



Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,  
Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“  
Direktor: Prof. Dr. med. Robert Mlynki

---

## **Prognostische Bedeutung des Lymphknotenertrages bei der Neck Dissection von Kopf-Hals-Tumoren**

**Inauguraldissertation**  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

Medizinische Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Marlene Kunze

aus Hamburg

geboren am 02.07.1994 in Pritzwalk

Rostock, 2020

**Gutachter:**

1. Univ.-Prof. Dr. med. Robert Mlynški

Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie

2. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bernhard Frerich

Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

3. Prof. Dr. med. Markus Hoffmann

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie

**Jahr der Einreichung: 2020****Jahr der Verteidigung: 2021**

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Grundlagen .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Kopf-Hals-Tumoren.....</b>	<b>13</b>
2.1.1 Ätiologie und Risikofaktoren .....	13
2.1.2 Epidemiologie.....	14
2.1.3 Diagnostik/ Staging .....	15
2.1.4 Therapie .....	16
<b>2.2 Neck Dissection .....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Nomenklatur der Halslymphknotenlevel .....	18
2.2.2 Chirurgische Entwicklung .....	20
2.2.3 Nomenklatur der Neck Dissection .....	21
<b>3 Fragestellung.....</b>	<b>24</b>
<b>4 Patientenkollektiv und Methoden.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1 Patienten und Behandlungszeitraum .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....</b>	<b>25</b>
<b>4.3 Methodik der Untersuchung und Strukturierung der Daten .....</b>	<b>28</b>
<b>4.4 Gruppeneinteilung .....</b>	<b>30</b>
<b>4.5 Statistische Methoden.....</b>	<b>31</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
<b>5.1 Allgemeine Patientendaten .....</b>	<b>32</b>
<b>5.2 Tumorspezifische Daten.....</b>	<b>32</b>
5.2.1 Lokalisation .....	32
5.2.2 TNM-Klassifikation und Tumorstadium .....	33
5.2.3 Grading .....	36
<b>5.3 Neck Dissection .....</b>	<b>36</b>
5.3.1 Angaben zur Neck Dissection .....	36
5.3.2 Lymphknotenmetastasen .....	40
<b>5.4 Ergänzende Therapie.....</b>	<b>40</b>
<b>5.5 Rezidive .....</b>	<b>41</b>
<b>5.6 Prognosefaktoren .....</b>	<b>44</b>
5.6.1 Nodal Yield .....	44
5.6.1.1 Einfluss des Nodal Yields auf die allgemeine Rezidivfreiheit .....	44
5.6.1.2 Einfluss des Nodal Yields auf die lokoregionäre Rezidivfreiheit .....	46

5.6.1.3	Einfluss des Nodal Yields auf das Gesamtüberleben .....	48
5.6.2	Kapseldurchbruch der Metastase .....	50
5.6.3	Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16 .....	53
<b>5.7</b>	<b>HPV-negatives Patientenkollektiv .....</b>	<b>56</b>
<b>5.8</b>	<b>Analyse der Ergebnisse entsprechend der Primumlokalisation .....</b>	<b>60</b>
5.8.1	Patienten mit Oropharynxkarzinomen.....	60
5.8.2	Patienten mit Hypopharynxkarzinomen .....	65
5.8.3	Patienten mit Larynxkarzinomen .....	68
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>74</b>
6.1	Bedeutung der Neck Dissection .....	75
6.2	Auswirkung des Nodal Yields .....	76
6.3	Vergleich der OP-Techniken .....	78
6.4	Weitere Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg .....	79
6.5	Unterschiede innerhalb der Kopf-Hals-Tumore .....	81
6.5.1	Oropharynxkarzinome .....	82
6.5.2	Hypopharynxkarzinome.....	83
6.5.3	Larynxkarzinome.....	84
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>86</b>
8.1	Literaturverzeichnis .....	86
8.2	Thesen .....	94
8.3	Tabellarischer Lebenslauf .....	95

## Abkürzungsverzeichnis

CT .....	Computertomographie
CUP .....	Cancer of unknown primary
HPV.....	Humanes Papillomvirus
mRND .....	Modifiziert radikale Neck Dissection
MRT .....	Magnetresonanztomographie
MSC.....	Musculus sternocleidomastoideus
NA.....	Nervus accessorius
ND.....	Neck Dissection
PET/CT .....	Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie
RND .....	Radikale Neck Dissection
SND .....	Selektive Neck Dissection
TNM .....	Tumor-Nodus-Metastase
UV.....	Ultraviolett
VJI.....	Vena jugularis interna

