder nachgeschalteter ND durchgeführt. Dabei wurden sowohl uni- als auch bilaterale Lymphadenektomien berücksichtigt. Patientenstatus, Tumorstatus und Behandlungsverläufe waren in den vorhandenen Datensätzen dokumentiert (s.u. 4.2 Datenerfassung). Die so vorliegenden Daten wurden um die klinischen und pathohistologischen Auswertungen wie Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung, Tumorresiduen, Lymph- bzw. Gefäßinvasion ergänzt.

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- histopathologisch gesichertes Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle oder des Oropharynx
- operative Tumoresektion einschließlich ein- bzw. beidseitiger Lymphadenektomie

- bei dem diagnostizierten Tumor handelt es sich um die erstdiagnostizierte maligne Tumorerkrankung
- Pat. mit/ohne Chemotherapie
- Pat. mit/ohne adjuvanter oder neoadjuvanter Strahlentherapie

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit einem gesicherten Zweit- bzw. Dritttumor
- Patienten, ohne eindeutige Identifizierung bzw. Differenzierung zwischen Neuerkrankung, Rezidiv und Zweit- bzw. Dritttumor
- Patienten ohne Angaben zur entfernten Anzahl an Lymphknoten
- Patienten, bei denen keine Daten aus der Nachsorge vorlagen bzw. die keine Nachsorgetermine wahrgenommen haben (Anzahl der Nachsorgetermine = 0, bzw. Datum des Therapieendes stimmt mit dem Datum der letzten Information des Patienten überein)

4.2 Datenerfassung

Grundlage für die Datenerfassung bildeten in erster Linie die, bereits oben erwähnten, vom Tumorzentrum zur Verfügung gestellten Dokumentationstabellen. Mittels softwareunterstützter Filterfunktion wurde dieser Datensatz nach entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien bereinigt. Die entstandenen Datensätze wurden anschließend mit klinischen Daten der jeweiligen Patienten ergänzt und erweitert.

Für meine Untersuchung entscheidend war die Ergänzung des Datensatzes um die Anzahl entnommener und befallender zervikaler Lymphknoten je Patient und die Anzahl ausgeräumter Level im Zuge der ein- bzw. beidseitigen ND.

Die Berechnung der Überlebenszeiten eines Patienten erfolgte auf Grundlage festgelegter Ereignisse. Den Beginn bildete bei allen Berechnungen das Diagnosedatum. Der Endpunkt war je nach Überlebensart definiert. So war für das Gesamtüberleben (over all survival, OS) der Endpunkt der Todeszeitpunkt oder das Datum der zuletzt erhaltenen Information zum Patienten bzw. die letzte Statusangabe bzw. der letzte Nachsorgetermin des Patienten (letzter Kontakt). Für das krankheitsspezifische Überleben (disease specific survival, DSS) war der Endpunkt das Ereignis „Tumortod“ d.h. Patienten, die nicht primär und auch sekundär an den Folgen der Tumorerkrankung gestorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Das lokoregionäre rezidivfreie Überleben (locoregional recurrence free survival, LR-RFS) hatte als Endpunkt das Entwickeln eines lokalen (Primarius) bzw. regionären (zervikale Lymphknotenmetastase)

Rezidivs. Gleiches erfolgte beim metastasenfrem Überleben (metastasis free survival, MFS) mit dem Endpunkt der Detektion der ersten Fernmetastase. Grundlage für die Berechnung der Nachsorge war das Datum der ersten Operation bis zum Nachsorgetermin bzw. Rezidiv bzw. Tod.

Angaben über die Nachsorge, Entwicklung von Rezidiven und/oder Metastasen und zum möglichen Ableben eines Patienten wurden am Ende der vollständigen Datenerhebung nochmalig für jene Patienten überprüft, die nach der Datenlage noch am Leben waren. Dadurch war es möglich, die Angaben von mehr als der Hälfte der beobachteten Patienten zu aktualisieren und in den Finaldatensatz zu übertragen.

4.3 Parameter der Durchführung der Neck dissection, vorbereitende Berechnungen

Die *Lymphknotenanzahl* (*lymph node number, LN*) bezeichnet die Gesamtanzahl entnommener zervikaler Lymphknoten. Es wurden folgende Gruppen gebildet: 1-20, 21-40, 41-60, 61-80, 81+.

Das *Lymphknotenverhältnis* (*lymph node ratio, LNR*) berechnet sich aus der Anzahl entnommener befallender Lymphknoten dividiert durch die Anzahl aller entnommener Lymphknoten. Die Berechnung eines „cut-off“ für LNR erfolgte auf Grundlage der zeitabhängigen Grenzwertoptimierungskurve (engl.: receiver operating characteristic curve (ROC-curve)). Darauf basierend zeigte sich ein sinnvoller Grenzwert von 0,045 (AUC=0,63; 95%-Konfidenzintervall [CI]=0,57-0,69) (Abbildung 3). Es erfolgte die Einteilung in 3 Gruppen: LNR=0, LNR≤0,045 (pN0 ausgeschlossen), LNR>0,045.

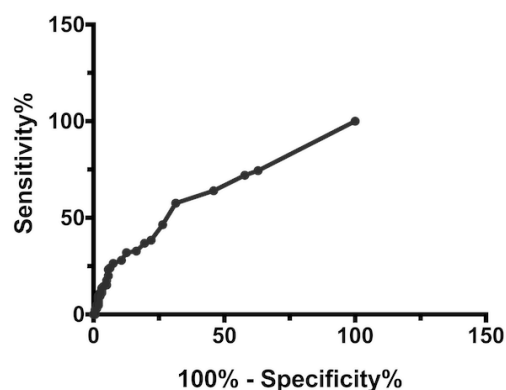


Abbildung 3: ROC zur Vorhersage des Gesamtüberlebens (AUC=0,63); cut-off bei 0,045.

Einen anderen Ansatz verfolgte die *Lymphknotenleveldichte* (*lymph node level density, LNL*). Basierend auf der Definition der Dichte wurde hier die topographische Region des Levels als

Bezugsgröße betrachtet. Eine Berücksichtigung der Sublevel fand nicht statt. Die Berechnung der LNLD erfolgte aus der Division der Gesamtanzahl aller entnommenen Lymphknoten und der Anzahl der Level die im Zuge der ND ausgeräumt wurden. Da es sich bei Level VI um ein gemeinsames Level von linker und rechter Halsseite handelt und Level VII bei keinem Eingriff eingeschlossen war, ist die maximale Anzahl der Level, die bei einer beidseitigen ND berücksichtigt werden kann, 11. Bei einer einseitigen ND können maximal 6 Level ausgeräumt werden.

Es fanden zwei Herangehensweisen Anwendung: Bei der ersten wurden 5 Gruppen gebildet: 1-5, 6-10, 11-15, 15+ Lymphknoten pro Level (group based, gLNLD). Die zweite Herangehensweise erfolgte auf Grundlage einer „cut-off“-Bestimmung synchron zu der der LNR (cut off based, cLNLD). Auch hier wurde mittels der zeitabhängigen Grenzwertoptimierungskurve ein „cut-off“ ermittelt. Die Berechnung zeigte einen sinnvollen Grenzwert von 6 (AUC=0,63; 95%-Konfidenzintervall [CI]=0,55-0,70) (Abbildung 4). Daraus ergab sich eine Einteilung in 2 Gruppen: LNLD \leq 6 und LNLD >6.

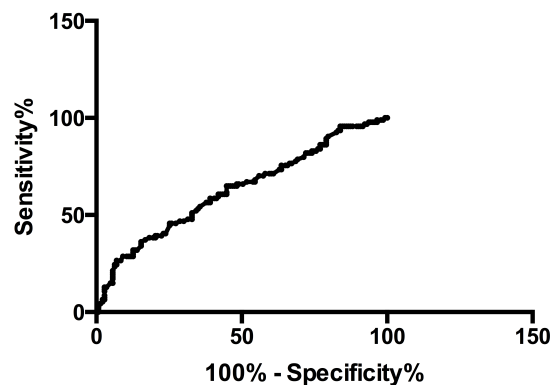


Abbildung 4: ROC zur Vorhersage des Gesamtüberlebens (AUC=0,63); cut-off bei 6.

Alle 3 Parameter wurden in Bezug auf das Gesamtüberleben (over all survival, OS), das krankheitsspezifische Überleben (disease specific survival, DSS) und das lokoregionäre rezidiv- und metastasenfreie Überleben (locoregional recurrence free survival, LR-RFS und metastasis free survival, MFS) hin überprüft. Für LN und LNLD fand zusätzliche eine Differenzierung im Bezug auf die regionäre Lymphknotenmetastasierung statt (pN0 bzw. pN+).

4.4 Statistik

Die vollständige statistische Analyse wurde mit dem Programmsystem SPSS (Version 16.0; SPSS, Chicago, Illinois, USA) realisiert. Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten

(Gesamtüberleben (OS), krankheitsspezifische Überleben (DSS), lokoregionäres rezidiv- und metastasenfreie Überleben (LR-RFS und MFS)) erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode. Auf Grundlage des Log-rank-Tests wurden bei der univariaten Analyse mögliche Zusammenhänge zwischen individuellen klinischen Parametern (pT-, pN-, G- Status und UICC-Stadium und die von uns untersuchten LN, LNR und LNLD) und Überleben eruiert. Im Rahmen einer multivariaten Analyse erfolgte anschließend der Vergleich von potentiell prognostischen Faktoren, die bei der univariaten Analyse identifiziert wurden. Diese Auswertung wurde mittels der Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Alle Berechnungen erfolgten zweiseitig und wurden bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

4.5 Elektronische Datenverarbeitung

Die reine Datenerfassung und Datenverarbeitung erfolgte mit Microsoft Office Excel® for MAC 2011. Diese Daten wurde anschließend zur statistischen Auswertung in das Programm SPSS (Version 16.0; SPSS, Chicago, Illinois, USA) übertragen und schließlich statistisch verarbeitet. Zur Erstellung des Textes wurde Microsoft Office Word® for Mac, zur Literaturverwaltung wurde die Software EndNote X7 benutzt.

4.6 Literaturrecherche

Zur Daten- und Literaturrecherche wurden die medizinischen Datenbanken PubMed und MedPilot genutzt. Bücher und Dissertationen wurden von der medizinischen Bibliothek der Charité- Universitätsmedizin Berlin an den Standorten Campus Virchow-Klinikum, Campus Charité Mitte und dem Institut für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde bezogen.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten, deskriptive Statistik

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien entstand ein Datensatz mit 284 Patienten. Von diesen waren 216 (76%) Männer und 68 (24%) Frauen im Alter zwischen 25-83 Jahren. Das statistische Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren. Die demographischen und klinischen Daten der Patienten sind in *Tabelle 9* dargestellt. Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle Patienten lag bei 50,8 Monaten (Spannweite: 1-203 Monaten). Das mediane Überleben betrug 58,3 Monate (Spannweite: 8-166 Monaten). OS, DSS, RFS und MFS für die gesamte Untersuchungsgruppe ergab Werte von 55,9%, 68,7%, 73,9% und 86,6%. Die Berechnung der Lymphknotenleveldichte erfolgte auf Grundlage von 237 Patienten, da nur bei diesen Angaben über die Anzahl von resektierten ND - Level vorlagen.

Tabelle 9: Demographische und klinische Daten der Patienten n=284.

Baseline characteristics	No. of patients (%)
Age, years	
Median	57
Range	25-83
Sex	
Male	216 (76)
Female	68 (24)
Site of primary tumor	
Floor of the mouth	43 (15)
Tongue	92 (32.4)
Tonsil	87 (30.6)
Oropharynx (undefined)	38 (13.4)
Others	24 (8.6)
Histology	
Well	10 (3.5)
Moderate	143 (50.3)
Poor	131 (46.2)
pT Classification	
pT1	90 (31.7)
pT2	136 (47.9)
pT3	43 (15.1)
pT4	15 (5.3)

pN Classification	
pN0	91 (32)
pN1	49 (17.3)
pN2	138 (48.7)
pN3	6 (2)
UICC Stage	
I	37 (13)
II	48 (16.9)
III	52 (18.3)
IV	131 (46.1)
Not defined	16 (5.7)
Primary treatment	
Surgery only	32 (11.3)
Surgery followed by radiotherapy	106 (37.3)
Surgery followed by chemotherapy & radiotherapy	146 (51.4)
Lymph node ratio	
=0	91 (32)
≤0.045	93 (32.7)
>0.045	100 (35.3)
Total number of lymph node dissection	
1-20	40 (14.1)
21-40	83 (29.2)
41-60	87 (30.6)
61-80	34 (12)
81+	40 (14.1)
Lymph node level density*	
1-5	35 (14.8)
6-10	124 (52.3)
11-15	61 (25.7)
15+	17 (7.2)
Lymph node level density*	
≤6	54 (22.8)
>6	183 (77.2)
Recurrence	
Yes	100 (35.2)
No	184 (64.8)

*Die Berechnung der Lymphknotenleveldichte erfolgte auf Grundlage von n=237.

Bei der folgenden Darstellung der Ergebnisse wurden lediglich die Abbildungen und Tabellen angeführt, welche signifikante Unterschiede zwischen den jeweils verglichenen Gruppen ergaben. Auf die Darstellung der übrigen Ergebnisse ohne signifikante Unterschiede wurde verzichtet.

5.2 Lymphknotenanzahl (LN)

Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) betrug für LN1-20, LN21-40, LN41-60, LN61-80 und LN81+ jeweils 27,5%, 55,4%, 60,9%, 58,8% und 72,5%. Das krankheitsspezifische Überleben (DSS) ergab Werte für LN1-20 von 80%, LN21-40 von 87,9%, LN41-60 von 88,5%, LN61-80 von 82,4% und LN81+ von 95,0%. Das lokoregionäre rezidivfreie Überleben (LR-RFS) für LN1-20, LN21-40, LN41-60, LN61-80 und LN81+ betrug 62,5%, 71,1%, 77,3%, 70,6% und 87,2%. Für das metastasenfreie Überleben wurden folgende Werte ermittelt: LN1-20 82,5%, LN21-40 92,8%, LN41-60 83,9%, LN61-80 73,5% und LN81+ 92,5%. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gesamtanzahl an entfernten Lymphknoten sind in *Abbildung 5* dargestellt. So zeigte die Gruppe LN61-80 das schlechteste und LN21-40 bzw. LN81+ das beste MFS ($p=0,04$). Die anderen Berechnungen fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den LN-Gruppen.

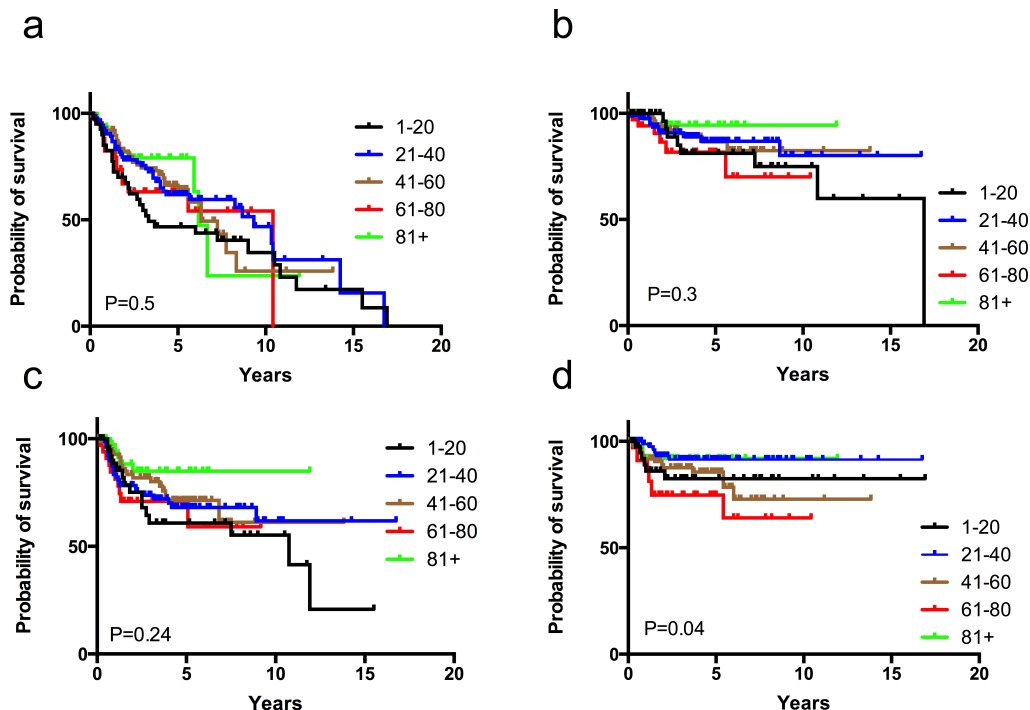


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten (LN) für OS (a), DSS (b), LR-RFS (c), MFS (d). $n=284$.

In der folgenden uni- und multivariaten Analyse wurden bekannte prognostische Parameter (T-, N-, G-Status und das UICC-Stadium) und LN auf ihre Signifikanz hin überprüft.

Die univariate Analyse des OS zeigte die pT- und pN- Klassifikation und das UICC-Stadium als statistisch signifikant für die Prognose (*Tabelle 10*). Eine fortgeschrittene Tumorgroße (pT3-4) wurden bei der multivariaten Analyse als unabhängiger prognostischer Faktor für ein verringertes Gesamtüberleben identifiziert (p=0,014).

Tabelle 10: LN-univariate und multivariate Analyse des OS. n=284.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.873	0.002	1.709	0.014	1.115-2.62
N classification pN2-3 vs. pN0-1	1.502	0.025	1.377	0.272	0.778-2.437
UICC stage III, IV vs. I, II	1.481	0.05	1.037	0.773	0.808-1.332
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.867	0.735	0.962	0.839	0.660-1.401
Total number of lymph nodes dissected (LN) 1-20; 21-40; 41-60; 61-80; 81+	0.926	0.328	0.922	0.314	0.788-1.080

In der univariaten Analyse des DSS zeigten sich die pT- und pN- Klassifikation als prognostisch signifikant (*Tabelle 11*). Eine fortgeschrittene pT- Klassifikation konnte als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes DSS identifiziert werden (p=0,015).

Tabelle 11: LN-univariate und multivariate Analyse des DSS. n=284.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	3.072	0.001	2.514	0.015	1.199-5.269
N classification pN2-3 vs. pN0-1	4.05	<0.001	1.570	0.474	0.457-5.396
UICC stage III, IV vs. I, II	2.296	0.051	1.337	0.293	0.778-2.296
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.473	0.216	0.768	0.462	0.379-1.554
Total number of lymph nodes dissected (LN) 1-20; 21-40; 41-60; 61-80; 81+	0.919	0.566	0.902	0.492	0.674-1.209

Die univariate Analyse des LR-RFS identifizierte die pT- Klassifikation als prognostisch signifikant (*Tabelle 12*). In der multivariaten Analyse konnten die fortgeschrittenen pT- Stadien als unabhängige prognostische Faktoren für ein reduziertes lokoregionäres rezidivfreies Überleben aufgezeigt werden ($p < 0,001$).

Tabelle 12: LN-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS. n=284.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.249	0.001	3.043	<0.001	1.772-5.226
N classification pN2-3 vs. pN0-1	1.448	0.160	3.154	0.001	1.617-6.149
UICC stage III, IV vs. I, II	0.927	0.475	0.627	0.001	0.418-0.818
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.799	0.343	0.595	0.042	0.361-0.982
Total number of lymph nodes dissected (LN) 1-20; 21-40; 41-60; 61-80; 81+	0.847	0.103	0.865	0.153	0.709-1.056

In der uni- und multivariater Analyse konnten eine fortgeschrittene pT- Klassifikationen ($p=0,035$) und pN- Klassifikation ($p=0,009$) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein geringeres MFS bestätigt werden (*Tabelle 13*).

Tabelle 13: LN-univariate und multivariate Analyse des MFS. n=284.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.711	0.003	1.483	0.035	1.028-2.140
N classification pN2-3 vs. pN0-1	2.470	0.001	2.097	0.009	1.204-3.653
UICC stage III, IV vs. I, II	1.865	0.001	1.174	0.445	0.778-1.771
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.178	0.571	0.797	0.446	0.444-1.430
Total number of lymph nodes dissected (LN) 1-20; 21-40; 41-60; 61-80; 81+	1.085	0.539	1.022	0.869	0.786-1.330

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die LN lediglich im Zuge der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse das MFS signifikant zu beeinflussen vermochte, ohne linearen Zusammenhang mit zunehmender LN-Zahl (*Abbildung 5d*). Ansonsten konnten in der uni- und

multivariaten Analyse die bereits anerkannten prognostischen Faktoren pT- und pN- Status als prognoserelevante Parameter bestätigt werden.

5.2.1 LN-Einfluss bezüglich pN0- bzw. pN+-Status

a) Vergleich zwischen pN0- und pN+-Patienten

Für die LN- Gruppen LN1-20, LN61-80 und LN81+ zeigten sich beim Vergleich zwischen pN0 und pN+ in der jeweiligen Kaplan-Meier-Überlebenskurve keine Signifikanzen.

Die Gruppe LN21-40 zeigte jedoch für pN0-Patienten ein besseres DSS ($p=0,04$) und besseres MFS ($p=0,02$) als die pN+-Patienten (*Abbildung 6*).

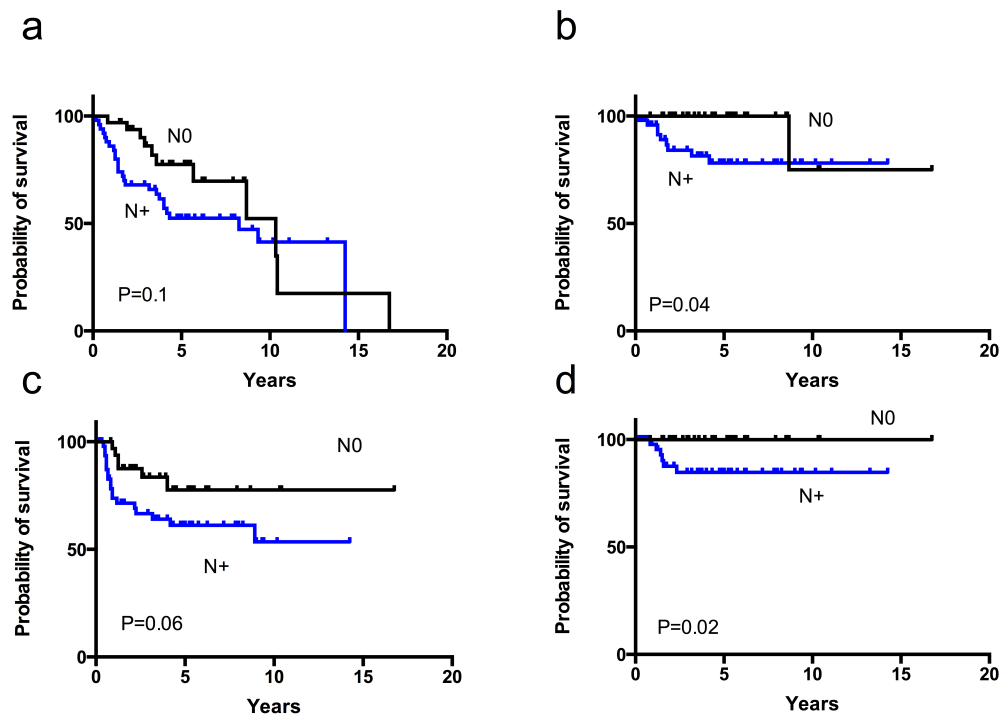


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten der Gruppe LN21-40 für OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) beim Vergleich zwischen pN0- und pN+-Patienten. $n=83$.