**Abbildungsverzeichnis**

<b>Abb. 1</b> Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in den Bundesländern. ....	15
<b>Abb. 2</b> Lymphknotenlevel im Halsbereich. ....	19
<b>Abb. 3</b> Prozentuale Verteilung der Primum-Lokalisationen im Gesamtkollektiv.....	32
<b>Abb. 4</b> Häufigkeitsverteilung des T-Status im Gesamtkollektiv.....	33
<b>Abb. 5</b> Häufigkeitsverteilung des N-Status im Gesamtkollektiv. ....	34
<b>Abb. 6</b> Häufigkeitsverteilung des cM-Status im Gesamtkollektiv. ....	35
<b>Abb. 7</b> Häufigkeitsverteilung des Tumorstadiums im Gesamtkollektiv.....	35
<b>Abb. 8</b> Häufigkeitsverteilung des Gradings im Gesamtkollektiv.....	36
<b>Abb. 9</b> Prozentuale Verteilung des Ausmaßes der Neck Dissection im Gesamtkollektiv. ...	37
<b>Abb. 10</b> Häufigkeitsverteilung der angewandten adjuvanten Therapieverfahren im Gesamtkollektiv. ....	41
<b>Abb. 11</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) im Gesamtkollektiv zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	45
<b>Abb. 12</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der lokoregionären Rezidivfreiheit im Gesamtkollektiv zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	47
<b>Abb. 13</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des Gesamtüberlebens im Gesamtkollektiv zwischen Gruppe 1, 2 und 3....	49
<b>Abb. 14</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses einer Kapselüberschreitung der Metastase; Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) zwischen Patienten mit und ohne Hinweis auf ein extrakapsuläres Wachstum. ....	51
<b>Abb. 15</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses einer Kapselüberschreitung der Metastase; Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit und ohne Hinweis auf ein extrakapsuläres Wachstum. ....	52
<b>Abb. 16</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses einer HPV-Infektion; Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) zwischen Patienten mit und ohne Hinweis auf eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16. ....	54

<b>Abb. 17</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses einer HPV-Infektion; Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit und ohne Hinweis auf eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16. ....	55
<b>Abb. 18</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) im Patientenkollektiv ohne HPV-Infektion zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	57
<b>Abb. 19</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des Gesamtüberlebens im Patientenkollektiv ohne HPV-Infektion zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	58
<b>Abb. 20</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) im Patientenkollektiv der Oropharynxkarzinome zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	62
<b>Abb. 21</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des Gesamtüberlebens im Patientenkollektiv der Oropharynxkarzinome zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	63
<b>Abb. 22</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) im Patientenkollektiv der Hypopharynxkarzinome zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	67
<b>Abb. 23</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des Gesamtüberlebens im Patientenkollektiv der Hypopharynxkarzinome zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	68
<b>Abb. 24</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) im Patientenkollektiv der Larynxkarzinome zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	71
<b>Abb. 25</b> Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des Gesamtüberlebens im Patientenkollektiv der Larynxkarzinome zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	72

**Tabellenverzeichnis**

<b>Tab. 1</b> Klassifikation der Lymphknotenlevel nach Robbins. ....	19
<b>Tab. 2</b> Varianten der Neck Dissection. ....	23
<b>Tab. 3</b> Kriterien für der Einschluss von Patienten in die Studie.....	27
<b>Tab. 4</b> Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der Studie.....	27
<b>Tab. 5</b> Überblick der erhobenen Patientendaten für die Studie.....	29
<b>Tab. 6</b> Einteilung des Gesamtkollektivs in Gruppen zur Erstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier.....	30
<b>Tab. 7</b> Anzahl operierter Level und entfernter Lymphknoten im Gesamtkollektiv, unterteilt in ipsilaterale und kontralaterale Halsseite.....	39
<b>Tab. 8</b> Relative Häufigkeiten pT-, pN-, cM-Status, Tumorstadium, Grade bezugnehmend auf Patienten mit Rezidiven in den regionären Halslymphknoten.....	42
<b>Tab. 9</b> Aufgeschlüsselte Neck Dissection bezugnehmend auf Patienten mit Rezidiven in den regionären Halslymphknoten. ....	43
<b>Tab. 10</b> Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) im Gesamtkollektiv zwischen Gruppe 1, 2 und 3.....	45
<b>Tab. 11</b> Vergleich der lokoregionären Rezidivfreiheit im Gesamtkollektiv zwischen Gruppe 1, 2 und 3. ....	47
<b>Tab. 12</b> Vergleich des Gesamtüberlebens im Gesamtkollektiv zwischen Gruppe 1, 2 und 3. .....	49
<b>Tab. 13</b> Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) bei Patienten mit und ohne Hinweis auf ein extrakapsuläres Wachstum. ....	51
<b>Tab. 14</b> Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit und ohne Hinweis auf ein extrakapsuläres Wachstum.....	52
<b>Tab. 15</b> Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) bei Patienten mit und ohne Hinweis auf eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16. ....	54
<b>Tab. 16</b> Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit und ohne Hinweis auf eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16. ....	55