In der Untergruppe LN41-60 zeigten sich die pN0-Patienten mit einem besseren MFS ($p=0,009$) als die pN+-Patienten (*Abbildung 7*).

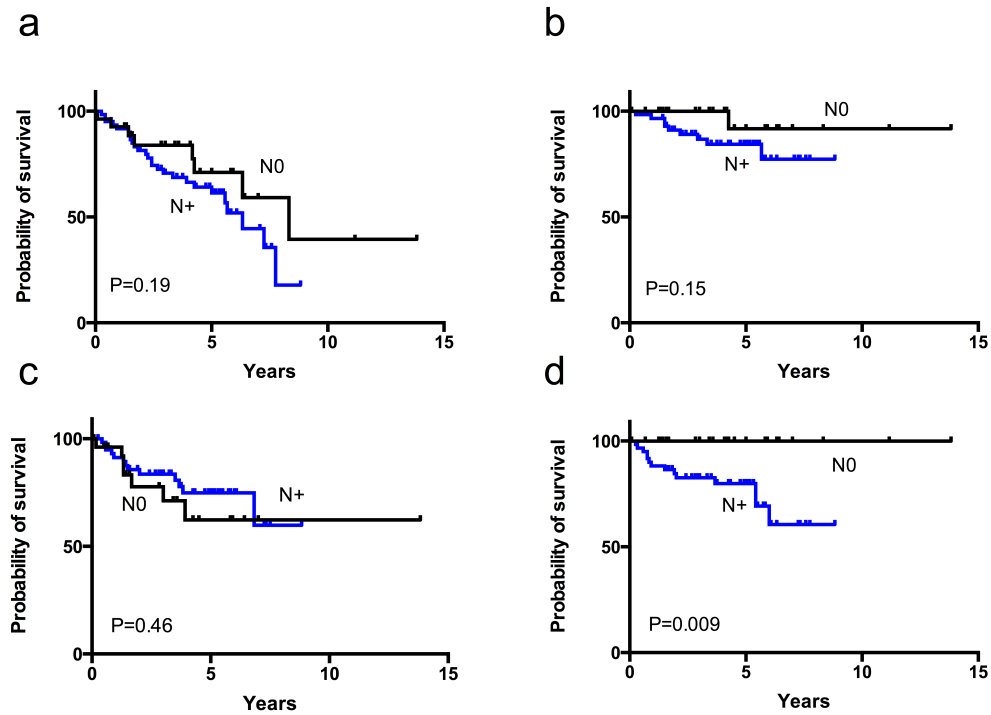


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten innerhalb der Gruppe LN41-60 für OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) beim Vergleich zwischen pN0- und pN+-Patienten. $n=87$.

b) Vergleich innerhalb der pN0- und pN+-Patienten

pN0:

Innerhalb der pN0-Gruppe zeigten LN21-40, LN41-60 und LN81+ ein besseres MFS (p=0,04) als LN1-20 und LN61-80 (Abbildung 8). LN21-40, LN41-60 und LN81+ zeigten dabei ähnliche Werte für das MFS.

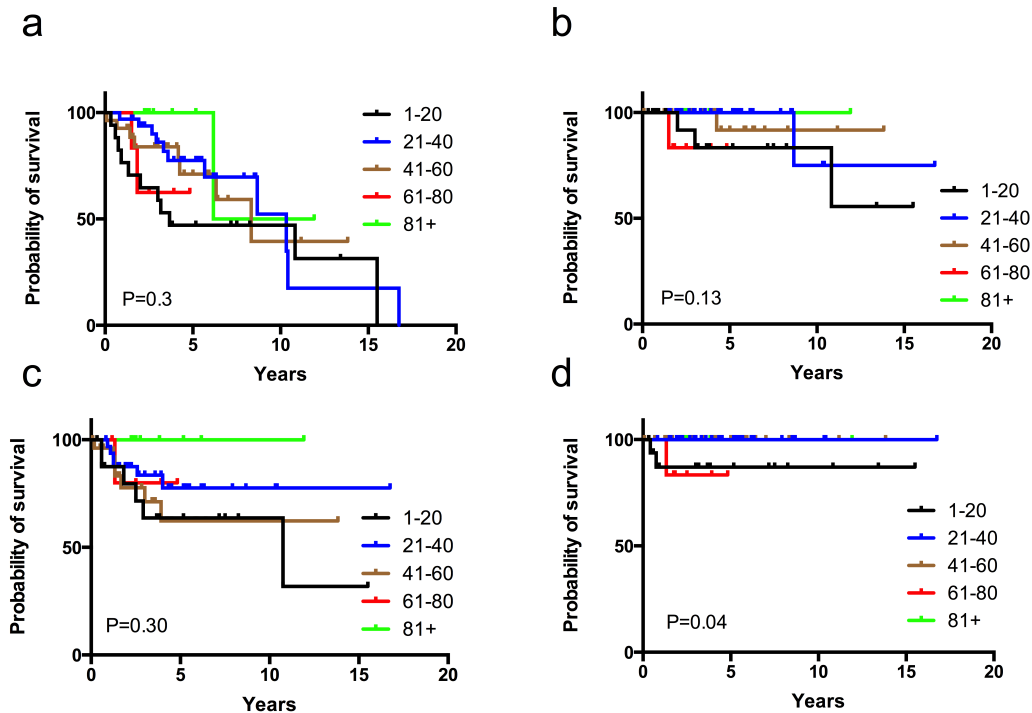


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten (LN) für OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) innerhalb der pN0-Patienten. n=91.

In der folgenden uni- und multivariaten Analyse wurden wiederum bekannte prognostische Parameter (T-, N-, G- Status und das UICC- Stadium) und LN auf ihre Signifikanz hin überprüft. Die Berechnungen bei pN0-Patienten ergaben keinerlei Signifikanzen.

pN+:

Die pN+-Patienten zeigten bezüglich ihrer Kaplan-Meier-Überlebenskurven keine signifikanten Unterschiede im Überleben der einzelnen LN-Untergruppen.

Dagegen konnte bei pN+-Patienten in der univariaten Analyse des OS lediglich die Tumorgroße (pT) als prognostisch signifikant identifiziert werden (Tabelle 14). Die multivariate Analyse bestätigte fortgeschrittene pT-Größen als unabhängigen prognostischen Faktor für ein verringertes Gesamtüberleben (p=0,012).

Tabelle 14: LN-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN+-Patienten. n=193.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.873	0.005	1.802	0.012	1.14-2.851
UICC stage III, IV vs. I, II	1.198	0.221	1.111	0.478	0.83-1.487
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.029	0.892	0.945	0.797	0.615-1.452
Total number of lymph nodes dissected (LN) 1-20; 21-40; 41-60; 61-80; 81+	0.936	0.465	0.957	0.636	0.799-1.147

Die univariate Analyse bezüglich des DSS identifizierte die pT-Klassifikation als prognostisch signifikant für pN+-Patienten (*Tabelle 15*). In der multivariaten Analyse zeigten sich eine höhere T-Klassifikationen (pT3-4) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes DSS (p=0,043).

Tabelle 15: LN-univariate und multivariate Analyse des DSS bei pN+-Patienten. n=193.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.529	0.014	2.237	0.043	1.024-4.887
UICC stage III, IV vs. I, II	1.749	0.107	1.568	0.194	0.796-3.091
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.096	0.880	0.926	0.844	0.431-1.988
Total number of lymph nodes dissected (LN) 1-20; 21-40; 41-60; 61-80; 81+	0.89	0.465	0.915	0.581	0.667-1.255

Auch bei der univariaten Analyse des LR-RFS wurde die pT-Klassifikation und das UICC-Stadium als prognostisch signifikant für pN+-Patienten aufgezeigt (*Tabelle 16*). Die multivariate Analyse bestätigte beide Parameter (eine höhere pT-Klassifikation (p=0,001), ein höheres UICC Stadium (0.004) als unabhängigen prognostischen Faktor für ein reduziertes LR-RFS.

Tabelle 16: LN-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS bei pN+-Patienten. n=193.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.088	0.011	2.451	0.003	1.343-4.473
UICC stage III, IV vs. I, II	0.692	0.017	0.640	0.004	0.473-0.866
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.936	0.813	0.787	0.410	0.445-1.392
Total number of lymph nodes dissected (LN) 1-20; 21-40; 41-60; 61-80; 81+	0.850	0.176	0.867	0.239	0.684-1.099

In der uni- und multivariaten Analyse bezüglich des MFS konnten eine fortgeschrittene pT-Klassifikation (p=0,033) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes MFS bestätigt werden (*Tabelle 17*).

Tabelle 17: LN-univariate und multivariate Analyse des MFS bei pN+-Patienten. n=193.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.497	0.025	1.494	0.033	1.032-2.164
UICC stage III, IV vs. I, II	1.243	0.298	1.144	0.517	0.761-1.721
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.891	0.712	0.807	0.492	0.438-1.487
Total number of lymph nodes dissected (LN) 1-20; 21-40; 41-60; 61-80; 81+	1.017	0.903	1.035	0.804	0.790-1.356

Zusammenfassend zeigte sich, dass in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in der Gruppe LN21-40 pN0-Patienten bessere Überlebensraten (DSS und MFS) aufwiesen als die pN+-Patienten (*Abbildung 6*). In der Gruppe LN41-60 zeigten die pN0-Patienten lediglich bei der MFS-Überlebensrate bessere Werte als die pN+-Patienten (*Abbildung 7*). Innerhalb der pN0-Patienten zeigten die Gruppen LN21-40, 41-60 und LN81+ ein besseres MFS als die Gruppen LN1-20 und LN61-80 (*Abbildung 8*). Alle anderen Betrachtungen ergaben keine Signifikanzen bezüglich der LN-Gruppeneinteilung. Die LN als abhängiger oder unabhängiger relevanter prognostischer Faktor konnte somit nicht bestätigt werden. Lediglich bekannte Parameter pT- und pN-Status und das UICC-Stadium zeigten Prognoserelevanz (*Tabellen 10-17*).

5.3 Lymphknotenverhältnis (LNR)

Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) für die Gruppen LNR=0, LNR≤0,045 und LNR>0,045 betragen jeweils 64,8%, 62,4% und 42,0%. Das krankheitsspezifische Überleben (DSS) ergab Werte für LNR=0 von 71,4%, für LNR≤0,045 von 72% und LNR>0,045 von 63,0%. Für das lokoregionäre rezidivfreie Überleben (LR-RFS) wurden für LNR=0, LNR≤0,045 und LNR>0,045 die Werte 76,9%, 74,2% und 70% ermittelt. Für das metastasenfrees Überleben (MFS) waren die Werte für LNR=0, LNR≤0,045 und LNR>0,045 jeweils 96,7%, 80,6% und 81,0%. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der LNR sind in *Abbildung 9* dargestellt. Es zeigte sich, dass LNR=0 gefolgt von LNR≤0,045 ein besseres OS ($p=0,006$), besseres DSS ($p=0,007$) und besseres MFS ($p<0,001$) aufwiesen als LNR>0,045.

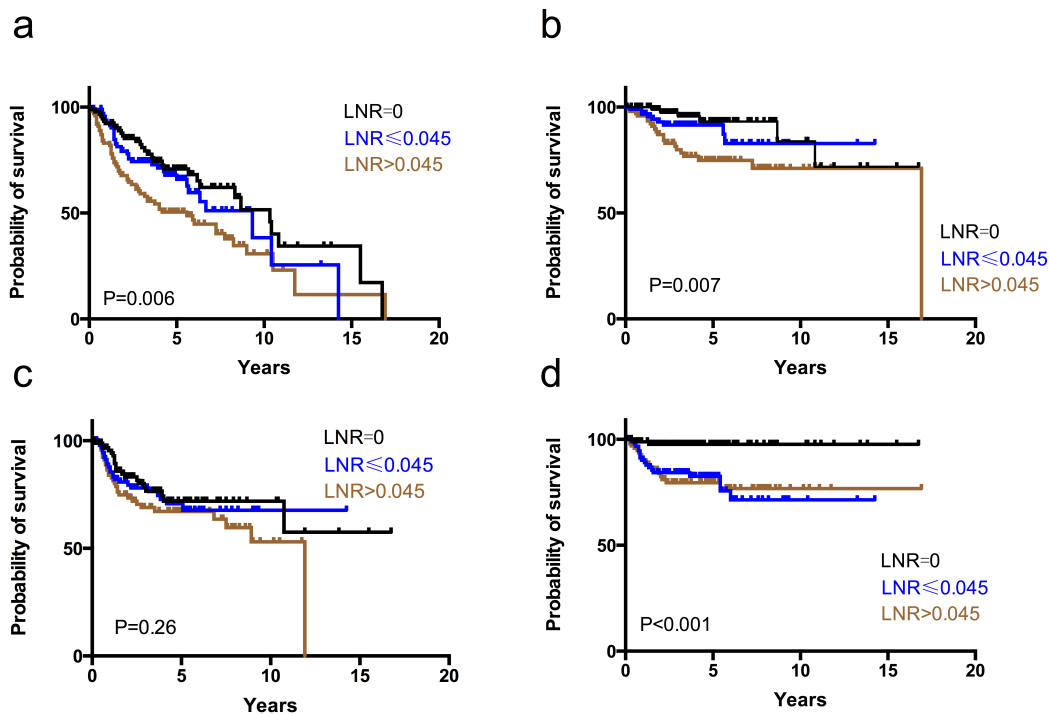


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der LNR für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). n=284.

In der univariaten Analyse bezüglich des OS wurden die pT- und pN- Klassifikation, das UICC-Stadium und die LNR als prognostisch signifikant identifiziert (*Tabelle 18*). Die multivariate Analyse bestätigt eine höhere pT- Klassifikation ($p=0,01$) und einen höheren Wert für LNR als unabhängige prognostische Faktoren für ein verringertes Gesamtüberleben.

Tabelle 18: LNR-univariate und multivariate Analyse des OS. n=284.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.873	0.002	1.741	0.01	1.144-2.648
N classification pN2-3 vs. pN0-1	1.502	0.025	0.963	0.881	0.588-1.578
UICC stage III, IV vs. I, II	1.481	0.05	0.854	0.559	0.502-1.451
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.867	0.735	0.651	0.323	0.278-1.526
Lymph node ratio (LNR) 0; ≤0.045; >0.045	1.4	0.002	1.451	0.037	1.023-2.058

Bei der univariaten Analyse des DSS zeigten sich die pT- und pN- Klassifikation und LNR als prognostisch signifikant (*Tabelle 19*). In der sich anschließenden multivariaten Analyse konnten die Variablen pT (p=0,011) und pN (p=0,038) als unabhängige prognostischen Faktoren bestätigt werden.

Tabelle 19: LNR-univariate und multivariate Analyse des DSS. n=284.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	3.072	0.001	2.51	0.011	1.238-5.091
N classification pN2-3 vs. pN0-1	4.05	<0.001	3.25	0.038	1.067-9.895
UICC stage III, IV vs. I, II	2.296	0.051	0.83	0.73	0.289-2.389
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.473	0.216	0.253	0.035	0.071-0.909
Lymph node ratio (LNR) 0; ≤0.045; >0.045	1.930	0.004	1.258	0.526	0.619-2.555

Für die LR-RFS konnte die pT- Klassifikation als statistisch signifikant für die Prognose identifiziert werden (*Tabelle 20*). Die multivariate Analyse bestätigte eine fortgeschrittene Tumorgroße (pT3-4, p=0,001) als unabhängigen prognostischen Faktor für ein verringertes LR-RFS.

Tabelle 20: LNR-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS. n=284.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.206	<0.001	2.386	0.001	1.415-4.024
N classification pN2-3 vs. pN0-1	1.308	0.246	0.974	0.938	0.505-1.88
UICC stage III, IV vs. I, II	1.015	0.951	0.493	0.038	0.253-0.960
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.732	0.545	0.678	0.466	0.238-1.929
Lymph node ratio (LNR) 0; ≤0.045; >0.045	1.261	0.105	1.545	0.060	0.981-2.432

In der uni- und multivariaten Analyse des MFS konnten eine hohe pT- Klassifikation (pT3-4, p=0,022) und eine hohe pN- Klassifikation (pN2-3, p=0,005) als unabhängige prognostische Faktoren für ein reduziertes MFS bestätigt werden (*Tabelle 21*).

Tabelle 21: LNR-univariate und multivariate Analyse des MFS. n=284.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.711	0.003	1.604	0.022	1.070-2.405
N classification pN2-3 vs. pN0-1	2.470	0.001	2.382	0.005	1.298-4.372
UICC stage III, IV vs. I, II	1.865	0.001	1.161	0.711	0.711-1.897
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.178	0.571	0.767	0.399	0.399-1.473
Lymph node ratio (LNR) 0; ≤0.045; >0.045	1.240	0.556	0.426	0.193	0.193-0.943

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die LNR als geeigneter prognostischer Faktor für das OS identifiziert werden konnte und sich im Gegensatz zum pN- Status in der multivariaten Analyse als prognoserelevant bestätigte (*Tabelle 18*). Auch hinsichtlich der Überlebenszeiten, zeigte LNR bei den Berechnungen für das OS, DSS und MFS statistisch signifikante Prognoserelevanz. Weiterhin konnten auch der pT- bzw. pN- Status als unabhängige prognostische Faktoren bestätigt werden (*Tabellen 18-21*).

5.4 Lymphknotenleveldichte (LNLD)

5.4.1 LNLD-Aufteilung nach Gruppen (gLNLDD)

Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) zeigten Werte für die Gruppen gLNLD1-5, 6-10, 11-15 und 15+ von 28,6%, 64,5%, 65,6% bzw. 76,5%. Die Ergebnisse für das krankheitsspezifische Überleben (DSS) für gLNLD1-5, 6-10, 11-15 und 15+ waren 91,4%, 89,5%, 91,8% bzw. 94,1%. Für das lokoregionäre rezidivfreie Überleben (LR-RFS) wurden folgende Werte ermittelt: gLNLD1-5 von 65,7%, 6-10 von 73,6%, 11-15 von 80,3% und 15+ von 94,1%. Für das metastasenfrees Überleben betrugen die Werte für gLNLD1-5, 6-10, 11-15 und 15+ 77,1%, 86,3%, 85,2% bzw. 94,1%. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Lymphknotenleveldichte, aufgeteilt nach Gruppen, sind in *Abbildung 10* dargestellt. Es zeigte sich, dass die Gruppe gLNLD15+ ein besseres und gLNLD1-5 ein schlechteres OS ($p=0,01$) hatten. Dagegen zeigten die Gruppen gLNLD6-10 und gLNLD11-15 ähnliche Ergebnisse. Die anderen Berechnungen zeigten keine signifikanten Unterschiede (nicht dargestellt).

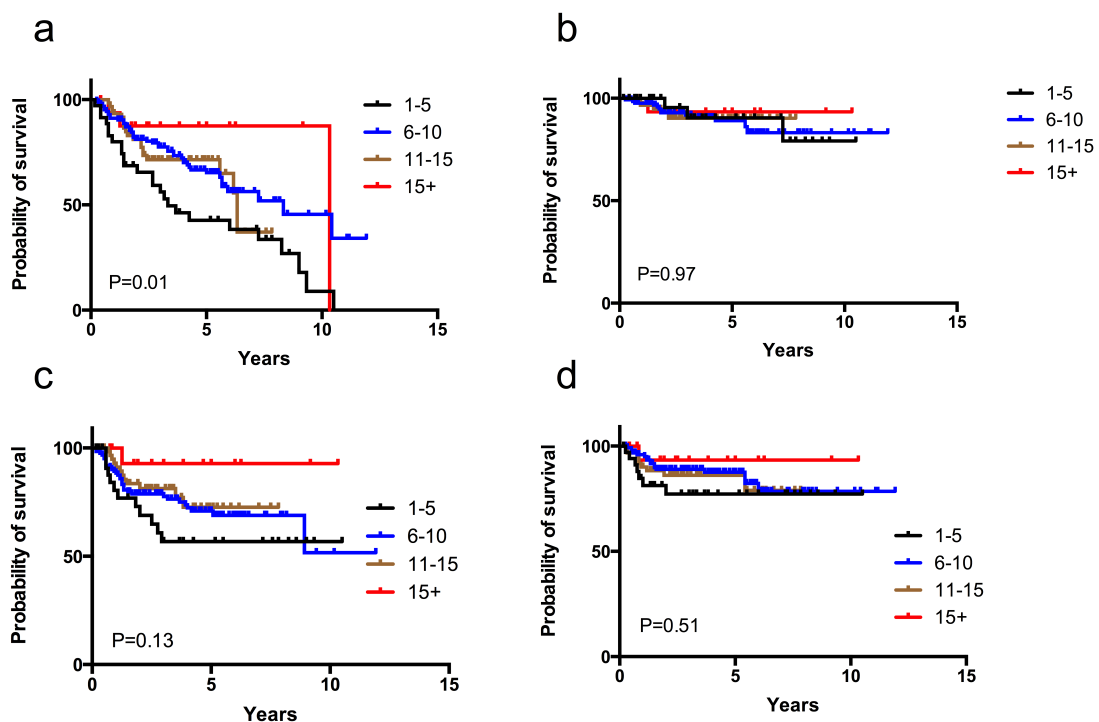


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der gLNLD für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). $n=237$.

Bei der univariaten Analyse des OS wurde die pT-Klassifikation, das UICC-Stadium und die gLNLD als statistisch signifikant für die Prognose identifiziert (*Tabelle 22*). In der sich anschließenden multivariaten Analyse konnte eine höhere pT-Klassifikation ($p=0,014$) und eine

geringere gLNLD ($p=0,012$) als unabhängige prognostische Faktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben bestätigt werden.

Tabelle 22: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS. $n=237$.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	<i>P</i>	Hazard ratio	<i>P</i>	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.215	<0.001	1.875	0.014	1.139-3.087
N classification pN2-3 vs. pN0-1	1.318	0.211	0.990	0.975	0.533-1.840
UICC stage III, IV vs. I, II	1.575	0.059	1.281	0.484	0.641-2.560
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.358	0.144	1.124	0.6	0.721-1.750
Lymph node level density (gLNLD) 1-5; 6-10; 11-15; 15+	0.516	0.006	0.544	0.012	0.338-0.876

Die univariate Analyse des DSS zeigte die pT- Klassifikation als prognostisch signifikant. (Tabelle 23). In der multivariaten Analyse konnte eine höhere pT- Klassifikation ($p=0,11$) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes DSS identifiziert werden.

Tabelle 23: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des DSS. $n=237$.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	<i>P</i>	Hazard ratio	<i>P</i>	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.727	0.024	2.171	0.11	0.836-5.636
N classification pN2-3 vs. pN0-1	1.751	0.257	1.138	0.84	0.315-4.106
UICC stage III, IV vs. I, II	2.221	0.149	1.437	0.631	0.327-6.309
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.974	0.125	1.505	0.387	0.596-3.797
Lymph node level density (gLNLD) 1-5; 6-10; 11-15; 15+	1.652	0.501	1.729	0.467	0.396-7.555

In der univariaten Analyse bezüglich des LR-RFS zeigte sich die pT- Klassifikation und gLNLD als statistisch signifikant bezüglich der Prognose (Tabelle 24). Die nachgeschaltete multivariate Analyse konnte fortgeschrittene Tumorgrößen (pT3-4) ($p=0,007$) und eine kleinere Einteilung der gLNLD ($p=0,032$) als unabhängige prognostische Faktoren für eine reduziertes LR-RFS bestätigen.

Tabelle 24: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS. n=237.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.943	0.021	2.423	0.007	1.275-4.601
N classification pN2-3 vs. pN0-1	0.871	0.594	1.313	0.453	0.644-2.675
UICC stage III, IV vs. I, II	0.787	0.381	0.536	0.111	0.249-1.154
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.107	0.640	0.817	0.398	0.511-1.305
Lymph node level density (gLNLD) 1-5; 6-10; 11-15; 15+	0.665	0.025	0.644	0.032	0.431-0.963

Die uni- und multivariate Analyse des MFS konnte hohe pT- ($p=0,029$) und pN- Klassifikationen ($p=0,012$) als unabhängige prognostische Faktoren für ein reduziertes MFS bestätigen (Tabelle 25).

Tabelle 25: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des MFS. n=237.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.729	0.004	1.531	0.029	1.045-2.243
N classification pN2-3 vs. pN0-1	2.269	0.001	2.018	0.012	1.168-3.488
UICC stage III, IV vs. I, II	1.724	0.005	1.204	0.364	0.806-1.799
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.098	0.760	0.716	0.294	0.384-1.336
Lymph node level density (gLNLD) 1-5; 6-10; 11-15; 15+	0.783	0.287	0.737	0.186	0.469-1.158

Zusammenfassend zeigte die gLNLD einen signifikanten Einfluss im Zuge der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das OS mit besserem Wert für gLNLD15+ und einem schlechteren Wert für gLNLD1-5. gLNLD 6-10 und 11-15 lagen dabei im Mittelfeld eng beieinander (Abbildung 10). Auch im Zuge der uni- und multivariaten Analyse für das OS und LR-RFS konnte gLNLD als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden (Tabellen 22 und 24). Auch anerkannte prognostische Faktoren (pT- und pN-Status) wurde im Zuge der Analyse bestätigt (Tabellen 22-25).

5.4.1.1 gLNLD-Einfluss bezüglich pN0- bzw. pN+-Status

a) Vergleich zwischen pN0- und pN+-Patienten

Innerhalb jeder Gruppe (gLNLD1-5, 6-10, 11-15, 15+) wurde das Überlebensverhalten zwischen pN0- bzw. pN+-Patienten verglichen. Die Daten haben gezeigt, dass innerhalb der Gruppe LNLD6-10 die pN0-Patienten bessere Werte bezüglich des MFS ($p=0,007$) hatten als die pN+-Patienten (Abbildung 11).

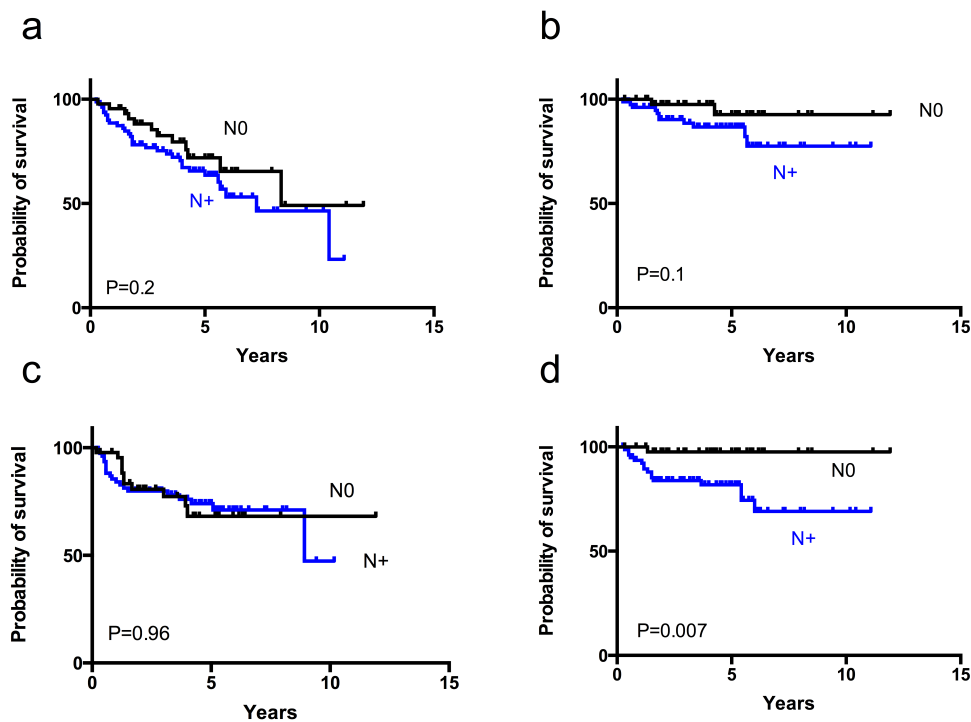


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gruppe LNLD 6-10 für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). $n=124$.

Die anderen Gruppen (gLNLD 1-5, 11-15, 15+) zeigten im pN0 und pN+ Vergleich keine Signifikanzen.

b) Vergleich innerhalb der pN0- und pN+-Patienten

pN0:

Die getrennte Betrachtung von pN0- und pN+-Patienten, zeigte innerhalb der pN0-Gruppe ein besseres OS für die Gruppe gLNLD15+ im Vergleich zu den anderen Gruppen ($p=0,03$) (Abbildung 12). Die Gruppe gLNLD 1-5 zeigte das schlechteste OS. Die Gruppen gLNLD 6-10 und 11-15 lagen zusammen im Mittelfeld. Auch für das MFS zeigte die Gruppe gLNLD1-5 das schlechteste Ergebnis ($p=0,02$) als die übrigen Gruppen innerhalb von pN0. Die MFS von gLNLD6-10, 11-15 und 15+ lagen allesamt eng beieinander (Abbildung 12).

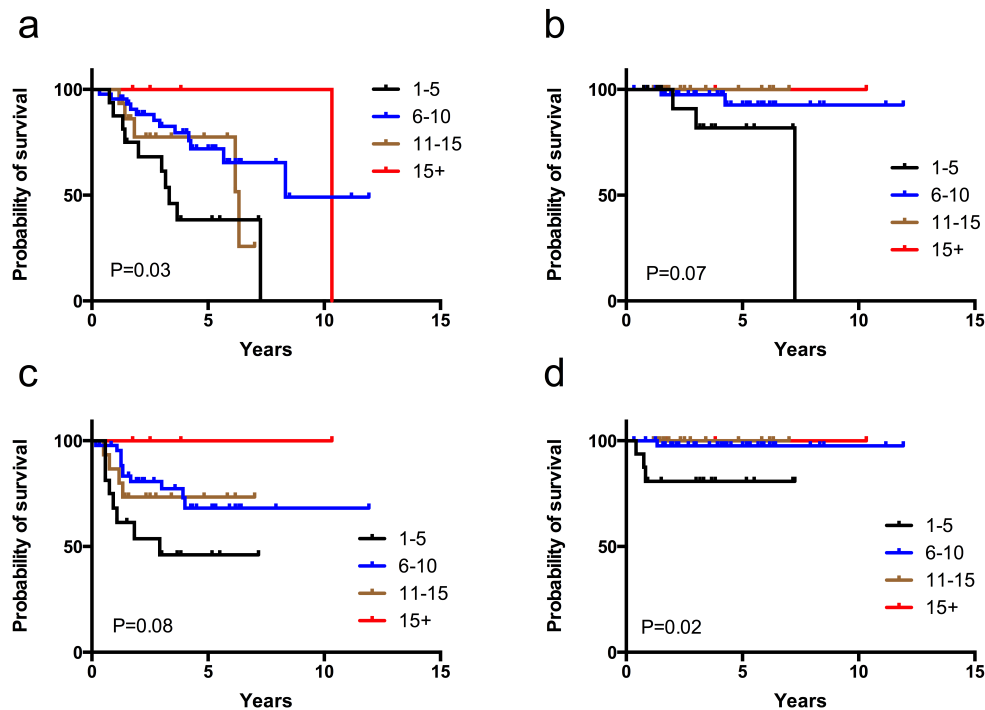


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gruppen gLNLD für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) bei pN0-Patienten. n=79.

Bei der univariaten Analyse bezüglich des OS konnte die pT-Klassifikation, das UICC-Stadium und die gLNLD als prognostisch signifikant bei pN0-Patienten identifiziert werden (*Tabelle 26*). In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine geringere gLNLD ($p=0,009$) ein unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes OS darstellt.

Tabelle 26: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN0-Patienten. n=79.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.839	0.03	2.152	0.299	0.507-9.134
UICC stage III, IV vs. I, II	2.534	0.027	1.528	0.510	0.432-5.403
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.875	0.764	0.779	0.584	0.318-1.909
Lymph node level density (gLNLD) 1-5; 6-10; 11-15; 15+	0.338	0.007	0.344	0.009	0.154-0.770

Bei der Betrachtung des DSS konnte die pT- Klassifikation und die Zugehörigkeit zu einer gLNLD-Gruppe als statistisch signifikant für die Prognose bei pN0-Patienten ausgemacht

werden (Tabelle 27). In der multivariaten Analyse wurde ein geringer Wert von gLNLD ($p=0,021$) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein geringeres DSS bestätigt.

Tabelle 27: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des DSS bei pN0-Patienten. $n=79$.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	<i>P</i>	Hazard ratio	<i>P</i>	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.097	0.037	2.078	0.952	0.752-5.092
UICC stage III, IV vs. I, II	4.387	0.142	4.275	0.961	0.049-6.523
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.635	0.688	0.333	0.349	0.033-3.322
Lymph node level density (gLNLD) 1-5; 6-10; 11-15; 15+	0.135	0.029	0.102	0.021	0.015-0.707

Die uni- und multivariate Analyse bezüglich des LR-RFS und MFS zeigte bei pN0-Patienten keine Signifikanzen.

pN+:

Es bestanden keine signifikanten Überlebensunterschiede der einzelnen gLNLD-Gruppen in Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei pN+-Patienten. Bei der univariate Analyse bezüglich des OS konnte bei der pN+-Gruppe, die pT-Klassifikation und die gLNLD als prognostisch signifikant identifiziert werden (Tabelle 28). In der multivariaten Analyse wurden beiden Parameter, d.h. eine erhöhte pT- Klassifikation ($p=0,028$) und eine geringe gLNLD ($p=0,051$), als unabhängige prognostische Faktoren für ein reduziertes OS bestätigt.

Tabelle 28: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN+-Patienten. $n=158$.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	<i>P</i>	Hazard ratio	<i>P</i>	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.054	0.006	1.832	0.028	1.069-3.139
UICC stage III, IV vs. I, II	1.339	0.574	1.273	0.645	0.457-3.549
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.567	0.088	1.415	0.205	0.827-2.421
Lymph node level density (gLNLD) 1-5; 6-10; 11-15; 15+	0.552	0.057	0.775	0.051	0.297-1.003

Die uni- und multivariate Analyse bezüglich des DSS zeigte keine Signifikanzen.

Bei der univariaten Analyse des LR-RFS wurde die pT- Klassifikation und das UICC- Stadium als statistisch signifikant für die Prognose von pN+-Patienten ausgemacht (*Tabelle 29*). Die multivariate Analyse bestätigte fortgeschrittene Tumorgrößen (pT3-4, p=0,025) und ein höheres UICC- Stadium (III,IV) als unabhängige prognostische Faktoren für ein reduziertes LR-RFS.

Tabelle 29: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS bei pN+-Patienten. n=158.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.107	0.025	2.196	0.025	1.103-4.371
UICC stage III, IV vs. I, II	0.310	0.003	0.300	0.003	0.136-0.661
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.251	0.488	1.032	0.926	0.531-2.008
Lymph node level density (gLNLD) 1-5; 6-10; 11-15; 15+	0.719	0.119	0.779	0.228	0.518-1.170

Die uni- und multivariate Analyse bezüglich des MFS konnte eine erhöhte pT-Klassifikation (p=0,027) als unabhängigen prognostischen Faktor für ein reduziertes MFS bestätigen (*Tabelle 30*).

Tabelle 30: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des MFS bei pN+-Patienten. n=158.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.542	0.023	1.554	0.027	1.051-2.299
UICC stage III, IV vs. I, II	1.159	0.477	1.113	0.604	0.743-1.667
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.831	0.581	0.713	0.321	0.366-1.390
Lymph node level density (gLNLD) 1-5; 6-10; 11-15; 15+	0.780	0.287	0.783	0.306	0.490-1.251

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine höhere Gruppenzuordnung in gLNLD ein besseres OS gezeigt hatte (*Abbildung 10*). In Anbetracht der Einbeziehung des pN-Status konnte die Zugehörigkeit zu einer höheren gLNLD-Gruppe auch ein besseres MFS aufzeigen (*Abbildung 11*). Interessanterweise stellte sich bei Patienten ohne zervikalen Lymphknotenbefall (pN0-Patienten) ebenfalls eine höhere Gruppeneinteilung mit einem besseren OS und MFS heraus (*Abbildung 12*). Die uni- und multivariate Analyse konnte gLNLD als unabhängigen

prognostischen Faktor sowohl bei pN0- (für das OS und DSS) (Tabellen 26 und 27) und pN+-Patienten (für das OS) (Tabelle 28) als auch ohne Stratifizierung nach dem pN-Status (für das OS) bestätigen (Tabelle 22). Auch pT, als bereits anerkannter bekannter prognostischer Faktor, konnte im Zuge der uni- und multivariaten Analyse bestätigt werden (Tabellen 28-30). Auffällig war, dass innerhalb der pN0-Patienten gLNLD als einziger prognostischer Faktor bei zwei von vier untersuchten Arten des Überlebens (OS und DSS) bestehen blieb, nachdem alle vorherigen Analysen entweder bereits anerkannte prognostischen Faktoren (pT bzw. pN) allein oder zusammen mit den betrachteten Parametern als prognoserelevante Faktoren, bestätigt hatten (Tabellen 26 und 27).

5.4.2 LNLD-Aufteilung nach „cut-off“ (cLNLD)

Das OS für $cLNLD \leq 6$ und $cLNLD > 6$ zeigte Werte von 40,7% bzw. 66,1%. Das DSS hatte Werte für $LNLD \leq 6$ von 94,4% und $LNLD > 6$ von 89,6%. Das LR-RFS betrug für $LNLD \leq 6$ und $LNLD > 6$ 85,2% bzw. 76,5%. Das MFS zeigte Werte von $LNLD \leq 6$ und $LNLD > 6$ von 81,5% bzw. 86,3%. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Lymphknotenleveldichte nach „cut-off“ (cLNLD) sind in *Abbildung 13* dargestellt. $LNLD > 6$ zeigte ein besseres OS als $LNLD \leq 6$ ($p=0,03$).

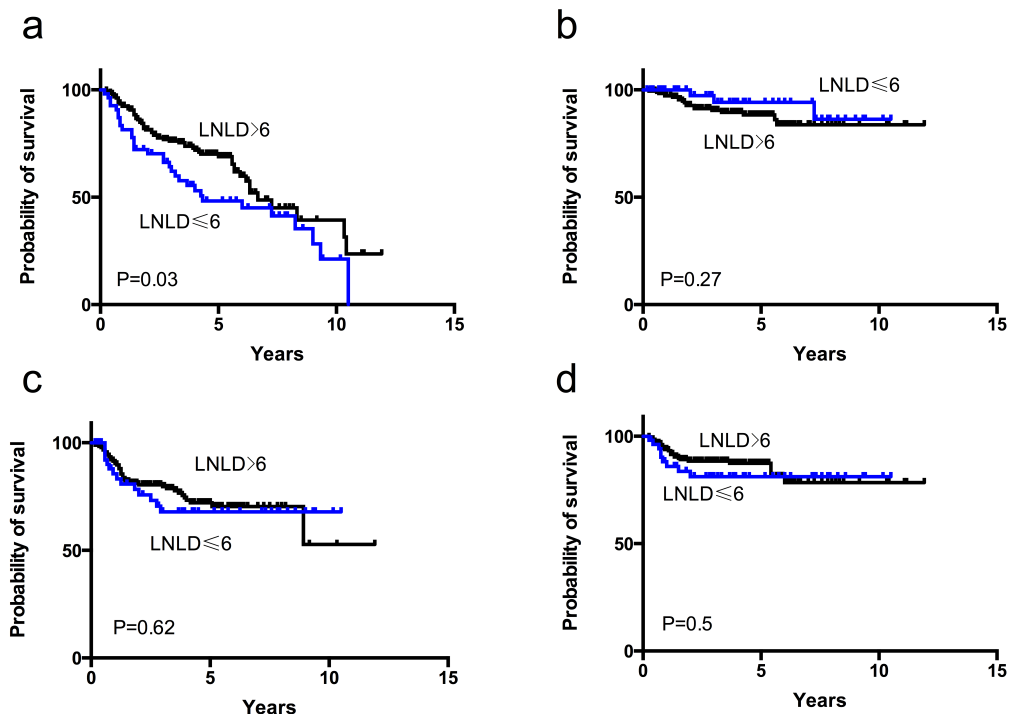


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der cLNLD-Gruppen für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). n=237.

Bei der univariaten Analyse bezüglich des OS wurde die pT-Klassifikation und das UICC-Stadium als prognostisch signifikant identifiziert (*Tabelle 31*). In der multivariaten Analyse konnten fortgeschrittene Tumorgrößen (pT3-4, p=0,004) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes OS bestätigt werden.

Tabelle 31: cLNLD- univariate und multivariate Analyse des OS. n=237.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.215	<0.001	1.88	0.004	1.23-2.873
N classification pN2-3 vs. pN0-1	1.318	0.211	1.088	0.717	0.690-1.716
UICC stage III, IV vs. I, II	1.575	0.059	1.1	0.713	0.662-1.759
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.358	0.144	1.128	0.595	0.723-1.759
Lymph node level density (cLNLD) ≤6 vs. >6	0.658	0.065	0.702	0.128	0.445-1.107

Bei der Betrachtung der univariaten Analyse des DSS zeigte sich die pT- Klassifikation als relevant für die Prognose und ergab statistisch signifikante Ergebnisse (*Tabelle 32*). In der multivariaten Analyse lies sich jedoch kein Parameter als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigen.

Tabelle 32: cLNLD- univariate und multivariate Analyse des DSS. n=237.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.727	0.024	2.164	0.072	0.933-5.017
N classification pN2-3 vs. pN0-1	1.751	0.257	2.697	0.063	0.946-7.693
UICC stage III, IV vs. I, II	2.221	0.149	0.728	0.553	0.255-2.077
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.974	0.125	1.348	0.529	0.533-3.410
Lymph node level density (cLNLD) ≤6 vs. >6	1.962	0.282	2.285	0.196	0.652-8.006

In der univariaten Analyse des LR-RFS konnte auch die pT- Klassifikation als prognostisch relevant mit signifikanten Ergebnissen in der Analyse aufgezeigt werden (*Tabelle 33*). Die

multivariate Analyse bestätigte fortgeschrittene Tumorgrößen (pT3-4, p=0,004) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes LR-RFS.

Tabelle 33: cLNLD- univariate und multivariate Analyse des LR-RFS. n=237.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.943	0.021	2.598	0.004	1.360-4.963
N classification pN2-3 vs. pN0-1	0.871	0.594	1.299	0.482	0.627-2.690
UICC stage III, IV vs. I, II	0.787	0.381	0.535	0.122	0.242-1.183
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.107	0.640	0.757	0.334	0.430-1.331
Lymph node level density (cLNLD) ≤6 vs. >6	0.858	0.620	0.880	0.681	0.477-1.622

Auch bei der uni- und multivariaten Analyse des MFS konnten fortgeschrittene pT- Stadien (pT3-4, p=0,002) als ein unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes MFS ausgemacht werden (*Tabelle 34*).

Tabelle 34: cLNLD- univariate und multivariate Analyse des MFS. n=237.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.729	0.004	2.529	0.002	1.417-4.513
N classification pN2-3 vs. pN0-1	2.269	0.001	2.175	0.063	0.957-4.941
UICC stage III, IV vs. I, II	1.724	0.005	2.250	0.124	0.8-6.332
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.098	0.760	0.802	0.489	0.429-1.499
Lymph node level density (cLNLD) ≤6 vs. >6	0.697	0.337	0.734	0.432	0.340-1.585

Zusammenfassend zeigte die Gruppenzugehörigkeit nach cLNLD mit einem „cut off“ bei 6 lediglich für die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die Gruppe cLNLD>6 ein besseres OS als die cLNLD≤6- Gruppe (*Abbildung 13*). Die übrigen Berechnungen ergaben keine signifikanten Prognosewerte bis auf den bereits bekannten Parameter des pT- Status (*Tabellen 31, 33 und 34*).

5.4.2.1 cLNLD-Einfluss bezüglich pN0- bzw. pN+-Status

a) Vergleich zwischen pN0- und pN+-Patienten

Beide Gruppen ($cLNLD \leq 6$, $cLNLD > 6$) wurden auf das Überlebensverhalten bezüglich ihres pN0- bzw. pN+-Status verglichen. Die Daten haben gezeigt, dass innerhalb der Gruppe $cLNLD > 6$, die pN0-Patienten ein besseres OS ($p=0,049$), besseres DSS ($p=0,04$) und besseres MFS ($p=0,001$) als die pN+-Patienten hatten (Abbildung 14).

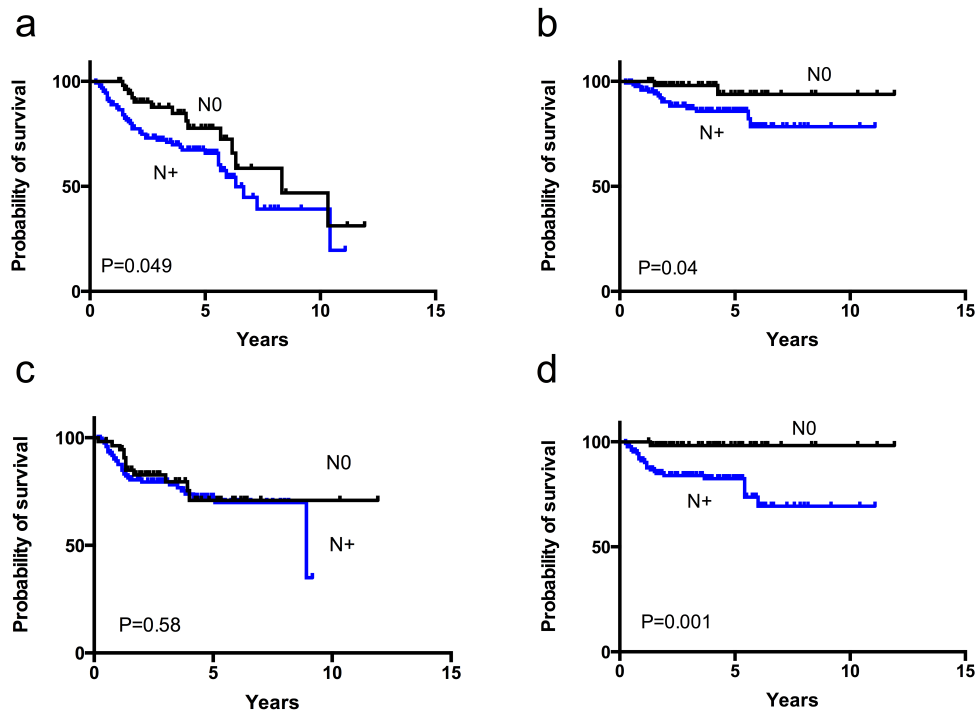


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gruppe $cLNLD > 6$ für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). $n=183$, $pN0=56$. $pN+=127$.