<b>Tab. 17</b> Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) nach 12 und 60 Monaten in Gruppe 1, 2 und 3; im Gesamtkollektiv sowie unter Ausschluss der HPV-pos. Patienten. ....	59
<b>Tab. 18</b> Vergleich des Gesamtüberlebens nach 12 und 60 Monaten in Gruppe 1, 2 und 3; im Gesamtkollektiv sowie unter Ausschluss der HPV-pos. Patienten. ....	59
<b>Tab. 19</b> Formen der Neck Dissection in der Patientengruppe der Oropharynxkarzinome. ...	61
<b>Tab. 20</b> Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase) nach 12 und 60 Monaten in Gruppe 1, 2 und 3; im Patientenkollektiv der Oropharynxkarzinome sowie unter Ausschluss der HPV-pos. Patienten. ....	64
<b>Tab. 21</b> Vergleich des Gesamtüberlebens nach 12 und 60 Monaten in Gruppe 1, 2 und 3; im Patientenkollektiv der Oropharynxkarzinome sowie unter Ausschluss der HPV-pos. Patienten. ....	64
<b>Tab. 22</b> Formen der Neck Dissection in der Patientengruppe der Hypopharynxkarzinome. ....	66
<b>Tab. 23</b> Formen der Neck Dissection in der Patientengruppe der Larynxkarzinome. ....	69
<b>Tab. 24</b> Vergleich der Daten entsprechend der Primumlokalisationen Oropharynx, Hypopharynx, Larynx. ....	73

## 1 Einleitung

Die Diagnose „Krebs“ schockiert, weckt in Menschen Angst und stellt das Leben der Betroffenen vor neue Herausforderungen. Etwa 500.000 Menschen werden jährlich in Deutschland mit dieser Diagnose konfrontiert. Es ist ein Thema, dass trotz vieler Untersuchungen noch lange nicht komplett eruiert ist und stetig neue Fragen bei den behandelnden Ärzten aufwirft. Die fortwährende Entwicklung klinischer Studien sowie Therapieleitlinien etc. sind daher nach wie vor Gegenstand der aktuellen Forschung.

Die vorliegende Arbeit widmet sich explizit den Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region. Die Tatsache, dass sich Zellen des Primärtumors über diesen Bereich ausbreiten und in den umliegenden Lymphknoten und Organen Metastasen bilden können, stellt die größte Schwierigkeit in der Behandlung der malignen Erkrankung dar. Laut Literaturangaben ist das Vorhandensein von Halslymphknotenmetastasen einer der stärksten und wichtigsten prognostischen Faktoren für die Karzinome der Kopf-Hals-Region (1). Aus diesem Grund erhalten neben der regulären Therapie des Primärtumors die chirurgische Behandlung der lokoregionären Lymphabflusswege „Neck Dissection (ND)“ und die anschließende histopathologische Untersuchung des entnommenen Lymphknotenpräparates eine besondere Bedeutung. Mit der ND soll durch die Eliminierung von persistierenden Lymphknotenmetastasen mit eventuell residualen vitalen Tumorzellen der weiteren Ausbreitung des tumorösen Gewebes entgegengewirkt werden. Besonders die Fähigkeit einiger Zellen, zunächst Mikrometastasen zu bilden, die über unbestimmte Zeit inaktiv bleiben können und durch herkömmliche bildgebende Untersuchungsmethoden, wie Palpation, Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) etc. oft nicht detektierbar sind, lässt die Medizin jedoch zunehmend an ihre diagnostischen und therapeutischen Grenzen stoßen. Da bei einer ND neben den manifesten Lymphknotenmetastasen allerdings auch weiteres lymphatisches und sogar nicht-lymphatisches Gewebe exzidiert werden kann, besteht die Möglichkeit, dass in zunächst „klinisch gesunden“ entfernten Lymphknoten Mikrometastasen enthalten sind. Literaturangaben bestätigen dies: Während einer chirurgischen Behandlung der Lymphabflusswege werden bei einem klinischen N<sub>0</sub>-Hals in 12-50% der Fälle okkulte Metastasen, meist Mikrometastasen, eliminiert (2). Aufgrund der daraus resultierenden positiven Auswirkungen auf die gesundheitliche Prognose der Patienten zählt die ND derzeit zu den Standarttherapieverfahren und wird auch in Zukunft elementarer Bestandteil des gesamten Behandlungskonzeptes der Kopf-Hals-Tumoren bleiben.

Trotz der ersten Entwicklung im 19. Jahrhundert ist die ND noch immer Gegenstand der aktuellen Forschung. Mit dem Vorhaben, die Überlebensprognose der Patienten fortlaufend zu verbessern, ist dabei stets Ziel, die ND in ihrer Qualität zu optimieren. So lässt sich in den vergangenen Jahren in der „Head & Neck“-Onkologie ein wachsender Trend beobachten: Die

ND-assoziierte Morbidität soll bei gleichzeitiger Erzielung optimaler onkologischer Ergebnisse weitgehend reduziert werden. Beispielsweise werden derzeit überwiegend nur die Lymphknotenlevel vom Operateur chirurgisch behandelt, die laut Lymphabflussgebiet des diagnostizierten Primärtumors das größte Potential besitzen, Metastasen auszubilden. Die Entscheidung über das Ausmaß der ND, d.h. die Entfernung von nur Halslymphknoten oder zusätzlich nicht-lymphatischem Gewebe, wird im Vorfeld je nach Infiltration des Primärtumors sowie klinischem Metastasierungsgrad vom Operateur gefällt. In der Rostocker Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde werden bis dato die cranio- und medio-jugulären Lymphknotenstationen (Level II und III) als Hauptdrainagestation von ektodermalen Neoplasien der oberen Luft- und Speisewege betrachtet und dementsprechend regelmäßig im Rahmen der ND vollständig in das chirurgische Konzept einbezogen. Im Fokus der gegenwärtigen Forschung steht besonders die Bedeutung des während der ND erzielten Lymphknotenertrags, auch „Nodal Yield“ genannt. Während die prognostische Relevanz dieses Nodal Yields in anderen Tumorentitäten wie dem Mamma-, Prostata- und kolorektalen Karzinom bereits geklärt werden konnte, ist es derzeit interessant herauszufinden, inwieweit die genaue Anzahl an entfernten Lymphknoten auch bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einen tatsächlichen Einfluss auf deren Krankheitsverlauf und Überlebensprognose hat. Es ist zu vermuten, dass je mehr Lymphknoten entfernt werden, die Wahrscheinlichkeit größer wird, wirklich alle manifesten Metastasen, tumorinfiltriertes Gewebe und besonders auch Mikrometastasen erfasst zu haben. Im Jahre 2011 veröffentlichte Ebrahimi hierzu eine Studie, in der er feststellte, dass Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, denen weniger als 18 Lymphknoten pro Halsseite entfernt wurden, schlechtere Prognosen zeigten (3). Doch gibt es tatsächlich einen Cut-Off-Wert, an den sich Chirurgen während der Operation orientieren können? Und inwiefern ist es möglich, dies ohne ein übermäßiges Trauma für den Patienten zu realisieren?

Um dieser Überlegung nachzugehen, ist es Ziel, den größtmöglichen Einflussfaktor auf einen hohen Lymphknotenertrag während einer ND zu überdenken und gegebenenfalls auch zu überarbeiten - die Operationstechnik. Für jede Art von ND stehen dem Operateur zwei Operationstechniken zur Verfügung. Bei der „vertikalen“ Technik arbeitet sich der Chirurg, wie der Name sagt, von kaudal nach kranial vor. So werden zuerst die Level IV/V aufgesucht, danach Level III und schlussendlich die kranial gelegenen Level I/II. Jedes Level kann nach Bedarf präpariert werden. Der Verlauf des Musculus sternocleidomastoideus (MSC) und die darunterliegende Vagina carotica dienen dabei der Orientierung. Mit dieser Operationstechnik wurde im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Studie auch am Rostocker Universitätsklinikum für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde gearbeitet. Sie erzielt gute Ergebnisse und ist weltweit etabliert (4). Eine weitere Operationstechnik ist die „horizontale“ Methode. Hierbei handelt es sich um eine Variante der ND mit transversaler Operationsrichtung, welche sich aus der vertikalen Methode entwickelt hat und erstmals durch den Chirurgen Attie im Jahre 1957 beschrieben