Die Gruppe $cLNLD \leq 6$ zeigte keine Signifikanzen.

b) Vergleich innerhalb der pN0- und pN+-Patienten

pN0:

Wurden die pN0- und pN+-Patienten getrennt voneinander betrachtet, zeigte sich, dass innerhalb der pN0-Gruppe, die $cLNLD > 6$ ein besseres OS ($p=0,02$) aufwies als die $cLNLD \leq 6$ (Abbildung 15).

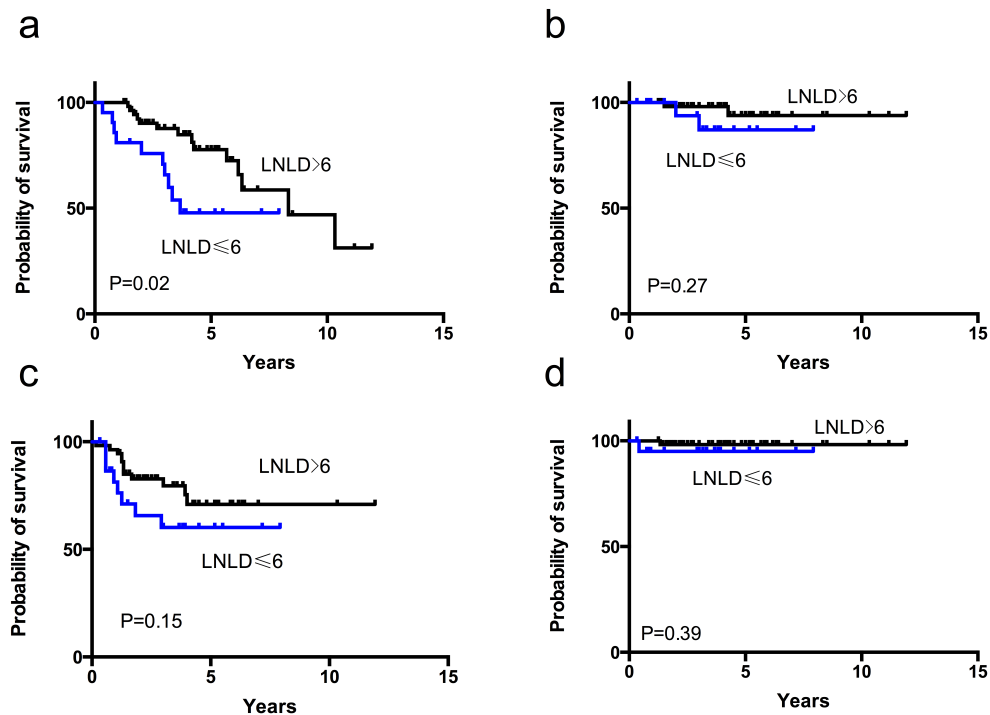


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der cLNLD-Gruppen für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) bei pN0-Patienten. n=77.

Bei der univariaten Analyse bezüglich des OS zeigte sich die pT- Klassifikation, das UICC- Stadium und die cLNLD als statistisch signifikant für die Prognose bei pN0- Patienten (Tabelle 35). Bei der multivariaten Analyse wurde eine kleinere cLNLD ($p=0,035$) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes OS identifiziert.

Tabelle 35: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN0-Patienten. n=77.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.839	0.03	2.045	0.392	0.397-10.527
UICC stage III, IV vs. I, II	2.534	0.027	1.07	0.934	0.213-5.365
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.875	0.764	0.827	0.712	0.302-2.263
Lymph node level density (cLNLD) ≤6 vs. >6	0.378	0.024	0.385	0.035	0.159-0.933

Die univariate Analyse zum DSS identifizierte die pT- Klassifikation als prognostisch signifikant bei pN0- Patienten (Tabelle 36). In der multivariaten Analyse konnten fortgeschrittene pT-

Stadien (pT3-4, p=0,039) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein schlechteres DSS bestätigt werden.

Tabelle 36: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des DSS bei pN0-Patienten. n=77.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.097	0.037	3.116	0.039	1.147-6.378
UICC stage III, IV vs. I, II	4.387	0.142	0.762	0.885	0.019-3.466
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.635	0.688	0.48	0.967	0.159-4.193
Lymph node level density (cLNLD) ≤6 vs. >6	0.287	0.343	0.365	0.482	0.022-6.07

Die uni- und multivariate Analyse des LR-RFS und MFS zeigte bei pN0- Patienten keine Signifikanzen.

pN+:

Es bestanden keine signifikanten Überlebensunterschiede der beiden cLNLD- Gruppen bei pN+- Patienten.

Bei der Gruppe der pN+-Patienten konnte in der univariaten Analyse bezüglich des OS die pT-Klassifikation als statistisch signifikant für die Prognose identifiziert werden (Tabelle 37). Bei der multivariaten Analyse wurde eine hohe pT- Klassifikation (p=0,007) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein schlechteres OS bestätigt.

Tabelle 37: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN+-Patienten. n=160.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.054	0.006	1.859	0.007	1.183-2.923
UICC stage III, IV vs. I, II	1.339	0.574	0.987	0.972	0.477-2.043
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.567	0.088	1.253	0.395	0.745-2.107
Lymph node level density (cLNLD) ≤6 vs. >6	0.816	0.466	0.881	0.659	0.503-1.544

Die uni- und multivariate Analyse des DSS bei pN+-Patienten zeigte keine Signifikanzen.

Die univariate Analyse bezüglich des LR-RFS, identifizierte die pT- Klassifikation und das UICC-Stadium als statistisch signifikant für die Prognose bei pN+-Patienten (*Tabelle 38*). In der sich anschließenden multivariaten Analyse konnte eine hohe pT- Klassifikation ($p=0,025$) und eine hohe Einteilung des UICC-Stadiums ($p=0,020$) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes LR-RFS bestätigt werden.

Tabelle 38: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS bei pN+-Patienten. n=160.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	2.107	0.025	2.257	0.025	1.109-4.590
UICC stage III, IV vs. I, II	0.31-	0.003	0.349	0.020	0.144-0.850
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	1.251	0.488	1.045	0.900	0.525-2.082
Lymph node level density (cLNLD) ≤6 vs. >6	1.326	0.538	1.372	0.494	0.554-3.400

Auch bei der uni- und multivariaten Analyse des MFS konnte eine hohe pT- Klassifikation ($p=0,036$) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes MFS bei pN+-Patienten bestätigt werden (*Tabelle 39*).

Tabelle 39: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des MFS bei pN+-Patienten. n=160.

Variables	Univariate		Multivariate		
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	95% CI
T classification pT3-4 vs. pT1-2	1.521	0.027	1.520	0.036	1.028-2.246
UICC stage III, IV vs. I, II	1.344	0.206	1.268	0.308	0.803-2.002
Tumor differentiation Well, moderate vs. poor	0.875	0.687	0.759	0.406	0.396-1.454
Lymph node level density (cLNLD) ≤6 vs. >6	0.705	0.327	0.661	0.249	0.327-1.336

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen cLNLD-Gruppen bei einem „cut-off“ von 6 nicht nur prognostische Signifikanz innerhalb der Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das OS (besseres OS für cLNLD>6 zu cLNLD≤6) unabhängig vom pN-Status gezeigt hatte (*Abbildung 13*), sondern auch innerhalb der pN0-Gruppe (besseres OS für cLNLD>6 zu cLNLD≤6) (*Abbildungen 15*). Bei geringem cLNLD<6 zeigten sich keine

Überlebensvorteile zwischen pN0- und pN+. Überlebensvorteile waren erst in der Gruppe cLNLD>6 zu erkennen. Innerhalb der Gruppe cLNLD>6 zeigten pN0-Patienten signifikant bessere Überlebensraten (OS, DSS und MFS) als pN+-Patienten (*Abbildung 14*). cLNLD konnte als unabhängiger prognostischer Faktor bei pN0-Patienten für das OS bestätigt werden (*Tabelle 35*). Hierbei war cLNLD auch der einzige verbliebene neue Prognoseparameter. Weiterhin konnten bereits anerkannte prognostische Faktoren, wie pT bzw. pN, als auch das UICC-Stadium, bestätigt werden. (*Tabellen 31, 33 und 34, 36-39*).

Beim naheliegenden Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen gLNLD1-5 und cLNLD≤6, die sich lediglich in dem Einschluss des Wertes LNLD 6 unterscheiden, zeigten sich folgende Werte: gLNLD1-5 OS 28,6%, DSS 91,4%, LR-RFS 65,7%, MFS 77,1% und cLNLD≤6 OS 40,7%, DSS 94,4%, LR-RFS 85,2%, MFS 81,5%. Hervorzuheben ist der Anstieg von 12% beim OS, wenn der Wert 6 LNLD eingeschlossen wurde.

5.5 Tabellarische Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse

5.5.1 Lymphknotenanzahl (LN)

Tabelle 40: Übersicht der Untersuchungsergebnisse der Lymphknotenanzahl (LN) und des pN0- bzw. pN+-Status in Bezug auf verschiedene Überlebensraten.

	Kaplan-Meier	Kaplan-Meier nach Gruppe pN0 : pN+	Kaplan-Meier pN0	Kaplan-Meier pN+	COX	COX pN0	COX pN+
OS	-	-	-	-	pT	-	pT
DSS	-	LN21-40 pN0 besser als pN+	-	-	pT	-	pT
LR-RFS	-	LN21-40 pN0 besser als pN+	-	-	pT	-	pT, UICC
MFS	LN21-40, LN81+ besser als LN41-60, LN1-20 besser als LN61-80	LN21-40 pN0 besser als pN+ LN41-60 pN0 besser als pN+	LN21-40, LN41-60, LN81+ besser als LN1-20, LN61-80	-	pT, pN	-	pT

Aufgeführt sind lediglich die statistisch signifikanten Ergebnisse. Legende: - = keine statistische Signifikanz, gelb = Prognoseparameter – Kandidaten.

5.5.2 Lymphknotenverhältnis (LNR)

Tabelle 41: Übersicht der Untersuchungsergebnisse bezüglich des Lymphknotenverhältnisses (LNR).

	Kaplan-Meier	COX
OS	LNR=0 besser als LNR ≤ 0,045 besser als LNR ≥ 0,045	pT, LNR
DSS	LNR=0 besser als LNR ≤ 0,045 besser als LNR ≥ 0,045	pT, pN
LR-RFS	-	pT
MFS	LNR=0 besser als LNR ≤ 0,045 besser als LNR ≥ 0,045	pT, pN

Aufgeführt sind lediglich die statistisch signifikanten Ergebnisse. Legende: - = keine statistische Signifikanz, gelb = Prognoseparameter – Kandidaten.

5.5.3 Lymphknotenleveldichte (LNLD)

5.5.3.1 LNLD-Aufteilung nach Gruppen (gLNLD)

Tabelle 42: Übersicht der Untersuchungsergebnisse der Lymphknotenleveldichte nach Gruppen (gLNLD) und des pN0- bzw. pN+-Status in Bezug auf verschiedene Überlebensraten.

	Kaplan-Meier	Kaplan-Meier nach Gruppen pN0 : pN+	Kaplan-Meier pN0	Kaplan-Meier pN+	COX	COX pN0	COX pN+
OS	gLNLD15+ besser als gLNLD6-10, gLNLD11-15 besser als gLNLD1-5	-	gLNLD15+ besser als gLNLD6-10 besser als gLNLD11-15 besser als gLNLD1-5	-	pT, gLNLD	gLNLD	pT, gLNLD
DSS	-	-	-	-	pT	gLNLD	-
LR-RFS	-	-	-	-	pT, gLNLD	-	pT, UICC
MFS	-	gLNLD6-10 pN0 besser als pN+	gLNLD6-10, 11-15, 15+ besser als gLNLD1-5	-	pT, pN	-	pT

Aufgeführt sind die statistisch signifikanten Ergebnisse. Legende: - = keine statistische Signifikanz, gelb = Prognoseparameter – Kandidaten-

5.5.3.2 LNLD-Aufteilung nach „cut-off“ (cLNLD)

Tabelle 43: Übersicht der Untersuchungsergebnisse der Lymphknotenleveldichte nach „cut-off“ bei 6 (cLNLD) und des pN0- bzw. pN+-Status in Bezug auf verschiedene Überlebensraten.

	Kaplan-Meier	Kaplan-Meier nach Gruppe pN0 : pN+	Kaplan-Meier pN0	Kaplan-Meier pN+	COX	COX pN0	COX pN+
OS	cLNLD>6 besser als cLNLD≤6	cLNLD>6 pN0 besser als pN+	cLNLD>6 besser als cLNLD≤6	-	pT	cLNLD	pT
DSS	-	cLNLD>6 pN0 besser als pN+	-	-	-	pT	-
LR-RFS	-	-	-	-	pT	-	pT, UICC
MFS	-	cLNLD>6 pN0 besser als pN+	-	-	pT	-	pT

Aufgeführt sind die statistisch signifikanten Ergebnisse. Legende: - = keine statistische Signifikanz, gelb = Prognoseparameter – Kandidaten.

6 Diskussion

Die Therapie und die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und der Kopf- und Halsregion hängen insbesondere von einer etwaigen Metastasierung ab. Jedoch weisen Studien darauf hin, dass die alleinige Betrachtung des TNM-Stadiums, von dem die therapeutischen Maßnahmen abgeleitet werden, keine ausreichend zuverlässige Vorhersage von Überleben und Rezidivrisiko, erlaubt [9].

Auf der Suche nach einem geeigneteren Marker wurden die bei einer ND entnommene gesamte Lymphknotenanzahl (LN), sowie das Lymphknotenverhältnis (LNR) und die Lymphknotenleveldichte (LNLD) in der vorliegenden Arbeit überprüft, ob sie zum Zeitpunkt nach durchgeführter ND sich prospektiv als zuverlässige prognostische Einflussgrößen eignen und somit retrospektiv auch eine Beurteilung der Qualität der technischen Durchführung der ND nach objektiven Gesichtskriterien zulassen.

6.1 Limitationen der vorliegenden Untersuchung

Wie alle retrospektiven Untersuchungen, in deren Rahmen Daten über viele Jahre hinweg ausgewertet werden, weist auch diese die damit zusammenhängenden Einschränkungen auf.

Nicht erfasste Einflüsse auf die Therapiewahl waren folgende: Das Tumorzentrum Potsdam e.V. sammelt als Krebsregisterstelle sämtliche meldepflichtigen Informationen von Tumorpatienten innerhalb des designierten Einzugsgebietes. Mit 11 Standorten war davon auszugehen, dass trotz leitliniengerechter Behandlung eine Varianz in der medizinischen Betreuung der Patienten bestand. So auch in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge, die durch eine Vielzahl von Medizinern durchgeführt wurden.

Der Einfluss präoperativ vorliegender klinischer und radiologischer Befunde auf die Therapieentscheidung war nicht Gegenstand dieser Untersuchung, da es über verschiedene Kliniken hinweg keine chirurgischen Richtlinien für das Vorgehen bei bestimmten Konstellationen der Tumorlokalisierung und zervikaler Lymphknotenmetastasen gab. Allerdings war dies auch einer der Hauptbeweggründe für die vorliegende Studie. Auch konnte aufgrund der Datenqualität weder eine Differenzierung hinsichtlich der Art der ND (radikal, funktionell, selektiv) noch eine Unterscheidung zwischen uni- bzw. bilateralen ND durchgeführt werden.

Individuelle Unterschiede der chirurgischen Techniken, die interindividuelle Einschätzung jedes Operateurs über das adäquate Ausmaß der chirurgischen Resektion und Exzision, pathohistologische Aufbereitung sowie der Einfluss von positiv diagnostizierten

Lymphknoten auf die Entscheidung zur Extension der ND auf weitere Level wurden nicht untersucht. Nicht erfasste Parameter und Einflüsse bezüglich der anatomischen und tumorbiologischen Ausgangssituation waren die Tumordicke bzw. Eindringtiefe des Primarius, G- Status, extrakapsuläres noduläres Wachstum oder auch der HPV-Status. Sie waren in dem Datensatz nicht enthalten. Ebenso wenig konnten etwaige anatomische Unterschiede unter den Patienten erfasst werden. Bei der Bildung von Untergruppen entstanden unterschiedliche, ungleich große Gruppen.

Alle genannten, nicht erfassten Faktoren, sind als Unschärfe in allen erhobenen Daten gleichermaßen enthalten.

6.2 Einführung der Lymphknotenleveldichte (LNLD)

Der in anderen Untersuchungen [157-160] gezeigte direkte Zusammenhang zwischen Anzahl an entfernten Lymphknoten (LN) und Überleben bei Patienten mit Tumoren im Kopf- und Hals-Bereich konnte in meiner Untersuchung nicht bestätigt werden.

Das Lymphknotenverhältnis (LNR) dagegen konnte in meiner Untersuchung als prognostisch relevant für das OS identifiziert werden. Auch in anderen Untersuchungen hat sich ein Zusammenhang zwischen LNR und Überleben gezeigt (s. Tabelle 44, S.82) Jedoch wurde in anderen Veröffentlichungen mehrheitlich dabei der Begriff LND (lymph node density) verwendet. Da der Definition gemäß, dieser Begriff das Verhältnis zwischen befallenen zu allen entnommenen Lymphknoten angibt, wurde in dieser Untersuchung der treffendere Begriff der „lymph node ratio“ (LNR) anstatt dessen verwendet und gleichzeitig als Ersatz zum Begriff LND vorgeschlagen.

Aufgrund der Notwendigkeit der vollständigen mikroskopischen Untersuchung ist mit der LNR keine intraoperative Entscheidung möglich, sodass die LNR eher im Zuge der retrospektiven Betrachtung eine Möglichkeit zur Beurteilung der ND dient und z.B. in einem interdisziplinären Tumorboard bei der Entscheidungsfindung zu weiterer adjuvanter Therapie als objektiver Parameter einfließen kann.

Nach gründlicher Recherche und nach Studium der aktuellen Literatur ist vorliegende Arbeit die erste, die den Parameter der Lymphknotenleveldichte (LNLD) definiert und auf seine prognostische Relevanz hin untersucht hat. Die Lymphknotenleveldichte konnte als prognostische Einflussgröße für das OS als auch für das DSS und LR-RFS identifiziert werden. Vorteil ist die wenige Tage nach Operation vorliegende Verfügbarkeit, welche sowohl die Einteilung des Patienten in eine Risikogruppe als auch Rückschlüsse auf eine adäquate

Radikalität und damit die Qualität der ND erlaubt. Da nur die einfache Lymphknotenanzahl hier einfließt und nicht der Befall, ist die Anwendbarkeit und Objektivierung einfach und schnell festzustellen. Aus diesem Grund sollte dieser Parameter weiterhin im Fokus weiterer Untersuchungen liegen, um ihn als möglichen prognostischen Faktor und Qualitätsindikator zu bestätigen und um langfristig die Qualität der chirurgischen und pathohistologischen Arbeit zu verbessern.

6.3 Inhaltliche Auseinandersetzung mit den einzelnen Aspekten der Fragestellung unter Einbeziehung aktueller Literatur

6.3.1 Natürliche Schwankungen der zervikalen Lymphknotenanzahl (LK) und ihre Auswirkung auf die Anzahl entnommener Lymphknoten (LN)

Es existieren 3 potentielle Faktoren mit Einfluss auf die Variabilität der Lymphknotenausbeute [161]. Zum ersten mag es anatomische bzw. immunphysiologische Unterschiede zwischen den Patienten geben. So gibt es Hinweise, dass die Anzahl an LK sich zwischen Gesunden und Tumorpatienten unterscheidet [162]. Junge männliche Patienten im frühen und im fortgeschrittenen Tumorstadium zeigten eine höhere Lymphknotenausbeute als andere [163]. Als möglichen Grund hierfür, wurde das gut funktionierende und aktive Immunsystem von jungen Männern bzw. ihre gesteigerte lymphatische Immunantwort bei aggressiveren Tumoren angenommen [163]. Beasley et al. konnte in diesem Zusammenhang eine intratumorale Lymphangiogenese, durch die Verwendung eines lymphatischen endothelialen Markers [164] nachweisen. So können die physiologischen Unterschiede durchaus eine Begründung für die Varianz in der Lymphknotenanzahl sein. Gleichwohl existieren aber auch Studien auf der Basis von strahlendiagnostischen Methoden und Sektionen, welche schlussfolgern lassen, dass ein Minimum von 28 LK oder mehr in jeder Halsseite zu finden seien [165, 166]. Genauer gesagt, sollten bei einer RND ein Großteil der durchschnittlich 150 LK, die durch Rouviere und Tobias [166] nach Untersuchungen an Präparaten innerhalb jeder Halsseite beschrieben wurden, erfasst werden. Radiologisch konnten Fisch und Sigel [165] eine durchschnittliche Anzahl von 42 LK innerhalb der Grenzen einer RND ausmachen. So kommen Agrama et al. zu dem Schluss, dass es deshalb unwahrscheinlich ist, dass weniger als 8 LK pro Halsseite oder nur ein einzelner Knoten exstirpiert werden können, wie zum Teil in früheren Untersuchungen berichtet wurde [161].

Auch der Einfluss der pathologischen Aufbereitung hat maßgeblichen Einfluss auf die Lymphknotenausbeute, was einige vorliegende Studien bestätigen. So konnte gezeigt werden, dass bereits eine längere Formalinfixierung in einer größeren LN Anzahl resultierte [167]. Der

Einfluss der neo-adjuvanten Radiotherapie zeigte dagegen eine reduzierte LN- Ausbeute bei nachgeschalteter ND [168]. In einer Untersuchung von Marres et al. [169] konnte aufgezeigt werden, dass sowohl die Erweiterung der ND als auch ein Übertragen der Aufgabe der Lymphknotenlese vom Pathologen auf einen medizinischen Sektions- und Präparationsassistenten mit einer Vergrößerung der Ausbeute an Lymphknoten einherging. Unter diesem Punkt sei noch eine andere Arbeit von Ostadi et al. [170] genannt, die aufzeigen konnte, dass Chirurgen mit weniger Erfahrung deutlich mehr Schwierigkeiten hatten, LK zu identifizieren als Kollegen mit mehrjähriger Erfahrung. Eine größere LN zeigte dementsprechend einen Einfluss auf die LNR. Mit der Zunahme entfernter LN verkleinerte sich linear die LNR bei konstanter Zahl befallener LK. Dieser Umstand zeigte eine Reduzierung des prozentualen Anteils von Patienten von 17% auf 1%, die eine postoperative adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie erhielten, was nicht nur Kosten einsparte, sondern auch die Morbidität der Patienten bedeutend verminderte [169].