wurde. Seitdem konnte sie bezüglich ihres Vorgehens und ihrer Invasivität stetig modifiziert und abgewandelt werden (5; 6). Eine monozentrische Studie des Hamburger Universitätsklinikums Eppendorf verglich innerhalb einer operierten Patientengruppe über zwei Jahre die vertikale und die horizontale Technik. Die Ergebnisse publizierte Balázs Lörincz 2015 in einem Paper. Neben der geänderten Durchführung von lateral nach medial besteht der größte Unterschied beider Varianten in Bezug auf die Barrierefunktion der Halsfaszie. Während beim vertikalen Vorgehen die Halsfaszie erhalten bleibt, zieht die horizontale Technik die Entfernung der Lymphknoten zusammen mit der Faszie in Betracht. Lörincz beschreibt dieses Vorgehen in seinem Artikel sehr anschaulich: „Lymphknoten= Hausmüll, Faszie= Mülltüte, Muskeln= Mülltonne“. Wie bereits erwähnt, sollen während jeder ND möglichst viele Lymphknoten entfernt werden. Diese Sicherheit wird seiner Auffassung nach eher erlangt, wenn wie auch im alltäglichen Leben der „Müll“ zusammen mit seiner Barriere entfernt wird. In der Studie belegte Lörincz genau diese Vermutung. Insgesamt konnten mithilfe der horizontalen Technik generell mehr Lymphknoten entfernt werden als mit der vertikalen Technik. Lörincz hatte weiterführend das Ziel, ein standardisiertes Therapiekonzept zu entwickeln, das sich zudem besser reproduzieren ließe (3; 4).

Vor genanntem Hintergrund dient die vorgelegte Dissertationsschrift dazu, anhand einer Patientengruppe des Rostocker Universitätsklinikum für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde zu untersuchen, ob sich der Lymphknotenertrag der während der ND erzielt wird, tatsächlich auf die Prognose der Patienten auswirkt und inwieweit dieser durch die angewandte Operationstechnik beeinflusst wird. Zudem gilt es als Ziel, die prognostische Bedeutung weiterer Faktoren darzustellen.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Tumoren werden nach ihrer Entität in benigne und maligne Tumoren unterschieden. Ihre Ursprünge lassen sich an verschiedenen Lokalisationen des Kopf-Hals-Bereiches verzeichnen. Sie können die Mundhöhle (Lippe, Zunge, Mundboden, Gaumen, Speicheldrüse), den Naso-, Oro-, Hypopharynx, Larynx, die Nase und Nasennebenhöhlen sowie den äußeren Hals betreffen. Histologisch treten zu über 85% Plattenepithelkarzinome auf. Weniger häufig hingegen sind Adenokarzinome, Sarkome und andere seltene Tumorarten (7).

Einen der entscheidendsten Faktoren in der Prognose der Kopf-Hals-Tumoren stellt die Streuung von Tumorzellen in umliegende Lymphknoten (lymphogene Metastasierung) dar (1). Zum menschlichen Lymphgefäßsystem, welches erstmals durch Rene Descartes im 17. Jahrhundert beschrieben wurde, gehören bei einem erwachsenen Menschen ca. 1000 Lymphknoten. Davon sind etwa 300 in das pharyngo-zervikale Segment eingebettet (8; 9; 10; 11). Besonders Plattenepithelkarzinome zeigen ein hohes Potential, in benachbarte, aber auch weiter entfernte Lymphknoten zu metastasieren (7). Die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Streuung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich korreliert dabei mit deren Lokalisation und der Dichte vorhandener Lymphknoten (10).

#### 2.1.1 Ätiologie und Risikofaktoren

Für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren lassen sich eine Reihe von Ursachen nennen. Häufig ist es ein Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition, unterschiedlichen Umwelteinflüssen und gewissen Risikofaktoren. Rauchen, regelmäßiger hoher Alkoholkonsum und der berufliche Umgang mit bestimmten Schadstoffen (Asbest, chrom- und nickelhaltige Farben und Lacke, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) zählen zu den Wichtigsten.

Eine bedeutende Rolle spielt zudem die Infektion mit humanen Papillomviren, vorwiegend HPV-16. Dieses Virus löst das Karzinom nicht aus, ist aber ein wichtiger Kofaktor für dessen Entstehung. Aktuell nehmen vorwiegend oropharyngeale Primärtumoren bei deutlich jüngeren Patienten zu, was mit einer steigenden Infektionsrate mit dem humanen Papillomvirus 16 korreliert (12; 13; 14; 15; 16; 17). Eine retrospektive Studie an 131 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen aerodigestiven Trakts, bei denen 27% auf eine HPV-Infektion zurückzuführen sind, veranschaulichte genau diesen Zusammenhang (17). Auch Haughey et al. berichteten über eine deutliche Zunahme HPV-assozierter oropharyngealer Karzinome in den

letzten Jahren und wiesen in einer multizentrischen prospektiven Studie bei 74% der untersuchten Patienten eine HPV-Infektion nach (18).

UV- und radioaktive Strahlung, schlechte Mundhygiene, ein schwer geschwächtes Immunsystem und chronische Verletzungen der Schleimhäute zeigen hingegen kaum einen Einfluss auf die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren (19; 12; 13).