Zum dritten und größten Einflussfaktor in Bezug auf die Lymphknotenausbeute zählt allerdings das chirurgische Vorgehen [171]. Im Zusammenhang mit den untersuchten potentiellen Prognoseparametern soll dies im Kontext im Folgenden diskutiert werden.

6.3.2 Anzahl entnommener Lymphknoten (LN)

Die Lymphknotenanzahl, (syn. Lymphknotenausbeute; engl.: nodal count bzw. lymph node yield) konnte bereits in vielen Untersuchungen, anderer Tumorentitäten, wie zum Beispiel beim Colorektalen-Karzinom⁷ [19, 21, 25, 26], Penis-Ca [172], Mamma-Ca [24], Ösophagus-Ca [22], Magen-Ca [23] als auch beim Blasen-Ca [20] als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden. Auf der Suche nach einer zuverlässigen Möglichkeit die Qualität und das Ausmaß einer Lymphknotenausräumung objektiv beurteilen zu können, haben diese Untersuchungen gezeigt, dass eine höhere Anzahl an entfernten Lymphknoten mit einem besseren Überleben assoziiert war. Basierend auf diesen Arbeiten lag es nahe zu untersuchen, ob auch Patienten mit oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen, innerhalb deren therapeutischen Regimes die ND einen wesentlichen Baustein einnimmt, von einer höheren LN profitieren. In Veröffentlichungen jüngerer Datums konnte auch bei Kopf- und Halstumoren [157-160] eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl von entfernten Lymphknoten und Überleben bestätigt werden.

In vorliegender Untersuchung konnte die LN als eindeutiger, leicht zu interpretierender prognostischer Faktor allerdings nicht bestätigt werden. Lediglich der pT- Status konnte in der

⁷ Karzinom bzw. Carcinoma (Ca)

Analyse meines Patientengutes in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognoseindikator bestätigt werden. Auch der traditionell angewandte pN- Status zeigte eine Korrelation zum Überleben.

In den Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meyer konnten Gruppen mit besserem Überleben identifiziert werden, was sich in den COX-Berechnungen jedoch nicht bestätigte. Die Gruppen LN21-40 und 81+ zeigten bessere Werte für das MFS als die anderen Gruppen. Allerdings konnte anhand der Ergebnisse keine Verbesserung der Überlebenschancen mit der Zunahme an LN in linearer Weise gezeigt werden. Der pN- Status (pN0 gegenüber pN+) als bereits anerkannter prognostischer Parameter, zeigte sich überlebensrelevant nur innerhalb der Gruppen mit mittlerer LN (LN21-40 und LN41-60). Zeigte die LN Werte <21 aber auch Höchstwerte mit LN>61, war der pN- Status nicht mehr ein relevanter Parameter um das Überleben anzuzeigen.

Diese Ergebnisse erlauben mehrere Interpretationsmöglichkeiten: Zum einen könnten sie darauf hindeuten, dass zervikale nodale Metastasen bei zu geringer LN nicht ausreichend erfasst wurden. Zum anderen, dass bei hoher LN>61 durch die ND so umfangreich alle potentiell befallenen LK entfernt wurden, dass sie keine Rolle mehr spielten und andere Faktoren entscheidend wurden. Letzterer Gedanke würde nur für den Fall einer innerhalb der operierten ND- Level sich manifestierenden Metastasierung gelten. Nur bei den mittleren Gruppen LN21-40 und LN41-60 mit vielen, aber hypothetisch nicht ausreichend vielen erfassten LK, gewinnt der pN- Status an Bedeutung. Unter dieser Annahme müsste es bei niedriger LN<21 der pN0- Status zu signifikant besserem Überleben führen, was sich jedoch in dieser Gruppe nicht gezeigt hat (Kapitel 5.2.1), so dass diese Interpretation nicht vollends überzeugt. Auch ist anzunehmen, dass es sich bei den Patienten mit 21-60 entfernten LN (59,8%) überwiegend um den Anteil der T1-T2 Tumoren (79,6%) gehandelt hat. Bei den Patienten mit 61-80 entfernten LK könnte es sich um fortgeschrittene bzw. mittellinienüberschreitende Tumore gehandelt haben, bei denen die Chirurgen die Entscheidung zur ND mit größtmöglicher Extension auch zur kontralateralen Seite trafen. Dadurch ergab sich zwar eine höhere Lymphknotenausbeute allerdings hatten die Tumorpatienten aufgrund des T3-4- Status bereits eine schlechtere Prognose, was bedeuten würde, dass ein hohes Staging eine radikalere operative Vorgehensweise wahrscheinlicher macht. Bei Patienten mit LN81+ konnten dann wiederum so viele LK, auch der kontralateralen Seite entfernt werden, sodass der Umstand einer höheren Stadieneinteilung möglicherweise keine Relevanz mehr hatte. Eine Stratifizierung der vorhandenen Gruppeneinteilung nach Tumorgöße und uni- bzw. bilateraler ND hätte womöglich Aufschluss über diese Annahme gegeben und sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Darüber hinaus lässt sich auch vermuten, dass neben dem Umfang der ND die Tumorbiologie und das Ausmaß der Aggressivität des Tumors einen in dieser Untersuchung nicht erfassten wichtigen Faktor darstellen kann.

Bei der Stratifizierung nach dem pN- Status zeigte sich, dass der Umstand eines pN+-Status als prognostischer Faktor die LN überdeckt d.h. die LN verliert ihre Relevanz. Lediglich bei pN0-Patienten zeigte sich nur beim MFS ein signifikanter Unterschied, mit besseren Werten wiederum für die Gruppen LN21-60 und LN81+.

Ähnlich kritische Grenzen für LN finden sich in anderen Arbeiten. So postulierten Agrama et al. [173], dass mit einer LN von >20 die Wahrscheinlichkeit von zervikalen Lymphknotenmetastasen, bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses, zunimmt. So konnten sie zeigen, dass ausgedehntere Lymphknotenausräumungen die Wahrscheinlichkeit, zuvor klinisch und bildmorphologisch nicht erkennbare, Metastasen zu finden erhöhen und eine geringere LN mit dem potentiellen Vorhandensein solcher okkulten Lymphknotenmetastasen im Zusammenhang stehen könnte. Ebrahimi et al. [158] berichteten in ihrer internationalen, multizentrisch angelegten Studie, dass bei cN0-Patienten mit OSCC und selektiver Lymphknotenausräumung (SND) eine LN von <18 mit einem reduziertem OS, einem reduziertem krankheitsspezifischen Überleben (DSS) und mit einem höheren Risiko für lokoregionäre Rezidive assoziiert war. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich selbst bei pN0-Patienten [159], was auf die Entfernung von okkulten Lymphknotenmetastasen zurückgeführt wurde. Diesen Zusammenhang bei niedrigen LN konnten wir bezogen auf das von uns untersuchte Patientengut nicht bestätigen. Andere Autoren konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der LN und dem Risiko eines lokoregionären Rezidivs feststellen [163]. Warum sich in der vorliegenden Untersuchung keine Signifikanzen bezüglich der Überlebensraten zeigten, könnte an der unterschiedlichen Gruppeneinteilung und an dem Unterlassen einer Unterscheidung zwischen einer ein- bzw. beidseitigen ND liegen (s.o.). Bei anderen bereits beschriebenen Untersuchungen [157-159] wurden ausschließlich einseitige ND betrachtet bzw. wurde bei vorliegender bilateraler Ausräumung der Durchschnitt beider Seiten benutzt.

Bezugnehmend auf die Gruppeneinteilung und dem Vergleich mit der bestehenden Literatur, zeigten sich vor allem Unterschiede in der Stratifizierung. Die Aufteilung der Gruppen innerhalb dieser Arbeit basierte auf dem Ziel der gleichmäßigen Gruppengrößen. Divi et al. und Ebrahimi et al. [157, 158] haben die Lymphknotenanzahl als binäre Variable (<18 , ≥ 18) untersucht. Beide Untersuchungen zeigten ein besseres OS [157, 158], ein besseres DSS [158]

und ein geringeres Risiko für lokoregionäre Rezidive [157, 158] für Patienten mit ≥ 18 LK. In der Arbeit von Ebrahimi et al. konnte ein LN von < 18 als unabhängiger prognostischer Faktor für das DSS ausgemacht werden. In einer zweiten jüngeren Untersuchung von Ebrahimi et al. [159] fand die Zuordnung zunächst in kategoriale Variablen statt (< 18 , $18- < 24$, $24- < 32$, ≥ 32). Da sich initial vor allem Unterschiede zwischen der Gruppe < 18 und den restlichen 3 Gruppen aufzeigte, welche weitgehend gleiche Werte für das OS und krankheitsfreie Überleben (DFS) zeigten, wurde im weiteren Verlauf der Untersuchung auch hier zwischen < 18 und ≥ 18 unterschieden. Es zeigte sich für die Gruppe < 18 eine schlechtere 5-Jahresüberlebensrate und ein schlechteres 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben im Vergleich zu der Gruppe ≥ 18 . Auch konnte ein LN von < 18 als unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes OS und DSS bestätigt werden. Interessanterweise hatte sich auch bei der Arbeit von Ebrahimi et al. [159], bei der anfänglichen Einordnung in kategoriale Variablen, ein schlechteres Abschneiden der Patienten mit $\text{LN} \geq 32$ im Vergleich zu Patienten mit 24-31 LK gezeigt, welches, genauso wie die Resultate der vorliegenden Arbeit, einen einfachen linearen Zusammenhang zwischen der Anzahl an entfernten LK und Überleben ausschließt. Auch hier lag der Benefit nur bei den mittleren Gruppen. Die Autoren legten in diesem Zusammenhang dar, dass die Gruppe mit $\text{LN} \geq 32$ vor allem fortgeschrittene Tumore (T3-T4, $p=0,340$) betraf und solche, die ein extrakapsuläres Wachstum ($p=0,017$) zeigten. Bei diesen nahmen die Chirurgen ein aggressiveres Vorgehen bei der Lymphknotenausräumung vor, mit der Erwartung einer größeren Wahrscheinlichkeit von zervikalen Lymphknotenmetastasen.

Ähnlich zu Ebrahimi's Einteilung sind Feng et al. [163] verfahren, die jeweils 4 Gruppen für pN0- und pN+-Patienten bildeten: pN0: < 16 , $16- < 22$, $22- < 28$, ≥ 28 ; pN+: < 19 , $19- < 24$, $24- < 34$, 34). Hierbei konnte aber weder ein Überlebensvorteil (neck recurrence rate (NRR), DSS) ausgemacht werden, noch zeigte sich die Lymphknotenausbeute (LN) als unabhängiger prognostischer Faktor.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Lemieux et al. [160]. Grundlage ihrer Berechnungen war die LN und die ausschließliche Betrachtung von pN0-Patienten. Sie konstatierten, dass der Überlebensnutzen bei Patienten mit < 18 LN deutlich stieg, je mehr LN entfernt wurden. Ab 18-43 entfernten LN setzte eine allmähliche Stabilisierung des OS ein. Ab 43 entfernten LN konnte kein Überlebensvorteil mehr ausgemacht werden.

6.3.3 Lymphknotenverhältnis (LNR)

In früheren Publikation wurde hierzu der leicht misszuverstehende Begriff der Lymphknotendichte (lymph node density, LND) verwendet, obwohl damit ein Verhältnis zwischen entnommenen und den darin enthaltenen befallenen LK gemeint war.

Die LNR kann als prognoserelevantes- und retrospektives Qualitätskriterium der ND betrachtet werden, da erst nach der pathohistologischen Untersuchung eine Aussage über die Qualität der ND und deren prognostische Relevanz getroffen werden kann. Intraoperativ kann dieser Parameter aufgrund der Notwendigkeit der endgültigen Aussage über den nodalen Befall nicht verwendet werden.

Es zeigten sich in der vorliegenden Arbeit signifikante Einflüsse der LNR-Gruppenzugehörigkeit bei drei der vier untersuchten Überlebensraten (OS, DSS und MFS). Im Zuge der Cox-Regressionsanalyse konnte LNR zudem für das OS neben dem pT-Status als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden. Interessanterweise zeigte dieselbe Analyse für die Überlebensarten, bei denen LNR keine Signifikanz zeigte, nämlich bei DSS und MFS, eine Signifikanz für den pN- Status. LNR und pN verhielten sich so gesehen komplementär (siehe Kapitel 5.5. Tabellarische Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse), während sie beide beim LR-RFS keine Rolle spielten. Daraus lässt sich schließen, dass beim DSS und MFS die Größe und die Lateralität exstirpiertes und diagnostizierter positiver Lymphknoten zusätzlich entscheidende Einflussgrößen sein können, welche durch die LNR nicht berücksichtigt werden (*s. Tabelle 41 in Kapitel 5.5.2*). Der pT- Status konnte auch hier als konstantester Parameter in allen vier Überlebensraten als unabhängiger Prognosemarker bestätigt werden.

Es sollte dabei beachtet werden, dass die LNR letztlich eine andere, um die Gesamtzahl LN erweiterte präzisierte Art der Abbildung des pN- Status darstellt. Dabei fließt nicht nur die Anzahl der exstirpierten LN ein, sondern es wird auch die Anzahl der Lymphknotenmetastasen in Zusammenhang mit der Gründlichkeit der durchgeführten ND gesetzt.

Somit entspricht LNR=0 dem pN0- Status, der, erwartungsgemäß, die beste Prognose mit sich brachte. Ebenso erwartungsgemäß wiesen höhere LNR- Werte in Anlehnung an höhere pN-Klassifizierungen schlechtere Überlebensraten auf. Es zeigte sich somit ein klinisch nachvollziehbarer Anstieg des Risikos.

Als weiteres Ergebnis konnte bei meiner Untersuchung ein Schwellenwert („cut off“) bei LNR = 0,045 als geeignete Trennlinie mit unterschiedlicher Überlebensprognose präsentiert werden. Somit könnte eine höhere LNR als Hinweis bzw. als Entscheidungshilfe für die

Notwendigkeit der Anwendung einer Erweiterung der ND und/oder einer adjuvanten Therapie genutzt werden.

Die Gründlichkeit bzw. Vollständigkeit bei der Durchführung der ND spielt für den Wert LNR neben dem pN- Status eine entscheidende Rolle. Das Verhältnis LNR kann zudem als eine Art lymphatischer Sicherheitsabstand bei pN+ Situationen betrachtet werden. Bei einem „LK-Picking“ einzelner verdächtiger LK und positivem Befund nähme sie den höchstmöglichen Wert an, nämlich $LNR = 1$ und wäre somit mit hohem Risiko behaftet. Ein hoher Wert würde einen ausgedehnten zervikalen Befall mit annähernd allen befallenen LN oder eine unvollständige ND repräsentieren oder beides. Mit anderen Worten beinhaltet eine hohe LNR immer eine ungünstigere Prognose, weil entweder eine hohe pN- Einteilung bei einer gründlichen Ausräumung oder eine vielleicht geringere Anzahl an Lymphknotenmetastasen bei einer weniger gründlichen Ausräumung vorliegt. Beide Konstellationen wären ungünstig. *Abbildung 16* stellt diese Besonderheit graphisch dar. Genau aus diesem Grund kann LNR nicht alleine sondern sollte daher immer im Zusammenhang mit dem aktuellen TNM-Staging betrachtet werden.

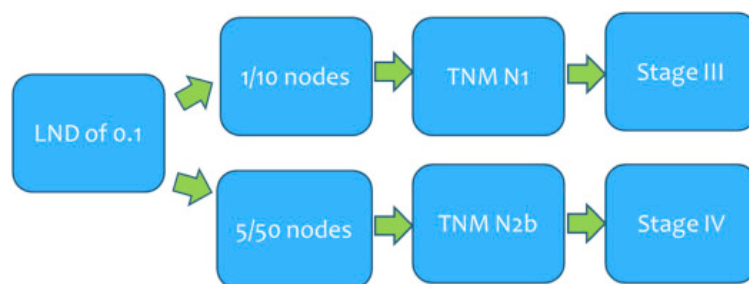


Abbildung 16: Differenzierung des LND (aus [1]) Hier entsprach die Bezeichnung LND (lymph node density) dem von uns angewandten Begriff LNR (lymph node ratio). Vergl. dazu Kapitel 6.2.

Nach Reinigsch et al. [14] erfährt die LNR den höchsten diagnostischen Wert bei pN1- pN2b- Patienten. Bei Patienten mit einem positiven LK zum Beispiel, im TNM- System einem Status von pN1 oder pN2a, entspräche die LNR im Zuge eines Lymphknotenpickings, einem Wert von 1. Um diesen Wert unter die in der Literatur beschriebenen cut-off Grenzen zu verschieben, wäre die Erweiterung der ND nötig. Durch die Entfernung von einer größeren Anzahl von LK, wäre eine Fehleinschätzung des Halslymphknotenstatus und damit ein „understaging“ vermeidbar, sodass hier von einem eindeutigen Benefit für den Patienten ausgegangen werden kann [14]. Das gleiche gilt auch bei pN2b- Patienten mit mehreren ipsilateralen befallenen LK. Durch die notwendige Erweiterung der ND auf die Gegenseite und der damit einhergehenden Erhöhung der Lymphknotenausbeute macht der Fund von metastasenfrem LK eine Existenz von zervikalen

Metastasen in anderen Bereichen unwahrscheinlicher. Werden dagegen weitere befallene LK auch über mehrere Level hinweg gefunden, erhöht es nicht nur die Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen, sondern auch ein radikalerer Ansatz in der Therapie wäre damit vonnöten [14]. Vergleichend dazu wäre allerdings der Wert von LNR bei einem pN2c- oder pN3- Status schwieriger zu interpretieren. Werden zum einen kontralaterale bzw. bilaterale Lymphknotenmetastasen gefunden, müssten die LNR der ND der Gegenseite berücksichtigt werden, ggf. müsste eine LNR für jede Seite getrennt ermittelt werden, um einen prognostisch - diagnostischen Nutzen durch die LNR zu erhalten. Bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen >6 cm (pN3) zum anderen ist häufig eine Differenzierung einzelner LK aufgrund von Kongglomeration nur unzureichend möglich, sodass auch hier der diagnostische und damit auch therapeutische Nutzen der LNR eingeschränkt ist [14].

Bei der Interpretation der Bedeutung der LNR für das Überleben zeigten die Ergebnisse unterschiedliche Ansätze der Autoren (s. *Tabelle 44*). So zeigt sich einmal, dass nicht nur unterschiedliche „cut-off“-Werte verwendet wurden, mit Werten von 2-30%, sondern auch, dass die Berechnung der LNR auf unterschiedlichen Ansätzen beruhte. Gleichwohl ist zu berücksichtigen, dass wir es mit unterschiedlichen Patientengruppen und Behandlungsprotokollen innerhalb der jeweiligen Zentren, auf deren Werte sich die Ergebnisse beziehen, zu tun haben, was die Varianz in den Werten begründet und die wissenschaftliche Beurteilung und den Vergleich einschränkt.

Liao et al. [13] postulierten, dass der optimale Schwellenwert abhängig ist von dem Ausmaß der ND. Grundlage dieser Annahme war, dass initiale Berechnungen und der Vergleich von Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an ausgeräumten Level (I-III vs. I-V) signifikant unterschiedliche Überlebensraten zeigten und deshalb auch getrennt von einander betrachtet wurden. Die Gruppe mit einer Resektion der Level I-V wies schlechtere Werte bezüglich der TNM- Stadiumeinteilung und Überleben auf. Folglich wurden unterschiedliche „cut-off“-Werte für beide Gruppen ermittelt.

Widersprüchlich hierzu ist eine Studie von Ebrahimi et al. [159], die keinen Überlebensvorteil einer Gruppe gegenüber anderen nach der Anzahl der resezierten Level darlegen konnten.

Die multizentrische Studie von Patel et al. [18], berechnete für die LNR einen „cut-off“ mittels der zeitabhängigen Grenzwertoptimierungskurve, dem gleichen Ansatz, der in meiner Arbeit Anwendung fand. Ein Wert von $\leq 0,07$ wurde demnach als prognostisch für ein besseres OS und besseres DSS identifiziert. Patienten mit einem LNR von $>0,07$ bzw. 7% hatten demzufolge ein erhöhtes Risiko durch den Tumor zu sterben (HR 1,62, $p=0,004$). Meine Werte

zum Vergleich seien hier noch einmal genannt: „cut-off“ von 0,045 (HR 1,451, $p=0,037$). Andere Ansätze für die Berechnung der LNR, wie der Median- bzw. Mittelwert oder der minimale p-Wert seien hier der Vollständigkeit genannt (s. *Tabelle 44*)

Einige Autoren berechneten „cut-off“-Werte und kategorisierten ihre Kohorten in „high-, intermediate- und low-risk-“ Gruppen [16, 17, 174], auf deren Grundlage eine Empfehlung bezüglich der Zuführung zu adjuvanten Therapiemaßnahmen ausgesprochen wurde. An dieser Stelle sei auf den letzten Absatz verwiesen.

Die LNR konnte in diversen Studien (s. *Tabelle 44 und 45, letzte Spalte*) als prognostische Einflussgröße für das OS, DSS, DFS und die lokoregionäre Kontrolle bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle nachgewiesen werden.

Gil et al. und Sayed et al. [9, 15] legten in ihrer Untersuchung dar, dass die LNR eine größere prognostische Aussagekraft im Bezug auf das OS, DSS und die lokale Kontrolle aufwies, als die bestehende pN- Klassifikation. Ähnliche Ergebnisse zeigten Kim et al. [12] auf, bei der LNR die einzige unabhängige Variable war, mit prognostischer Aussagekraft auf das OS und DSS bei pN+-Patienten, mit höheren Werten für LNR und einem schlechteren Überleben der Patienten.

Nennenswert ist, dass bei diversen Arbeiten (s. *Tabelle 44, Spalte 3*) Patienten mit pN0-Status ausgeschlossen wurden, was auch eine Erklärung für die unterschiedlichen cut-off-Werte sein könnte.

Ridder et al. [11] haben im Gegensatz zu oben genannten Stimmen kein Benefit der LNR nachweisen können. So wurde in diesem Zusammenhang die Anzahl an positiven LK als ein zuverlässigerer Parameter identifiziert, da die LNR stark von verschiedenen Einflussfaktoren, wie der chirurgischen Technik und der pathohistologischen Aufbereitungsmethode abhängig ist. Ähnlich zeigte es auch die kürzlich publizierte und 12.437 Patienten umfassende Studie von Roberts et al. [175]. Sie konnten keine prognostische Signifikanz der LNR aufzeigen, bestätigten aber einen prognostischen Einfluss des bestehenden AJCC-Stagings und der Anzahl an positiven LK. Für Letzteres bestand eine deutliche Korrelation zwischen >5 positiven LK und einem reduzierten Überleben.

Viele Autoren [9, 18, 174, 176] sehen in der LNR eine Möglichkeit der Risikostratifizierung, welche parallel zur bestehenden pN- Klassifikation Anwendung finden könnte, vornehmlich um Patienten mit schlechterer Prognose herauszufiltern und sie adjuvanten ggf. multimodalen Therapiekonzepten zuzuführen. Es würden dadurch auch die Patienten profitieren, die durch solch eine Risikoeinteilung strahlenbedingten bzw. toxischen Nebenwirkungen einer adjuvanten Therapie nicht ausgesetzt werden müssten. So würde es zum

Beispiel nach Ebrahimi et al. [174] pN1-Patienten helfen, die aufgrund nur eines befallenen LK normalerweise nicht einer adjuvanten Radiotherapie zugeführt werden, obwohl Studien [177, 178] zeigen, dass selbst Patienten mit pN1-Status von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren. Bei pN2-Patienten würde dagegen die klinische Implikation der LNR keinen Mehrwert darstellen, da diese Patienten generell einer adjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie unterzogen werden [174].