## 2.1.2 Epidemiologie

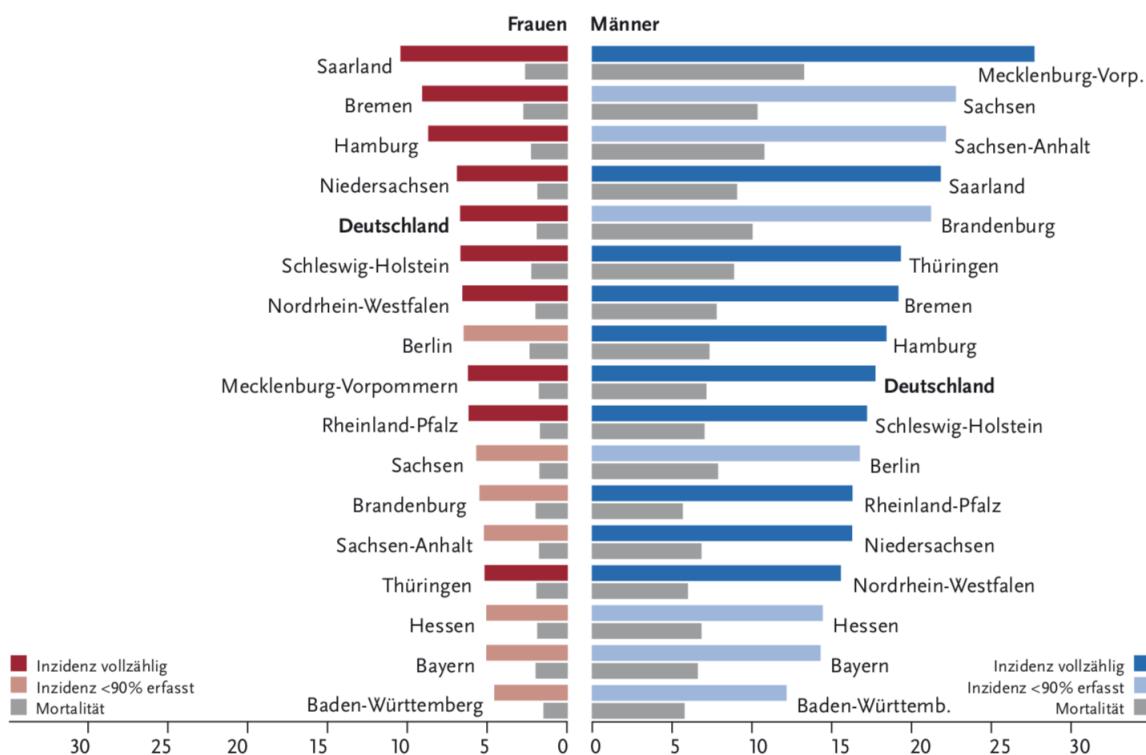
Im Jahre 2013 erkrankten rund 13.000 Männer und 4.500 Frauen an bösartigen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Einem im November 2016 veröffentlichten Bericht des Robert Koch-Instituts zum Krebsgeschehen in Deutschland ist weiterführend zu entnehmen, dass bis 2020 mit einem deutlichen Anstieg der absoluten Erkrankungszahlen auf 14.300 (Männer), beziehungsweise 5.500 (Frauen) zu rechnen ist. Trotz dieser geschlechterspezifischen Varianz ist die altersstandardisierte Inzidenz der Kopf-Hals-Tumoren bei den Männern nach einem Anstieg in den 1980er Jahren zuletzt über lange Zeit stabil geblieben, während sie bei den Frauen langfristig betrachtet deutlich zugenommen hat. (20)

Die am häufigsten einzeln betroffene Region ist nach Angaben des Robert Koch-Instituts mit jährlich rund 3.600 Neudiagnosen bei den Männern und 500 bei den Frauen der Larynx. Im Bereich der Mundhöhle und des Rachens erkranken dagegen insgesamt circa 9.500 Männer und 3.500 Frauen (12; 13; 21).

Das errechnete Durchschnittsalter der Neuerkrankten liegt bei 70 Jahren (Frauen) und 66 Jahren (Männer) (12; 13; 21). Die Inzidenz der Kopf-Hals-Tumoren steigt zudem mit dem Alter. 98% der Erkrankten in Europa sind zum Zeitpunkt der Diagnose über 40 Jahre und 50% über 60 Jahre alt (22).

Im europaweiten Vergleich liegt die Inzidenz in Deutschland vor allem bei den Männern etwas höher. Bei der Sterblichkeit liegt Deutschland im mittleren Bereich, wobei die Entwicklung in den letzten 10 Jahren etwas ungünstiger verlief als in der EU insgesamt (20). Innerhalb Deutschlands lässt sich in Mecklenburg-Vorpommern ebenfalls bei den Männern eine besonders hohe Inzidenz an oralen und pharyngealen Malignomen verzeichnen. Diese liegt mit circa 29 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohnern deutlich über dem Bundesdurchschnitt (23). Die altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten der einzelnen Bundesländer und der Bundesrepublik Deutschland sind aus der **Abbildung 1** zu entnehmen.

**Abb. 1** Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in den Bundesländern nach Geschlecht, je 100.000 (Krebs in Deutschland für 2015-2016, Robert Koch- Institut, Berlin 2019).



### 2.1.3 Diagnostik/ Staging

Patienten, die mit dem Verdacht auf eine maligne Erkrankung vorstelligen werden, erhalten zunächst eine strukturierte Diagnostik in einem onkologischen Zentrum (Kopf-Hals-Tumorzentrum). Die Untersuchung umfasst eine ausführliche Anamnese, Inspektion und Palpation von Nase, Ohren und Mundhöhle bei herausgenommener Zahnprothese sowie die Endoskopie von Pharynx und Larynx in Narkose. Mit dem Endoskop können gegebenenfalls Biopsien aus verdächtigen Regionen entnommen und mikroskopisch untersucht werden (12; 13).

Die Untersuchung der Halslymphknoten erfolgt zunächst über die reine Palpation, die sich an sechs Leveln (siehe Abschnitt 2.2.1) orientiert. Es folgt eine Ultraschalluntersuchung (B-Bild-Sonographie), bei der die Lymphknoten nun genauer betrachtet werden können. Eine Kombination aus B-Bild-Sonographie plus Doppler-Sonographie mit sonographisch gesteuerter Aspirationszytologie liefert aktuell die eindeutigsten Ergebnisse. Ihre Sensitivität liegt bei 80% bei einer Spezifität von 98% (24). Somit ist dieses Verfahren der reinen Inspektion und Palpation (Sensitivität von 60-70%) deutlich überlegen (25; 26). Des Weiteren besteht die Option, über

eine Feinnadelpunktion Zellen aus verdächtigen Halslymphknoten zu entnehmen und sie mikroskopisch zu untersuchen (18). Die Feinnadelpunktion weist allerdings eine geringere Sensitivität auf und hängt stark von der Erfahrung des auswertenden Zytopathologen ab. Noch mehr Gewebe kann mit der sogenannten Stanzbiopsie entnommen werden, wodurch es möglich ist, diagnostische Unsicherheiten zu reduzieren.

Als bildgebende Verfahren stehen dem Arzt die Computertomographie (CT), die MRT, die Szintigraphie und die Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) zur Verfügung. Die Sensitivität des MRTs und CTs liegt bei etwa 65-88% (11; 25; 26). Dank der bildgebenden Verfahren können zusätzliche Aussagen über die genaue Ausbreitung des Tumors, den Zustand benachbarter Knochenstrukturen und das Vorhandensein weiterer Metastasen getroffen werden. Die sichere Feststellung von Metastasen sowohl in den regionalen Lymphknoten als auch in weiteren Organen (bspw. in der Lunge) ist eine der größten Herausforderungen in der Diagnostik.

Die TNM-Klassifikation teilt die Tumorerkrankung hinsichtlich der Ausdehnung des Primärtumors (T-Status), des Lymphknotenbefalls (N-Status) und einer möglichen Fernmetastasierung (M-Status) ein. Mithilfe des TNM-Status können Patienten einem Tumorstadium zugeordnet werden. Dieses entscheidet maßgeblich über die sich anschließende Therapie und Überlebensprognose des Patienten.

## 2.1.4 Therapie

Das Ziel jeder Behandlung eines Kopf-Hals-Karzinoms ist die Tumorfreiheit unter Berücksichtigung der Lebensqualität mit möglichst geringen ästhetischen und funktionellen Einschränkungen. Die Therapie wird in der Regel durch ein Team aus Chirurgen der Fachdisziplinen Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie sowie Radiologen, Pathologen, Strahlentherapeuten und internistischen Onkologen im Rahmen einer interdisziplinären Fachkonferenz, dem Tumorboard, geplant und geleistet.