An dieser Stelle sei an eine Studie von Urban et al. [179] verwiesen, die einen Überlebensnutzen einer adjuvanten Strahlentherapie auf die Patienten mit einer weit höheren LNR>12,5% aufgezeigt haben.

Tabelle 44: Literaturübersicht: LNR (hier als LND bezeichnet) als Prognoseindikator bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren; modifiziert nach [180].

Authors	Year	Cancer site	<i>n</i>	Statistical method	LND (%)	Significant outcomes in multiv. Analysis
Lieng et al. [180]	2015	Oral tongue, node positive	72	Minimum <i>P</i> -value	14,3	OS, DFS
Prabhu et al. [181]	2014	Oral cavity and laryngeal cancer	350	Minimum <i>P</i> -value	20	OS, LRC
Rudra et al. [182]	2014	Head and neck cancer, node positive	38	Validation study	20	OS, DFS
Patel et al. [18]	2013	Oral cavity cancer	4254	ROC analysis	7	OS, DSS, DFS, LC, LRC, DM
Urban et al. [179]	2013	Oral cavity cancer, node positive	3091	Previously published thresholds	6.5, 12.5	OS, DSS
Sayed et al. [15]	2013	Oral cavity cancer	1408	ROC analysis	8,8	For node positive: OS, DFS, RC
Kim et al. [7]	2012	Oral cavity cancer	95	Mean	4	OS
Liao et al. [13]	2012	Oral cavity cancer, node positive	457	Minimum <i>P</i> -value	4.8 (levels I–V ND)	Levels I–III ND: DSS, DFS, DM, RC
					16 (levels I–III ND)	Levels I–V ND: OS, DSS, DFS, LC, RC
Amar et al. [6]	2012	Tongue, floor of mouth, node positive	182	Median	6	DFS, LRC

Ebrahimi et al. [174]	2011	Oral cavity cancer	313	Determined graphically	2.5–7.5 % 7.5–20 % >20 %	OS, DSS, RC
Kim et al. [12]	2011	Oral cavity cancer, node positive	211	Median	6	OS, DSS
Gil et al. [9]	2009	Oral cavity cancer	386	Median	6	OS, DSS, LRC
Shrime et al. [16]	2009	Oral cavity cancer, node positive	2955	Minimum <i>P</i> -value	0–6 % 6–12.5 % >12.5 %	OS

Legende: OS – overall survival, DFS – disease free survival, DSS – disease specific survival, LRC – locoregional control, LC – local control, DM – distant metastasis.

6.3.4 Lymphknotenleveldichte (LNLD)

Eine pathohistologische Untersuchung im Sinne einer Zählung der Lymphknotenausbeute erscheint technisch einfacher und weniger techniksensibel zu sein, als eine intraoperative histologische Schnellschnittuntersuchung.

Die dargelegten Hinweise über die Varianz der Lymphknotenausbeute (s. Kapitel 6.3.1) legen nahe, dass für diese Varianz neben der anatomischen interindividuellen Variabilität die chirurgische Resektion oder die pathohistologische Aufbereitung verantwortlich sein können. Gegenstand dieser Arbeit war lediglich der chirurgische Aspekt und nicht die pathohistologische Methodik, während auf die anatomiebedingte Varianz zur Zeit kein Einfluss genommen werden kann.

Da die bloße Anzahl der entnommenen Lymphknoten nur einen eingeschränkten Hinweis auf die Ausdehnung der durchgeführten ND gibt, wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals der Parameter der Lymphknotenleveldichte (LNLD) eingeführt, der die Anzahl an ausgeräumten Level berücksichtigt, indem er die Anzahl aller entnommener LK in Relation dazu setzt. Meiner Ansicht nach ist hier der Begriff der Dichte treffend, da sich die LNLD auf das ausgeräumte Volumen der Halskompartimente bezieht. Hintergrund dieses Ansatzes war die Überlegung, dass die Lymphknotenausbeute bei einer beispielsweise gründlich durchgeführten ND der Level I-III immer noch größer ausfallen würde als bei einer technisch weniger gründlichen ND der Level I-V [159]. Auch die Unterscheidung zwischen einer uni- bzw. bilateralen ND könnte somit vernachlässigt werden.

Eine reine Stratifizierung nach der Anzahl an resezierten Levels zeigte in vorherigen Untersuchungen keinen Überlebensvorteil einer Gruppe gegenüber anderen [159]. Im Gegensatz dazu erwies sich gLNLD in meiner Untersuchung als ein Prognosefaktor für das OS, sowohl in der Gesamtbetrachtung der Kohorte als auch bei der alleinigen Betrachtung der Patienten mit

pN0- Status. Die Zugehörigkeit zur einer gLNLD- Gruppe zeigte mit höherer Einteilung ein längeres Überleben in der Kaplan-Meier-Betrachtung (Gesamtpopulation pN0 und pN+: OS, bei nur pN0: OS, MFS). Der Wegfall der Prognoserelevanz bei pN+-Patienten in Kaplan-Meier-Überlebensberechnungen spiegelt die Dominanz des positiven Lymphknotenbefunds als Parameter wieder.

Auch innerhalb der Cox-Regressionsanalyse, konnte gLNLD als unabhängiger Faktor für das OS für die Gesamtpopulation, für pN0- und pN+-Patienten, identifiziert werden. Innerhalb der pN0-Patienten verblieb gLNLD als einziger Prognosefaktor, wohingegen bei der Gesamtpopulation und bei pN+-Patienten auch der klassische Prognosefaktor pT bestätigt werden konnte. Auch beim DSS bei pN0-Patienten war gLNLD der einzig nach den Berechnungen verbliebende Prognosefaktor. Gleiches zeigte sich beim LR-RFS, wo innerhalb der multivariaten Analyse gLNLD und pT als unabhängige Prognoseindikatoren bestehen blieben.

Eine klinisch nachvollziehbare Steigerung der Überlebenserwartung bei steigender gLNLD zeichnete sich ab. Es zeigte sich, dass eine gLNLD von 1-5, d.h. eine Entfernung von weniger als 6 Lymphknoten pro Level, in einem unterdurchschnittlichen OS resultiert (von einem Gesamt-OS von 55,9% auf 28,6%). Die besten Resultate zeigte dagegen die Gruppe gLNLD15+. Patienten mit gLNLD6-10 und gLNLD11-15 entfernten LK pro Level lagen im Mittelfeld und zeigten ähnliche Werte. Dieses gleiche Abschneiden mit einem OS für gLNLD6-10 und gLNLD11-15 von 64,5% bzw. 65,6% legt die Vermutung nahe, dass wir es, ähnlich wie bereits bei der LN diskutiert, innerhalb dieser Spanne nicht mehr mit einer linearen Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeiten bei zunehmender Zahl an Lymphknoten zu tun haben, sondern dass ein Schwellenwert existiert, ab dem die Werte für das OS nahezu stagnieren. Erst ab 15 LK pro Level zeigte sich ein zusätzlicher lebensverlängernder Effekt (gLNLD15+ OS 76,5%).

Dennoch war die Steigerungsrate des OS nicht so ausgeprägt, wie die zwischen gLNLD1-5 und dem Mittelfeld, was den Hauptbenefit in diesem unteren Bereich vermuten lässt. Somit kann als wichtiges Ergebnis die Grenze für eine günstige Prognose bei LNLD>6 empfohlen werden, weil innerhalb der Spanne 6-10 der lebensverlängernde Effekt der ND am größten ist.

Dies zeigte sich auch bei der Betrachtung der LNLD als binäre Variable (≤ 6 , >6). Nur bei cLNLD>6 war ein positiver Effekt der ND erkennbar, indem eine signifikante Unterscheidung zwischen pN0- und pN+- Status innerhalb der Kaplan-Meier-Betrachtung ersichtlich wurde (s. Abb.14). Anders ausgedrückt heißt das, dass bei zu geringer cLNLD<6 der Unterschied

zwischen pN0 und pN+ nicht mehr gegeben war und erst bei ausreichender cLNLD >6 die pN0-Patienten von der ND profitierten. Bei cLNLD <6 dagegen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen pN0 und pN+. Ausschließlich die Gruppe cLNLD >6 zeigte beim MFS ein besseres Überleben beim pN0-Status.

Deshalb halten ich die Einteilung des LNLD nach Gruppen innerhalb der vorgeschlagenen Grenzen für klinisch interessanter. Der „cut off“ LNLD >6 sollte dagegen als die Minimalanforderung an die Gründlichkeit einer ND angesehen werden. Somit kann die LNLD neben der LNR als weitere prognoserelevante Einflussgröße und als Qualitätskriterium der Durchführung der ND gesehen werden.

Zu dem oben Gesagten muss bedacht werden, dass in der LNLD15+-Gruppe wenige „events“ bestanden und damit die statistische Aussagekraft in dieser Gruppe limitiert war.

Die Bedeutung der gLNLD zeigte sich zusätzlich besonders bei pN0-Patienten: Je höher die gLNLD, desto besser waren die Überlebensraten für das OS. Daraus schlussfolgernd ist der „cN0-Hals“ nicht nur kein Argument, eine ND zu unterlassen, im Gegenteil, auch bei vermutetem pN0-Status wirkt eine ND lebensverlängernd, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass gLNLD >6 ist. Ähnliche Ergebnisse publizierten auch Brennan et al. und Ferlito et al. [183, 184]. Für Patienten mit pN0-Status ist es dementsprechend wichtig, in eine möglichst hohe gLNLD- Gruppe zu gelangen (OS von 76,5% bei gLNLD15+).

Warum eine erneute Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten der gLNLD15+ vorlag, könnte wiederum an dem bereits beschriebenen Aspekt, fortgeschrittener Tumore mit höherer LN und bilateraler ND, liegen (s. S. 76 letzter Absatz). Das würde allerdings gegen die Theorie sprechen, dass die LNLD unabhängig von einer uni- bzw. bilateralen ND als Prognoseindikator herangezogen werden kann.

Kritisch betrachtet werden muss bei der LNLD der Fakt, dass die anatomische Levelteilung von der Größe des Gewebevolumens her als ungleich eingestuft werden muss. Demnach variiert auch die Lymphknotenausbeute synchron zur unterschiedlichen Levelaufteilung und Levelresektion. Des Weiteren muss beim Vergleich der Ergebnisse mit LN und LNR berücksichtigt werden, dass bei der LNLD lediglich die Werte von 237 der insgesamt 284 Patienten herangezogen werden konnten, da lediglich bei diesen, Angaben über die Anzahl an resezierten Level vorlagen.

6.4 Schlussfolgerungen und klinische Implikation

LN. Die Lymphknotenanzahl konnte in meiner Untersuchung als prognostischer Faktor nicht bestätigt werden. Auch eine Differenzierung zwischen pN0 und pN+ zeigte bei der Betrachtung von LN allein keinen prognostischen Einfluss.

LNR. Die LNR konnte als unabhängiger prognostischer Faktor für das OS bestätigt werden. Mit der LNR von 0,045 konnte eine geeignetere Größe bestimmt werden, die prognostisch relevante Werte für das Überleben zeigte. Patienten mit einem Wert von $>0,045$ zeigten ein höheres Sterberisiko als Patienten mit $LNR=0$ bzw. $LNR \leq 0,045$ (HR 1,451, $p=0,037$).

LNLD. Der neu eingeführte Begriff der LNLD konnte als unabhängiger prognostischer Faktor für das OS (HR 0,544, $p=0,012$) und das LR-RFS (HR 0,644, $p=0,032$) bestätigt werden. Höhere Werte für gLNLD zeigten dabei einen signifikanten Überlebensvorteil (gLNLD15+ vs. gLNLD6-10,11-15 vs. gLNLD1-5).

Auch bei der Einzelbetrachtung von pN0- und pN+-Patienten konnte sowohl gLNLD als auch cLNLD als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden. gLNLD war bei pN0-Patienten der einzige zuverlässige prognostische Faktor für das OS (HR 0,344, $p=0,009$) und DSS (HR 0,102, $p=0,021$). Bei pN+-Patienten konnte die gLNLD beim OS als signifikante Einflussgröße identifiziert werden (HR 0,075, $p=0,051$). cLNLD war auch bei pN0-Patienten der einzig verbliebende unabhängige prognostische Faktor für das OS (HR 0,385, $p=0,035$). Ein „cut-off“ von 6 wurde dabei als geeignete Größe ermittelt. Patienten mit einem „cut-off“ von ≤ 6 hatten ein höheres Sterberisiko als Patienten mit mehr als 6 entfernten LK pro Level.

Im Gegensatz zu den Studienergebnissen einiger Autoren, die eine zurückhaltende Entscheidung zur ND und eine Hinwendung zu einem minimalinvasiveren Vorgehen empfehlen [185, 186], demonstrieren die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass eine größere Lymphknotenausbeute, d.h. eine geringere LNR und höhere Werte für LNLD (beide aber nur bei einer ausreichenden Lymphknotenausbeute) zu besseren Überlebensraten führten, was zur Empfehlung zur größtmöglichen operativen Sorgfalt der ND, auch bei N0-Patienten führt.

Auf Grundlage der S3- Richtlinie für Mundhöhlenkarzinome [94] wird bei unauffälligem LK- Befund, d.h. beim cN0- Status, eine Ausräumung der Level I-III empfohlen. Dieser Empfehlung und meiner Empfehlung von der Entfernung von mindestens 6 LK pro Level entsprechend, komme ich übereinstimmend mit den Ergebnissen von Ebrahimi et al. [159] zu dem Schluss, dass sobald 18 LK bei der Ausräumung der Level I-III entfernt und pathologisch verifiziert werden, okkulte Lymphknotenmetastasen ausreichend erfasst werden und eine

Mehrentnahme an LK lediglich ab LNLD>15 zu einem weiteren ausschlaggebenden Überlebensvorteil führt.

Aufgrund unterschiedlicher Interpretationsansätze ist die LNR nur unter Berücksichtigung der Gesamtsituation, beziehungsweise des Tumorstadiums, zur Prognosebestimmung und als Qualitätsindikator für die ND geeignet. Meine Daten legen nahe, dass die LNLD, im Vergleich zur LNR, noch besser dazu geeignet ist.

Ich empfehle entsprechend, dass im Zuge einer ND mindestens 6 LK pro Level (LNLD \geq 6) entfernt werden sollten. Gleichzeitig sollte versucht werden, eine möglichst hohe LNLD zu erreichen. Zudem ist eine LNR von $>0,045$ als Hinweis für eine ungünstige Prognose und somit als Argument für eine Erweiterung der Therapie zu verstehen, um vom einem signifikanten Überlebensvorteil zu profitieren.

6.5 Ausblick

Vor dem Hintergrund oben aufgeführter Limitationen wäre es sinnvoll, den Parameter der LNLD nach dem T- und N- Status auch in Bezug auf verschiedene andere tumorbiologische Parameter (z.B. extrakapsuläres Wachstum, HPV-Status etc.) hin zu untersuchen. Auch eine Differenzierung bezüglich der Tumorlokalisation und der Art der ND wären sinnvolle Ansätze neuer Untersuchungen. Da die Studie sich lediglich auf die Levelteilung ohne Sublevel bezogen hat, wäre es von Interesse zu untersuchen, ob eine zusätzliche Untergliederung, d.h. der Einbezug von Sublevel und wenn ja welcher, sinnvoll ist. Da die LNR bereits mehrfach als prognoserelevant beschrieben wurde, wäre als weiterer möglicher Ansatz eine Kombination aus LNR und LNLD, mit der Verknüpfung von Gesamtanzahl an LK und positiven LK unter Einbezug der resezierten Level, ggf. vielversprechend.

Weitere, größer angelegte, multizentrische und prospektive Studien sind notwendig, um die LNLD auf ihren Effekt auf das Überleben zu bestätigen und evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapieentscheidung zu entwickeln.

Aufgrund der Einfachheit der Bestimmung, könnte die LNLD, bei Verfügbarkeit entsprechender technischer und personeller Ressourcen, als intraoperatives Diagnostikum verwendet werden. Anhand einer Auszählung der LK pro Level könnte der Operateur intraoperativ entscheiden, ob der Umfang an exstirpierten LK ausreichend ist. Eine mikroskopische Beurteilung könnte später erfolgen. Eine prospektive Untersuchung dieses Vorgehens wäre ebenfalls als erste praktische Anwendung der gewonnenen Erkenntnisse interessant.

7 Literatur

1. Kim, R.Y., B.B. Ward, H.C. Brockhoff, 2nd, J.I. Helman, T.M. Braun, and C.A. Skouteris, *Correlation of Lymph Node Density With Negative Outcome Predictors in Oral and Maxillofacial Squamous Cell Carcinoma*. J Oral Maxillofac Surg, 2016. **74**(10): p. 2081-4.
2. Lambert, R., C. Sauvaget, M. de Camargo Cancela, and R. Sankaranarayanan, *Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011. **23**(8): p. 633-41.
3. Albers, A.E., R. Grabow, X. Qian, M.D. Jumah, V.M. Hofmann, A. Krannich, and G. Pecher, *Efficacy and toxicity of docetaxel combination chemotherapy for advanced squamous cell cancer of the head and neck*. Mol Clin Oncol, 2017. **7**(1): p. 151-157.
4. Qian, X., C. Ma, T.K. Hoffmann, A.M. Kaufmann, and A.E. Albers, *Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy for advanced head and neck cancer: a meta-analysis of the 5-year efficacy and safety*. Springerplus, 2015. **4**: p. 208.
5. Reuther, T., N.K. Posselt, J. Rabbels, and A.C. Kubler, *[Oral squamous cell carcinoma Retrospective analysis of therapy results and prognosis by neoadjuvant, preoperative radio-chemotherapy]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2006. **10**(1): p. 18-29.
6. Amar, A., A. Rapoport, O.A. Curioni, R.A. Dedivitis, C.R. Cernea, and L.G. Brandao, *The density of metastatic lymph node as prognostic factor in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth*. Braz J Otorhinolaryngol, 2012. **78**(3): p. 86-90.
7. Kim, K.Y. and I.H. Cha, *Risk stratification of oral cancer patients using a combined prognostic factor including lymph node density and biomarker*. J Cancer Res Clin Oncol, 2012. **138**(3): p. 483-90.
8. Park, J.O., Y.H. Joo, K.J. Cho, and M.S. Kim, *Lymph node density as an independent prognostic factor in node-positive patients with tonsillar cancer*. Head Neck, 2015.
9. Infante-Cossio, P., E. Torres-Carranza, A. Cayuela, J.L. Gutierrez-Perez, and M. Gili-Miner, *Quality of life in patients with oral and oropharyngeal cancer*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2009. **38**(3): p. 250-5.
10. Ong, W., R. Zhao, B. Lui, W. Tan, A. Ebrahimi, J.R. Clark, K.C. Soo, N.C. Tan, H.K. Tan, and N.G. Iyer, *Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue*. Head Neck, 2015.

11. de Ridder, M., C.C. Marres, L.E. Smeele, M.W. van den Brekel, M. Hauptmann, A.J. Balm, and M.L. van Velthuysen, *A critical evaluation of lymph node ratio in head and neck cancer*. *Virchows Arch*, 2016.
12. Kim, S.Y., S.Y. Nam, S.H. Choi, K.J. Cho, and J.L. Roh, *Prognostic value of lymph node density in node-positive patients with oral squamous cell carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(8): p. 2310-7.
13. Liao, C.T., C. Hsueh, L.Y. Lee, C.Y. Lin, K.H. Fan, H.M. Wang, S.F. Huang, I.H. Chen, C.J. Kang, S.H. Ng, C.K. Tsao, Y.C. Huang, and T.C. Yen, *Neck dissection field and lymph node density predict prognosis in patients with oral cavity cancer and pathological node metastases treated with adjuvant therapy*. *Oral Oncol*, 2012. **48**(4): p. 329-36.
14. Reinisch, S., A. Kruse, M. Bredell, H.T. Lubbers, T. Gander, and M. Lanzer, *Is lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence-free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma?* *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(6): p. 1912-8.
15. Sayed, S.I., S. Sharma, P. Rane, S. Vaishampayan, S. Talole, P. Chaturvedi, D. Chaukar, A. Deshmukh, J.P. Agarwal, and K. D'Cruz A, *Can metastatic lymph node ratio (LNR) predict survival in oral cavity cancer patients?* *J Surg Oncol*, 2013. **108**(4): p. 256-63.
16. Shrime, M.G., G. Bachar, J. Lea, C. Volling, C. Ma, P.J. Gullane, R.W. Gilbert, J.C. Irish, D.H. Brown, and D.P. Goldstein, *Nodal ratio as an independent predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity*. *Head Neck*, 2009. **31**(11): p. 1482-8.
17. Wang, Y.L., S.H. Feng, J. Zhu, G.P. Zhu, D.S. Li, Y. Wang, Y.X. Zhu, G.H. Sun, and Q.H. Ji, *Impact of lymph node ratio on the survival of patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based analysis*. *PLoS One*, 2013. **8**(2): p. e56613.
18. Patel, S.G., M. Amit, T.C. Yen, C.T. Liao, P. Chaturvedi, J.P. Agarwal, L.P. Kowalski, A. Ebrahimi, J.R. Clark, C.R. Cernea, S.J. Brandao, M. Kreppel, J. Zoller, D. Fliss, E. Fridman, G. Bachar, T. Shpitzer, V.A. Bolzoni, P.R. Patel, S. Jonnalagadda, K.T. Robbins, J.P. Shah, and Z. Gil, *Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research*. *Br J Cancer*, 2013. **109**(8): p. 2087-95.
19. Cianchi, F., A. Palomba, V. Boddi, L. Messerini, F. Pucciani, G. Perigli, P. Bechi, and C. Cortesini, *Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a*

- minimum number of lymph nodes to be examined.* World journal of surgery, 2002. **26**(3): p. 384-389.
20. Herr, H.W., B.H. Bochner, G. Dalbagni, S.M. Donat, V.E. Reuter, and D.F. Bajorin, *Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer.* The Journal of urology, 2002. **167**(3): p. 1295-1298.
 21. Le Voyer, T.E., E.R. Sigurdson, A.L. Hanlon, R.J. Mayer, J.S. Macdonald, P.J. Catalano, and D.G. Haller, *Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089.* J Clin Oncol, 2003. **21**(15): p. 2912-9.
 22. Peyre, C.G., J.A. Hagen, S.R. DeMeester, N.K. Altorki, E. Ancona, S.M. Griffin, A. Holscher, T. Lerut, S. Law, T.W. Rice, A. Ruol, J.J. van Lanschot, J. Wong, and T.R. DeMeester, *The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection.* Ann Surg, 2008. **248**(4): p. 549-56.
 23. Volpe, C.M., D.L. Driscoll, and H.O. Douglass, Jr., *Outcome of patients with proximal gastric cancer depends on extent of resection and number of resected lymph nodes.* Ann Surg Oncol, 2000. **7**(2): p. 139-44.
 24. Weir, L., C. Speers, Y. D'Yachkova, and I.A. Olivotto, *Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer.* J Clin Oncol, 2002. **20**(7): p. 1793-9.
 25. Chen, S.L. and A.J. Bilchik, *More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study.* Annals of surgery, 2006. **244**(4): p. 602.
 26. Prandi, M., R. Lionetto, A. Bini, G. Francioni, G. Accarpio, A. Anfossi, E. Ballario, G. Becchi, S. Bonilauri, and A. Carobbi, *Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial.* Annals of surgery, 2002. **235**(4): p. 458.
 27. Robert-Koch-Institut. *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut.* 2015 [13.11.2015]; Available from: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>.
 28. Ferlay J., S.I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. *GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11.* 2014 [16.01.2015]; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
 29. Warnakulasuriya, S., *Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer.* Oral Oncol, 2009. **45**(4-5): p. 309-16.

30. Llewellyn, C.D., N.W. Johnson, and K.A. Warnakulasuriya, *Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive literature review*. Oral Oncol, 2001. **37**(5): p. 401-18.
31. Oliver, A.J., J.F. Helfrick, and D. Gard, *Primary oral squamous cell carcinoma: a review of 92 cases*. J Oral Maxillofac Surg, 1996. **54**(8): p. 949-54; discussion 955.
32. Hirata, R.M., D.A. Jaques, R.G. Chambers, J.R. Tuttle, and W.D. Mahoney, *Carcinoma of the oral cavity. An analysis of 478 cases*. Ann Surg, 1975. **182**(2): p. 98-103.
33. Bagan, J., G. Sarrion, and Y. Jimenez, *Oral cancer: clinical features*. Oral Oncol, 2010. **46**(6): p. 414-7.
34. Mashberg, A., F. Merletti, P. Boffetta, S. Gandolfo, F. Ozzello, F. Fracchia, and B. Terracini, *Appearance, site of occurrence, and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino, Italy*. Cancer, 1989. **63**(12): p. 2522-7.
35. Jovanovic, A., E.A. Schulten, P.J. Kostense, G.B. Snow, and I. van der Waal, *Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma*. J Oral Pathol Med, 1993. **22**(10): p. 459-62.
36. Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V. *GEKID-Atlas*. 2014 18. November; Available from: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>.
37. Howaldt, H.P., H. Vorast, J.C. Blecher, M. Reicherts, and M. Kainz, *[Results of the DOSAK tumor register]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2000. **4 Suppl 1**: p. S216-25.
38. Massano, J., F.S. Regateiro, G. Januario, and A. Ferreira, *Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. **102**(1): p. 67-76.
39. Bell, R.B., D. Kademani, L. Homer, E.J. Dierks, and B.E. Potter, *Tongue cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity?* J Oral Maxillofac Surg, 2007. **65**(2): p. 229-36.
40. Brandizzi, D., M. Gandolfo, M.L. Velazco, R.L. Cabrini, and H.E. Lanfranchi, *Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2008. **13**(9): p. E544-8.
41. Carinci, F., S. Pelucchi, A. Farina, G. Bonsetti, M. Mastrandrea, and C. Calearo, *Site-dependent survival in cancer of the oral cavity*. J Craniofac Surg, 1997. **8**(5): p. 399-403; discussion 404.
42. Lo, W.L., S.Y. Kao, L.Y. Chi, Y.K. Wong, and R.C. Chang, *Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival*. J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**(7): p. 751-8.

43. Amit, M., T.C. Yen, C.T. Liao, P. Chaturvedi, J.P. Agarwal, L.P. Kowalski, A. Ebrahimi, J.R. Clark, M. Kreppel, J. Zoller, E. Fridman, V.A. Bolzoni, J.P. Shah, Y. Binenbaum, S.G. Patel, and Z. Gil, *Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study*. *Cancer*, 2013. **119**(24): p. 4242-8.
44. Ebhardt, H., Schmidt-Westhausen, A. M., *Die Leukoplakie der Mundschleimhaut, Diagnostik - Therapie - Prognose*. *Oralchirurgie Journal*, 2010. **2010**(3): p. 8-12.
45. Barnes, L., J. Eveson, P. Reichart, and D. Sidransky, *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Head and Neck*. 2005. Lyon: IARC.
46. Reichart, P.A., *Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans*. *Community dentistry and oral epidemiology*, 2000. **28**(5): p. 390-398.
47. Ebhardt, H. and P.A. Reichart, *Curriculum Spezielle Pathologie für Zahnmediziner*. 2009: Quintessenz-Verlag-GmbH.
48. Bagan, J.V., Y. Jimenez, J.M. Sanchis, R. Poveda, M.A. Milian, J. Murillo, and C. Scully, *Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma*. *J Oral Pathol Med*, 2003. **32**(7): p. 379-82.
49. Batsakis, J.G., P. Suarez, and A.K. el-Naggar, *Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions*. *Oral Oncol*, 1999. **35**(4): p. 354-9.
50. Waldron, C.A. and W.G. Shafer, *Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias*. *Cancer*, 1975. **36**(4): p. 1386-1392.
51. Neville, B.W. and T.A. Day, *Oral cancer and precancerous lesions*. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2002. **52**(4): p. 195-215.
52. Hamner, J.E., 3rd, F.S. Mehta, J.J. Pindborg, and D.K. Daftary, *An epidemiologic and histopathologic study of leukoedema among 50,915 rural Indian villagers*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1971. **32**(1): p. 58-65.
53. Lay, K.M., K. Sein, A. Myint, S.K. Ko, and J.J. Pindborg, *Epidemiologic study of 600 villagers of oral precancerous lesions in Bilugyun: preliminary report*. *Community Dent Oral Epidemiol*, 1982. **10**(3): p. 152-5.
54. Shafer, W.G. and C.A. Waldron, *Erythroplakia of the oral cavity*. *Cancer*, 1975. **36**(3): p. 1021-8.
55. Bouquot, J.E. and H. Ephros, *Erythroplakia: the dangerous red mucosa*. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 1995. **7**(6): p. 59-67.

56. Halbritter, S.A., P. Spieler, and M.M. Bornstein, [*High risk lesions of the oral mucosa--Diagnosis, therapy and follow-up in two cases*]. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2007. **117**(7): p. 730-45.
57. Suter, V.G., R. Morger, H.J. Altermatt, P. Spieler, and M.M. Bornstein, [*Oral erythroplakia and erythroleukoplakia: red and red-white dysplastic lesions of the oral mucosa--part 2: cytodiagnosis, pathogenesis, therapy, and prognostic aspects*]. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2008. **118**(6): p. 510-8.
58. Suter, V.G., R. Morger, H.J. Altermatt, P. Spieler, and M.M. Bornstein, [*Oral erythroplakia and erythroleukoplakia: red and red-white dysplastic lesions of the oral mucosa--part 1: epidemiology, etiology, histopathology and differential diagnosis*]. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2008. **118**(5): p. 390-7.
59. Lin, W.J., R.S. Jiang, S.H. Wu, F.J. Chen, and S.A. Liu, *Smoking, alcohol, and betel quid and oral cancer: a prospective cohort study*. J Oncol, 2011. **2011**: p. 525976.
60. Macfarlane, G.J., T. Zheng, J.R. Marshall, P. Boffetta, S. Niu, J. Brasure, F. Merletti, and P. Boyle, *Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies*. Eur J Cancer B Oral Oncol, 1995. **31B**(3): p. 181-7.
61. Madani, A.H., M. Dikshit, D. Bhaduri, T. Aghamolaei, S.H. Moosavy, and A. Azarpaykan, *Interaction of alcohol use and specific types of smoking on the development of oral cancer*. Int J High Risk Behav Addict, 2014. **3**(1): p. e12120.
62. Mahapatra, S., R. Kamath, B.K. Shetty, and V.S. Binu, *Risk of oral cancer associated with gutka and other tobacco products: a hospital-based case-control study*. J Cancer Res Ther, 2015. **11**(1): p. 199-203.
63. Blot, W.J., J.K. McLaughlin, D.M. Winn, D.F. Austin, R.S. Greenberg, S. Preston-Martin, L. Bernstein, J.B. Schoenberg, A. Stemhagen, and J.F. Fraumeni, Jr., *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. Cancer Res, 1988. **48**(11): p. 3282-7.
64. Merletti, F., P. Boffetta, G. Ciccone, A. Mashberg, and B. Terracini, *Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy*. Cancer Res, 1989. **49**(17): p. 4919-24.
65. Hashibe, M., P. Brennan, S. Benhamou, X. Castellsague, C. Chen, M.P. Curado, L. Dal Maso, A.W. Daudt, E. Fabianova, L. Fernandez, V. Wunsch-Filho, S. Franceschi, R.B. Hayes, R. Herrero, S. Koifman, C. La Vecchia, P. Lazarus, F. Levi, D. Mates, E. Matos, A. Menezes, J. Muscat, J. Eluf-Neto, A.F. Olshan, P. Rudnai, S.M. Schwartz, E. Smith, E.M. Sturgis, N. Szeszenia-Dabrowska, R. Talamini, Q. Wei, D.M. Winn, D. Zaridze, W.

- Zatonski, Z.F. Zhang, J. Berthiller, and P. Boffetta, *Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(10): p. 777-89.
66. Rodriguez, T., A. Altieri, L. Chatenoud, S. Gallus, C. Bosetti, E. Negri, S. Franceschi, F. Levi, R. Talamini, and C. La Vecchia, *Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults*. Oral Oncol, 2004. **40**(2): p. 207-13.
67. Lewin, F., S.E. Norell, H. Johansson, P. Gustavsson, J. Wennerberg, A. Biorklund, and L.E. Rutqvist, *Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden*. Cancer, 1998. **82**(7): p. 1367-75.
68. Warnakulasuriya, S., C. Trivedy, and T.J. Peters, *Areca nut use: an independent risk factor for oral cancer*. BMJ, 2002. **324**(7341): p. 799-800.
69. Rosenquist, K., *Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden*. Swed Dent J Suppl, 2005(179): p. 1-66.
70. Zhang, Z.F., H. Morgenstern, M.R. Spitz, D.P. Tashkin, G.P. Yu, J.R. Marshall, T.C. Hsu, and S.P. Schantz, *Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999. **8**(12): p. 1071-8.
71. Hashibe, M., D.E. Ford, and Z.F. Zhang, *Marijuana smoking and head and neck cancer*. J Clin Pharmacol, 2002. **42**(11 Suppl): p. 103s-107s.
72. Seitz, H.K., S. Matsuzaki, A. Yokoyama, N. Homann, S. Vakevainen, and X.D. Wang, *Alcohol and cancer*. Alcohol Clin Exp Res, 2001. **25**(5 Suppl ISBRA): p. 137s-143s.
73. Poschl, G. and H.K. Seitz, *Alcohol and cancer*. Alcohol Alcohol, 2004. **39**(3): p. 155-65.
74. Pelucchi, C., I. Tramacere, P. Boffetta, E. Negri, and C. La Vecchia, *Alcohol consumption and cancer risk*. Nutr Cancer, 2011. **63**(7): p. 983-90.
75. Ng, S.K., G.C. Kabat, and E.L. Wynder, *Oral cavity cancer in non-users of tobacco*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(9): p. 743-5.
76. Miller, C.S. and B.M. Johnstone, *Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001. **91**(6): p. 622-35.
77. Gillison, M.L. and K.V. Shah, *Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human*

- papillomavirus in a subset of head and neck cancers*. *Curr Opin Oncol*, 2001. **13**(3): p. 183-8.
78. Mork, J., A.K. Lie, E. Glatte, G. Hallmans, E. Jellum, P. Koskela, B. Moller, E. Pukkala, J.T. Schiller, L. Youngman, M. Lehtinen, and J. Dillner, *Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(15): p. 1125-31.
 79. Wagner, S., N. Wurdemann, C. Hubbers, M. Reuschenbach, E.S. Prigge, G. Wichmann, J. Hess, A. Dietz, M. Durst, I. Tinhofer, M. von Knebel-Doberitz, C. Wittekindt, and J.P. Klussmann, [*HPV-associated head and neck cancer : mutational signature and genomic aberrations*]. *Hno*, 2015. **63**(11): p. 758-67.
 80. Wurdemann, N., S. Wagner, S.J. Sharma, E.S. Prigge, M. Reuschenbach, S. Gattenlohner, J.P. Klussmann, and C. Wittekindt, *Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma*. *Front Oncol*, 2017. **7**: p. 129.
 81. Doescher, J., J.A. Veit, and T.K. Hoffmann, [*The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual : Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery*]. *Hno*, 2017.
 82. Albers, A.E. and A.M. Kaufmann, *Therapeutic human papillomavirus vaccination*. *Public Health Genomics*, 2009. **12**(5-6): p. 331-42.
 83. Coordes, A., K. Lenz, X. Qian, M. Lenarz, A.M. Kaufmann, and A.E. Albers, *Meta-analysis of survival in patients with HNSCC discriminates risk depending on combined HPV and p16 status*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016. **273**(8): p. 2157-69.
 84. Tinhofer, I., K. Johrens, U. Keilholz, A. Kaufmann, A. Lehmann, W. Weichert, A. Stenzinger, C. Stromberger, K. Klinghammer, E.T. Becker, S. Dommerich, K. Stolz, V.M. Hofmann, B. Hildebrandt, L. Moser, J. Ervens, A. Bottcher, A. Albers, R. Stabenow, A. Reinecke, V. Budach, B. Hoffmeister, and J.D. Raguse, *Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence*. *Eur J Cancer*, 2015. **51**(4): p. 514-21.
 85. Balaram, P., K.R. Nalinakumari, E. Abraham, A. Balan, N.K. Hareendran, H.U. Bernard, and S.Y. Chan, *Human papillomaviruses in 91 oral cancers from Indian betel quid chewers--high prevalence and multiplicity of infections*. *Int J Cancer*, 1995. **61**(4): p. 450-4.
 86. Prigge, E.S., M. Arbyn, M. von Knebel Doeberitz, and M. Reuschenbach, *Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell*

- carcinomas: A systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer, 2017. **140**(5): p. 1186-1198.
87. Prigge, E.S., C. Toth, G. Dyckhoff, S. Wagner, F. Muller, C. Wittekindt, K. Freier, P. Plinkert, J. Hoffmann, S. Vinokurova, J.P. Klussmann, M. von Knebel Doeberitz, and M. Reuschenbach, *p16(INK4a) /Ki-67 co-expression specifically identifies transformed cells in the head and neck region*. Int J Cancer, 2015. **136**(7): p. 1589-99.
 88. Prigge, E.S., M. von Knebel Doeberitz, and M. Reuschenbach, *Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations*. Mutat Res Rev Mutat Res, 2017. **772**: p. 51-66.
 89. Wagner, S., C. Wittekindt, S.J. Sharma, N. Wuerdemann, T. Juttner, M. Reuschenbach, E.S. Prigge, M. von Knebel Doeberitz, S. Gattenlohner, E. Burkhardt, J. Pons-Kuhnemann, and J.P. Klussmann, *Human papillomavirus association is the most important predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer*. Br J Cancer, 2017. **116**(12): p. 1604-1611.
 90. Winn, D.M., *Diet and nutrition in the etiology of oral cancer*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(2): p. 437s-445s.
 91. Meurman, J.H., *Infectious and dietary risk factors of oral cancer*. Oral Oncol, 2010. **46**(6): p. 411-3.
 92. Fischer, C., A. Gerstner, and F. Bootz, *[Carcinoma of the mouth and pharynx--better prognosis by an early diagnosis!]*. Therapeutische Umschau. Revue therapeutique, 2004. **61**(5): p. 329-333.
 93. Wolff K.-D., Bootz F., Beck J., Bikowski K., Boehme P., Budach W., Burkhardt A., Danker H., Eberhardt W., Engers K., Fietkau R., Frerich B., Gauler T., Germann G., Gittler-Hebestreit N., Grötz K. A., Horch R., Ihrler S., Keilholz U., Lell M., Lübke A., Mantey W., Nusser-Müller-Busch R., Pistner H., Paradies K., Reichert Torsten E., Reinert S., Schliephake Henning, Schmitter M., Singer S., Westhofen M., Wirz S., and Wittlinger M. *Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie (S3)*. 2012; Available from:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLI_S3_Mundhoehlenkarzinom_122012-verlaengert.pdf.
 94. Knappe, M., M. Louw, and R.T. Gregor, *Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **126**(9): p. 1091-6.

95. Hodder, S.C., R.M. Evans, D.W. Patton, and K.C. Silvester, *Ultrasound and fine needle aspiration cytology in the staging of neck lymph nodes in oral squamous cell carcinoma*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2000. **38**(5): p. 430-6.
96. Ng, S.H., T.C. Yen, J.T. Chang, S.C. Chan, S.F. Ko, H.M. Wang, L.Y. Lee, C.J. Kang, A.M. Wong, and C.T. Liao, *Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck*. J Clin Oncol, 2006. **24**(27): p. 4371-6.
97. Kim, S.Y., J.L. Roh, J.S. Kim, C.H. Ryu, J.H. Lee, K.J. Cho, S.H. Choi, and S.Y. Nam, *Utility of FDG PET in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(2): p. 208-15.
98. Krabbe, C.A., P.U. Dijkstra, J. Pruim, B.F. van der Laan, J.E. van der Wal, J.P. Gravendeel, and J.L. Roodenburg, *FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases*. Oral oncology, 2008. **44**(1): p. 31-36.
99. Nahmias, C., E.R. Carlson, L.D. Duncan, T.M. Blodgett, J. Kennedy, M.J. Long, C. Carr, K.F. Hubner, and D.W. Townsend, *Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer*. J Oral Maxillofac Surg, 2007. **65**(12): p. 2524-35.
100. Civantos, F.J., R.P. Zitsch, D.E. Schuller, A. Agrawal, R.B. Smith, R. Nason, G. Petruzelli, C.G. Gourin, R.J. Wong, R.L. Ferris, A. El Naggar, J.A. Ridge, R.C. Paniello, K. Owzar, L. McCall, D.B. Chepeha, W.G. Yarbrough, and J.N. Myers, *Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(8): p. 1395-400.
101. Burns, P., A. Foster, P. Walshe, and T. O'Dwyer, *Sentinel lymph node biopsy in node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx*. J Laryngol Otol, 2009. **123**(4): p. 439-43.
102. Hart, R.D., J.G. Nasser, J.R. Trites, S.M. Taylor, M. Bullock, and D. Barnes, *Sentinel lymph node biopsy in N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **131**(1): p. 34-8.
103. Ferlito, A., A.R. Shaha, C.E. Silver, A. Rinaldo, and V. Mondin, *Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2001. **63**(4): p. 202-7.

104. Fietkau R; Iro H., *Lippen und Mundhöhle*, in *Radioonkologie Grundlagen und Klinik*. 2009, Bamberg, M; Molls, M; Sack, H.; München: Zuckerschwerdt. p. 137-163.
105. Hullmann, M., T.E. Reichert, R. Dahse, F. von Eggeling, H. Pistner, H. Kosmehl, and O. Driemel, *[Oral cytology: historical development, current status, and perspectives]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2007. **11**(1): p. 1-9.
106. Mehrotra, R., *The role of cytology in oral lesions: a review of recent improvements*. Diagn Cytopathol, 2012. **40**(1): p. 73-83.
107. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2011: John Wiley & Sons.
108. Wittekind, C. and I.U.a. Cancer, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 2010: Springer.
109. *Staging und Grading – die Basics der Tumorklassifikation verstehen*. 2015 [cited 27.11.2015; Available from: <https://www.lecturio.de/magazin/basics-tumorklassifikation/>].
110. Kreppel, M., H.T. Eich, A. Kubler, J.E. Zoller, and M. Scheer, *Prognostic value of the sixth edition of the UICC's TNM classification and stage grouping for oral cancer*. J Surg Oncol, 2010. **102**(5): p. 443-9.
111. Woolgar, J.A., J. Scott, E.D. Vaughan, J.S. Brown, C.R. West, and S. Rogers, *Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features*. Ann R Coll Surg Engl, 1995. **77**(5): p. 325-31.
112. Eckardt, A., *Tumorthherapie bei Mundhöhlenkarzinomen*, in *Curriculum Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie Band III*, Hausamen J., et al., Editors. 2003, Quintessenz-Verlag-GmbH. p. 447-480.
113. Metelmann, H.R., *[Chemotherapy and radiochemotherapy in tumors of the head-neck area]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2000. **4 Suppl 1**: p. S155-9.
114. Rodgers, L.W., Jr., S.P. Stringer, W.M. Mendenhall, J.T. Parsons, N.J. Cassisi, and R.R. Million, *Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth*. Head Neck, 1993. **15**(1): p. 16-9.
115. Bourhis, J., J. Overgaard, H. Audry, K.K. Ang, M. Saunders, J. Bernier, J.C. Horiot, A. Le Maitre, T.F. Pajak, M.G. Poulsen, B. O'Sullivan, W. Dobrowsky, A. Hliniak, K. Skladowski, J.H. Hay, L.H. Pinto, C. Fallai, K.K. Fu, R. Sylvester, and J.P. Pignon, *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis*. Lancet, 2006. **368**(9538): p. 843-54.
116. Glenny, A.M., S. Furness, H.V. Worthington, D.I. Conway, R. Oliver, J.E. Clarkson, M. Macluskey, S. Pavitt, K.K. Chan, and P. Brocklehurst, *Interventions for the treatment of*

- oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. Cd006387.
117. Schwenzler, N. and M. Ehrenfeld, *Spezielle Chirurgie, Band 2 (Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde), Lehrbuch zur Aus-und Weiterbildung; 3*. 2002, Georg Thieme Verlag.
 118. Kessler, P., G. Grabenbauer, A. Leher, S. Schultze-Mosgau, S. Rupprecht, and F.W. Neukam, [*Patients with oral squamous cell carcinoma. Long-term survival and evaluation of quality of life-initial results obtained with two treatment protocols in a prospective study*]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 2004. **8**(5): p. 302-10.
 119. Schultze, J., H. Schillmoller, J.C. Roldan, J. Wiltfang, and B. Kimmig, [*Preoperative radiochemotherapy for advanced oral cavity tumours : the Kiel DOSAK experience regarding curability and quality of life*]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 2006. **10**(4): p. 249-57.
 120. Hermann, R.M., R. Krech, J. Hartlapp, E. Esser, B. Christoph, M.K. Muller, and W. Wagner, [*The value of qualitative regression grading as a prognostic factor for survival after preoperative radiochemotherapy in patients with advanced head and neck cancer*]. *Strahlenther Onkol*, 2001. **177**(6): p. 277-82.
 121. Wiltfang, J., G. Grabenbauer, A. Bloch-Birkholz, A. Leher, F.W. Neukam, and P. Kessler, [*Evaluation of quality of life of patients with oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study-first results*]. *Strahlenther Onkol*, 2003. **179**(10): p. 682-9.
 122. Dunst, J., A. Becker, W.E. Fleig, and H.-J. Schmoll, *Simultane Radiochemotherapie*. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 1997. **94**(48): p. 3277-3280.
 123. Budach, V. and W. Budach, *Sequentielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren*. *Der Onkologe*, 2001. **7**(5): p. 533-549.
 124. Fein, D.A., W.R. Lee, W.R. Amos, R.W. Hinerman, J.T. Parsons, W.M. Mendenhall, S.P. Stringer, N.J. Cassisi, and R.R. Million, *Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30-year experience*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. **34**(2): p. 289-96.
 125. Fein, D.A., W.M. Mendenhall, J.T. Parsons, P.J. McCarty, S.P. Stringer, R.R. Million, and N.J. Cassisi, *Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery*. *Head Neck*, 1994. **16**(4): p. 358-65.
 126. Argiris, A., M.V. Karamouzis, D. Raben, and R.L. Ferris, *Head and neck cancer*. *Lancet*, 2008. **371**(9625): p. 1695-709.

127. Frerich, B., *Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien*. Der MKG-Chirurg, 2010. **3**(1): p. 16-24.
128. Smits, R.W., S. Koljenovic, J.A. Hardillo, I. Ten Hove, C.A. Meeuwis, A. Sewnaik, E.A. Dronkers, T.C. Bakker Schut, T.P. Langeveld, J. Molenaar, V.N. Hegt, G.J. Puppels, and R.J. Baatenburg de Jong, *Resection margins in oral cancer surgery: Room for improvement*. Head Neck, 2015.
129. Loree, T.R. and E.W. Strong, *Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma*. Am J Surg, 1990. **160**(4): p. 410-4.
130. Gonzalez-Garcia, R., L. Naval-Gias, F.J. Rodriguez-Campo, J. Sastre-Perez, M.F. Munoz-Guerra, and J.L. Gil-Diez Usandizaga, *Contralateral lymph neck node metastasis of squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study in 315 patients*. J Oral Maxillofac Surg, 2008. **66**(7): p. 1390-8.
131. Olzowy, B., Y. Tsalemchuk, K.J. Schotten, O. Reichel, and U. Harreus, *Frequency of bilateral cervical metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 352 cases after bilateral neck dissection*. Head Neck, 2011. **33**(2): p. 239-43.
132. Robbins, K.T., J.E. Medina, G.T. Wolfe, P.A. Levine, R.B. Sessions, and C.W. Pruet, *Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1991. **117**(6): p. 601-5.
133. Robbins, K.T., A.R. Shaha, J.E. Medina, J.A. Califano, G.T. Wolf, A. Ferlito, P.M. Som, and T.A. Day, *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. **134**(5): p. 536-8.
134. Robbins, K. and D. Denys. *the Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society (2000) The American head and neck society's revised classification for neck dissection*. in *Proceedings of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer*. 2000.
135. Carty, S.E., D.S. Cooper, G.M. Doherty, Q.Y. Duh, R.T. Kloos, S.J. Mandel, G.W. Randolph, B.C. Stack, Jr., D.L. Steward, D.J. Terris, G.B. Thompson, R.P. Tufano, R.M. Tuttle, and R. Udelsman, *Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1153-8.
136. Shah, J.P., F.C. Candela, and A.K. Poddar, *The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity*. Cancer, 1990. **66**(1): p. 109-13.

137. Byers, R.M., R.S. Weber, T. Andrews, D. McGill, R. Kare, and P. Wolf, *Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue*. *Head Neck*, 1997. **19**(1): p. 14-9.
138. Cole, I. and L. Hughes, *The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study*. *Aust N Z J Surg*, 1997. **67**(12): p. 860-5.
139. Werner, J.A., [*Historical outline on the nomenclature of neck lymph nodes as a basis of neck dissection classification*]. *Laryngorhinootologie*, 2001. **80**(7): p. 400-9.
140. Jawdynski, F., *A case of the primary cancer of the neck, so-called Volkmann's branchiogenic cancer. Resection together with internal jugular vein and common carotid artery. Cure*. *Gaz Lek*, 1888. **23**(8): p. 530-537.
141. Crile, G., *Excision of cancer of the head and neck. With special reference of the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations*. *Journal of the American Medical Association*, 1906. **47**(22): p. 1780-1786.
142. Crile, G.W., *On the surgical treatment of cancer of the head and neck*. *Transactions Southern Surgical Gynecological Association*, 1905. **18**: p. 108-127.
143. Martin, H., B. Del Valle, H. Ehrlich, and W.G. Cahan, *Neck dissection*. *Cancer*, 1951. **4**(3): p. 441-499.
144. Bartlett, E. and C. Callander, *Neck dissections*. *Surg Clin North Am*, 1926. **6**: p. 481-505.
145. Suarez, O., *El problema de las metastasis linfaticas y alejadas del cancer de laringe e hipofaringe*. *Rev Otorrinolaringol*, 1963. **23**: p. 83-99.
146. Ferlito, A., A. Rinaldo, C.E. Silver, J.P. Shah, C. Suarez, J.E. Medina, L.P. Kowalski, J.T. Johnson, M. Strome, J.P. Rodrigo, J.A. Werner, R.P. Takes, E. Towpik, K.T. Robbins, C.R. Leemans, J. Herranz, J. Gavilan, A.R. Shaha, and W.I. Wei, *Neck dissection: then and now*. *Auris Nasus Larynx*, 2006. **33**(4): p. 365-74.
147. Lindberg, R., *Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts*. *Cancer*, 1972. **29**(6): p. 1446-9.
148. Werner, J., A.-A. Dünne, and B. Lippert, *Die Neck-Dissection im Wandel der Zeit*. *Der Onkologe*, 2001. **7**(5): p. 522-532.
149. Werner, J.A., *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik*. 2013: Springer-Verlag.
150. Ferlito, A., K.T. Robbins, C.E. Silver, Y. Hasegawa, and A. Rinaldo, *Classification of neck dissections: an evolving system*. *Auris Nasus Larynx*, 2009. **36**(2): p. 127-34.

151. D'Cruz, A.K., R. Vaish, N. Kapre, M. Dandekar, S. Gupta, R. Hawaldar, J.P. Agarwal, G. Pantvaitya, D. Chaukar, A. Deshmukh, S. Kane, S. Arya, S. Ghosh-Laskar, P. Chaturvedi, P. Pai, S. Nair, D. Nair, and R. Badwe, *Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(6): p. 521-9.
152. Yuen, A.P.W., W.I. Wei, Y.M. Wong, and K.C. Tang, *Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma*. *Head & neck*, 1997. **19**(7): p. 583-588.
153. Po, W., W.I. Wei, M. Yue, C. Kwong, and K. Lai, *Comprehensive analysis of results of surgical treatment of oral tongue carcinoma in Hong Kong*. *Chinese medical journal*, 1997. **110**(11): p. 859-864.
154. Koch, K., Niepmann D., Mummelthey R., and Erstling T. *Tumorzentrum Potsdam e.V. Nachsorgeleitstelle Klinikum Ernst-von-Bergmann gGmbH*. 2015; Available from: http://www.klinikevb-badbelzig.de/fileadmin/pflege/klinikum/strahlentherapie/Tumorbericht_2015_v2.pdf.
155. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision*. 2016 21.12.2015; Version 2016:[Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2016/block-c00-c14.htm>].
156. Divi, V., J. Harris, P.M. Harari, J.S. Cooper, J. McHugh, D. Bell, E.M. Sturgis, A.J. Cmelak, M. Suntharalingam, D. Raben, H. Kim, S.A. Spencer, G.E. Laramore, A. Trotti, R.L. Foote, C. Schultz, W.L. Thorstad, Q.E. Zhang, Q.T. Le, and F.C. Holsinger, *Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234)*. *Cancer*, 2016.
157. Ebrahimi, A., J.R. Clark, M. Amit, T.C. Yen, C.T. Liao, L.P. Kowalski, M. Kreppel, C.R. Cernea, G. Bachar, A.B. Villaret, D. Fliss, E. Fridman, K.T. Robbins, J.P. Shah, S.G. Patel, and Z. Gil, *Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(9): p. 3049-55.
158. Ebrahimi, A., W.J. Zhang, K. Gao, and J.R. Clark, *Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care*. *Cancer*, 2011. **117**(13): p. 2917-25.
159. Lemieux, A., S. Kedarisetty, S. Raju, R. Orosco, and C. Coffey, *Lymph Node Yield as a Predictor of Survival in Pathologically Node Negative Oral Cavity Carcinoma*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. **154**(3): p. 465-72.

160. Agrama, M.T., D. Reiter, A.K. Topham, and W.M. Keane, *Node counts in neck dissection: are they useful in outcomes research?* Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **124**(4): p. 433-5.
161. Friedman, M., J.W. Lim, W. Dickey, H. Tanyeri, G.L. Kirshenbaum, D.M. Phadke, and D. Caldarelli, *Quantification of lymph nodes in selective neck dissection.* The Laryngoscope, 1999. **109**(3): p. 368-370.
162. Feng, Z., L.Z. Qin, X. Huang, J.Z. Li, M. Su, and Z. Han, *Nodal Yield: Is it a Prognostic Factor for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma?* J Oral Maxillofac Surg, 2015. **73**(9): p. 1851-9.
163. Beasley, N.J., R. Prevo, S. Banerji, R.D. Leek, J. Moore, P. van Trappen, G. Cox, A.L. Harris, and D.G. Jackson, *Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer.* Cancer research, 2002. **62**(5): p. 1315-1320.
164. Fisch, U.P. and M.E. Sigel, *Cervical lymphatic system as visualized by lymphography.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1964. **73**: p. 870-82.
165. Rouvière, H. and M.J. Tobias, *Anatomy of the human lymphatic system.* 1938: Edwards Brothers, Incorporated.
166. Lemmens, V., I. van Lijnschoten, M. Janssen-Heijnen, H. Rutten, C. Verheij, and J.-W. Coebergh, *Pathology practice patterns affect lymph node evaluation and outcome of colon cancer: a population-based study.* Annals of oncology, 2006. **17**(12): p. 1803-1809.
167. Wong, S.L., *Lymph node counts and survival rates after resection for colon and rectal cancer.* Gastrointestinal cancer research: GCR, 2009. **3**(2 Suppl 1): p. S33.
168. Marres, C.C., M. de Ridder, I. Hegger, M.L. van Velthuysen, M. Hauptmann, A. Navran, and A.J. Balm, *The influence of nodal yield in neck dissections on lymph node ratio in head and neck cancer.* Oral Oncol, 2014. **50**(1): p. 59-64.
169. Ostadi, M.A., J.L. Harnish, S. Stegienko, and D.R. Urbach, *Factors affecting the number of lymph nodes retrieved in colorectal cancer specimens.* Surgical endoscopy, 2007. **21**(12): p. 2142-2146.
170. Henick, D.H., C.E. Silver, K.S. Heller, A.R. Shaha, G.H. El, and D.P. Wolk, *Supraomohyoid neck dissection as a staging procedure for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx.* Head & neck, 1995. **17**(2): p. 119-123.
171. Johnson, T.V., W. Hsiao, K.A. Delman, A.B. Jani, O.W. Brawley, and V.A. Master, *Extensive inguinal lymphadenectomy improves overall 5-year survival in penile cancer patients.* Cancer, 2010. **116**(12): p. 2960-2966.

172. Agrama, M.T., D. Reiter, M.F. Cunnane, A. Topham, and W.M. Keane, *Nodal yield in neck dissection and the likelihood of metastases*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. **128**(2): p. 185-90.
173. Ebrahimi, A., J.R. Clark, W.J. Zhang, M.S. Elliott, K. Gao, C.G. Milross, and K.F. Shannon, *Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma*. *Head Neck*, 2011. **33**(9): p. 1245-51.
174. Roberts, T.J., A.D. Colevas, W. Hara, F.C. Holsinger, I. Oakley-Girvan, and V. Divi, *Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas*. *Cancer*, 2016. **122**(9): p. 1388-1397.
175. Kunzel, J., K. Mantsopoulos, G. Psychogios, P. Grundtner, M. Koch, and H. Iro, *Lymph node ratio as a valuable additional predictor of outcome in selected patients with oral cavity cancer*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2014. **117**(6): p. 677-84.
176. Kao, J., A. Lavaf, M.S. Teng, D. Huang, and E.M. Genden, *Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2008. **71**(2): p. 362-370.
177. Jäckel, M.C., P. Ambrosch, H. Christiansen, A. Martin, and W. Steiner, *Value of postoperative radiotherapy in patients with pathologic N1 neck disease*. *Head & neck*, 2008. **30**(7): p. 875-882.
178. Urban, D., I. Gluck, M.R. Pfeffer, Z. Symon, and Y.R. Lawrence, *Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer*. *Radiother Oncol*, 2013. **106**(1): p. 74-9.
179. Lieng, H., V.J. Gebiski, G.J. Morgan, and M.J. Veness, *Important prognostic significance of lymph node density in patients with node positive oral tongue cancer*. *ANZ J Surg*, 2016. **86**(9): p. 681-6.
180. Prabhu, R.S., S. Hanasoge, K.R. Magliocca, W.A. Hall, S.A. Chen, K.A. Higgins, N.F. Saba, M. El-Deiry, W. Grist, J.T. Wadsworth, A.Y. Chen, and J.J. Beitler, *Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: implications for adjuvant therapy*. *Head Neck*, 2015. **37**(6): p. 777-82.
181. Rudra, S., M.T. Spiotto, M.E. Witt, E.A. Blair, K. Stenson, and D.J. Haraf, *Lymph node density--prognostic value in head and neck cancer*. *Head Neck*, 2014. **36**(2): p. 266-72.

182. Ferlito, A., C.E. Silver, and A. Rinaldo, *Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2009. **47**(1): p. 5-9.
183. Brennan, S., J. Corry, S. Kleid, S. Porceddu, K. Yuen, D. Rischin, and L.J. Peters, *Prospective trial to evaluate staged neck dissection or elective neck radiotherapy in patients with CT-staged T1-2 N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue*. Head & neck, 2010. **32**(2): p. 191-198.
184. Elsheikh, M.N., M.E. Mahfouz, and E. Elsheikh, *Level IIb Lymph Nodes Metastasis in Elective Supraomohyoid Neck Dissection for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Molecular-Based Study*. The Laryngoscope, 2005. **115**(9): p. 1636-1640.
185. Lim, Y.C., M.H. Song, S.C. Kim, K.M. Kim, and E.C. Choi, *Preserving level IIb lymph nodes in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2004. **130**(9): p. 1088-1091.

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	engl. area under the curve
CA, Ca	Carcinoma
cLNLD	engl. lymph node level density by cutoff
CSS	engl. cause specific survival
CT	Computertomographie
CUP	engl. carcinoma of unknown primary
DFS	engl. disease free survival
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
DÖSAK	Deutsch - Österreichisch - Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
DSS	engl. disease specific survival
FND	funktionelle Neck dissection
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
gLNLD	engl. lymph node level density by groups
HNO	Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde
HNSCC	engl. head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Humane Papillomaviren, Humanes Papillomavirus
ICD	engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
JÜR	Jahresüberlebensrate
LK	Lymphknoten
LN	engl. lymph node, in dieser Arbeit für Gesamtanzahl aller exzidiertes LK
LND	engl. lymph node density
LNR	engl. lymph node ratio
LNLD	engl. lymph node level density
LRR	engl. locoregional recurrence
LR-RFS	engl. locoregional recurrence free survival
MFS	engl. metastatic free survival
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MRND	modifizierte radikale Neck dissection
MRT	Magnetresonanztomographie

n.a.	engl. not available
ND	engl. Neck dissection
OS	engl. overall survival
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
RFS	engl. recurrence free survival
RND	radikale Neck dissection
ROC	engl. receiver operating characteristic
SND	selektive Neck dissection
OSCC	engl. oral squamous cell carcinoma
UICC	franz. Union internationale contre le cancer engl. Union for International Cancer Control
WHO	engl. World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prozentualer Anteil der lokalisationsbezogenen Diagnosen ICD-10: C00-C14 an der Gesamtinzidenz bei Tumoren der Mundhöhle und des Rachens in den Jahren von 2007-2011, nach Geschlecht gegliedert, aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut [27].	7
Tabelle 2: Prozentualer Anteil der lokalisationsbezogenen Diagnosen ICD-10: C01-C06, C09-C10 an der Gesamtinzidenz bei Tumoren der Mundhöhle und des Rachens in den Jahren von 2007-2011, nach Geschlecht getrennt, aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut [27].	8
Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Mundhöhlen-/ Oropharynxkarzinome [109].	15
Tabelle 4: Klinische und pathologische Klassifikation [110].	15
Tabelle 5: Zusatzangaben [110].	16
Tabelle 6: UICC- Stadiengruppierung [110].	17
Tabelle 7: Klassifikation und Terminologie der Neck dissection [133, 134, 150, 151].	29
Tabelle 8: Bösartige Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ICD-10-WHO Version 2016 [156].	34
Tabelle 9: Demographische und klinische Daten der Patienten n=284.	41
Tabelle 10: LN-univariate und multivariate Analyse des OS. n=284.	44
Tabelle 11: LN-univariate und multivariate Analyse des DSS. n=284.	44
Tabelle 12: LN-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS. n=284.	45
Tabelle 13: LN-univariate und multivariate Analyse des MFS. n=284.	45
Tabelle 14: LN-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN+-Patienten. n=193.	49
Tabelle 15: LN-univariate und multivariate Analyse des DSS bei pN+-Patienten. n=193.	49
Tabelle 16: LN-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS bei pN+-Patienten. n=193.	50
Tabelle 17: LN-univariate und multivariate Analyse des MFS bei pN+-Patienten. n=193.	50
Tabelle 18: LNR-univariate und multivariate Analyse des OS. n=284.	52
Tabelle 19: LNR-univariate und multivariate Analyse des DSS. n=284.	52
Tabelle 20: LNR-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS. n=284.	53
Tabelle 21: LNR-univariate und multivariate Analyse des MFS. n=284.	53
Tabelle 22: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS. n=237.	55
Tabelle 23: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des DSS. n=237.	55
Tabelle 24: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS. n=237.	56

Tabelle 25: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des MFS. n=237.....	56
Tabelle 26: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN0-Patienten. n=79.....	58
Tabelle 27: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des DSS bei pN0-Patienten. n=79.	59
Tabelle 28: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN+-Patienten. n=158.	59
Tabelle 29: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS bei pN+-Patienten. n=158.	60
Tabelle 30: gLNLD-univariate und multivariate Analyse des MFS bei pN+-Patienten. n=158...	60
Tabelle 31: cLNLD- univariate und multivariate Analyse des OS. n=237.....	62
Tabelle 32: cLNLD- univariate und multivariate Analyse des DSS. n=237.....	62
Tabelle 33: cLNLD- univariate und multivariate Analyse des LR-RFS. n=237.	63
Tabelle 34: cLNLD- univariate und multivariate Analyse des MFS. n=237.	63
Tabelle 35: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN0-Patienten. n=77.....	65
Tabelle 36: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des DSS bei pN0-Patienten. n=77.....	66
Tabelle 37: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des OS bei pN+-Patienten. n=160.....	66
Tabelle 38: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des LR-RFS bei pN+-Patienten. n=160.	67
Tabelle 39: cLNLD-univariate und multivariate Analyse des MFS bei pN+-Patienten. n=160...	67
Tabelle 40: Übersicht der Untersuchungsergebnisse der Lymphknotenanzahl (LN) und des pN0- bzw. pN+-Status in Bezug auf verschiedene Überlebensraten.....	69
Tabelle 41: Übersicht der Untersuchungsergebnisse bezüglich des Lymphknotenverhältnisses (LNR).	69
Tabelle 42: Übersicht der Untersuchungsergebnisse der Lymphknotenleveldichte nach Gruppen (gLNLD) und des pN0- bzw. pN+-Status in Bezug auf verschiedene Überlebensraten.....	70
Tabelle 43: Übersicht der Untersuchungsergebnisse der Lymphknotenleveldichte nach „cut-off“ bei 6 (cLNLD) und des pN0- bzw. pN+-Status in Bezug auf verschiedene Überlebensraten.....	70
Tabelle 44: Literaturübersicht: LNR (hier als LND bezeichnet) als Prognoseindikator bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren; modifiziert nach [180].....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Topographische Einteilung der Halslymphknoten [136].	25
Abbildung 2: Einzugsgebiet des Tumorzentrums Potsdam e.V. [155].	33
Abbildung 3: ROC zur Vorhersage des Gesamtüberlebens (AUC=0,63); cut-off bei 0,045.	38
Abbildung 4: ROC zur Vorhersage des Gesamtüberlebens (AUC=0,63); cut-off bei 6.	39
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten (LN) für OS (a), DSS (b), LR-RFS (c), MFS (d). n=284.	43
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten der Gruppe LN21-40 für OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) beim Vergleich zwischen pN0- und pN+-Patienten. n=83.	46
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten innerhalb der Gruppe LN41-60 für OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) beim Vergleich zwischen pN0- und pN+-Patienten. n=87.	47
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten (LN) für OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) innerhalb der pN0-Patienten. n=91.	48
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der LNR für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). n=284.	51
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der gLNLD für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). n=237.	54
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gruppe LNLD 6-10 für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). n=124.	57
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gruppen gLNLD für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) bei pN0-Patienten. n=79.	58
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der cLNLD-Gruppen für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). n=237.	61
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der Gruppe cLNLD>6 für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d). n=183, pN0=56. pN+=127.	64
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bezüglich der cLNLD-Gruppen für das OS (a), DSS (b), LR-RFS (c) und MFS (d) bei pN0-Patienten. n=77.	65

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Frank Schreiber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Lymphknotenausbeute, Lymphknotenverhältnis, Lymphknotenleveldichte: Bewertung alter und neuer prognostischer Parameter aus Neck dissection - Präparaten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, im Januar 2018

Frank Schreiber

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn PD Dr. Andreas Albers, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. Dr. Branko Šiniković, für seine fachliche Unterstützung und den motivierenden Rückhalt. Ich danke ihm für die Durchsicht dieser Arbeit, seine kritischen Betrachtungen, seine differenzierten Anmerkungen sowie die mit ihm zweckdienlichen Diskussionen. Danke dir Branko!

Auch Betteke van Noort möchte ich danke sagen. Ihr moralischer Beistand und der menschliche Halt, haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben.

Tief dankbar bin ich außerdem Sebastiano, für seine Unterstützung außerhalb der akademischen Mauern. Ohne seine Geduld und sein liebevolles Verständnis in dieser Zeit hätte ich es nur ungleich schwerer gehabt. Danke dir!

Und auch all meinen anderen Freunden möchte ich danke sagen. Auch wenn ihr mit eurer Nachfrage nach dem Stand der Dinge oft genervt habt, so war es doch ein „in den Hintern treten“ und eine Motivation die Arbeit endlich zum Abschluss zu bringen. Danke Ben, Christian, Tilli & Stephan & Theo, Stefan & Kevin, Marie, Steven & Philip, Holger, Rico & Sammy, Dirk, Carlos, Nele, Julia, Julia, Alp & Simon.

Und Maria, auch wenn wir uns noch nicht lange kennen, so bis du ganz schnell zu einer guten Freundin geworden. Danke dir und halt dich ran. Du bist die nächste!

An dieser Stelle möchte ich auch Wolf danke sagen. Es war sehr förderlich ihn besonders am harten Anfang konstruktiv und motivierend zur Seite zu haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt aber meiner Mutter, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichte und der ich diese Arbeit widme. Ohne dich wäre ich nicht zu dem geworden was ich heute bin und an der Stelle in meinem Leben wo ich heute stehe. Du bist durch deine Kraft, deinen Ehrgeiz und deinen Lebensweg den du bestritten hast, ein nicht zu übertreffendes Vorbild für mich. Danke Mama!