Für die Therapie von diagnostizierten Kopf-Hals-Tumoren stehen den behandelnden Ärzten unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Therapieoptionen sind im Allgemeinen eine ausschließlich chirurgische Therapie, eine ausschließliche Radiotherapie oder eine Kombination aus chirurgischer, Radio- und Chemotherapie (27). Das Tumorboard trifft entsprechend des zuvor durchgeführten Stagings die nötige Therapieentscheidung. Neben den grundsätzlichen Faktoren Art, Größe und Ausbreitungsgrad des Tumors wird der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten nicht außer Acht gelassen. Unter Berücksichtigung des soeben genannten Sachverhalts wird jeder Patient daher individuell und spezifisch behandelt. Die chirurgische

Therapie zielt auf die vollständige Resektion des Primärtumors, die Präparation des Lymphabflussgebietes und bei Bedarf bereits auf rekonstruktive Maßnahmen ab. Der Primärtumor sollte mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 5mm, nach Möglichkeit unter Schnellschnitkontrolle, entfernt werden. Falls die Resektion im Gesunden nicht gewährleistet ist, erfolgt eine Nachresektion.

Da in dieser Studie die chirurgische Behandlung der Lymphabflusswege thematisiert wird, wurde diesem Thema ein eigenes Kapitel gewidmet (siehe Kapitel 2.2 Neck Dissection).

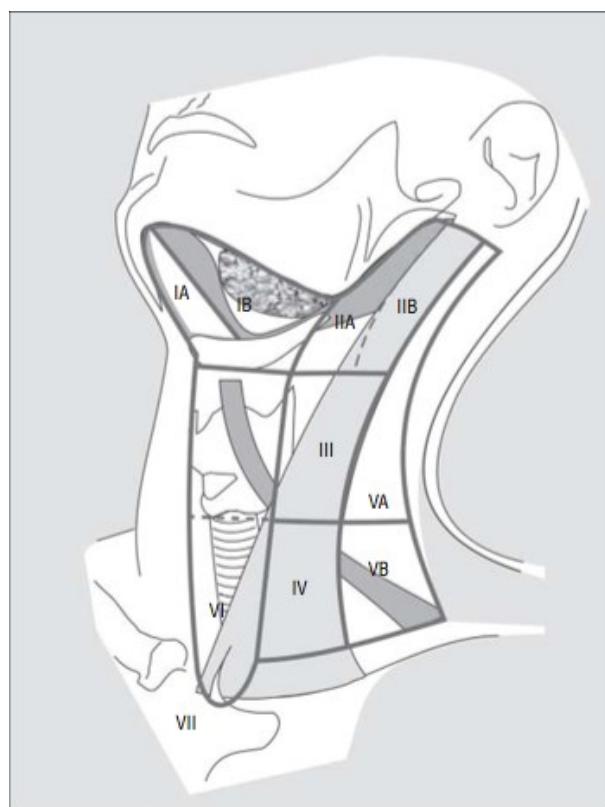
Die Tumornachsorge sollte in regelmäßigen Intervallen von anfangs 3 Monaten erfolgen. Diese können bei Tumorfreiheit auf bis zu 12 Monate erhöht werden. Die allgemeine Nachbeobachtungszeit erstreckt sich über fünf Jahre. Neben der klinischen Untersuchung sollten in geeigneten Abständen auch bildgebende Verfahren eine Anwendung finden. Zu diesem Zweck haben sich die Sonographie, die MRT und die CT etabliert.

## 2.2 Neck Dissection

Die chirurgische Behandlung des Primärtumors wird zumeist von der sogenannten „Neck Dissection“ begleitet. Man unterscheidet die therapeutische von der elektiven ND. Die therapeutische ND findet bei einem klinischen N<sub>+</sub>-Status ihre Anwendung. Dabei werden sowohl manifeste Lymphknotenmetastasen als auch weiteres lymphatisches und bei Bedarf nicht-lymphatisches Gewebe entfernt. Die bei klinisch unauffälligen Halslymphknoten „N<sub>0</sub>-Status“ oft durchgeführte elektive ND bezieht sich hingegen lediglich auf die Exstirpation von suspekt erscheinenden Lymphknoten. Die Gewinnung dieser suspekt erscheinenden Lymphknoten für die anschließende histologische Aufarbeitung dient der diagnostischen Beurteilung und ist entscheidend für die weiterführende Therapie (12; 13; 11). So kann die Entdeckung von okkulten Metastasen, meist Mikrometastasen, das bisherige Tumorstadium verschlechtern („Upgrading“) und eine bisher nicht in Betracht gezogene adjuvante Therapie erforderlich machen oder das bereits gewählte Therapieverfahren intensivieren.

### 2.2.1 Nomenklatur der Halslymphknotenlevel

1991 veröffentlichte die Arbeitsgruppe „American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery“ der American Head and Neck Society einen Vorschlag für eine einheitliche Klassifikation der Halslymphknotenlevel, die wiederum über Jahre vielfach ergänzt wurde. Schlussendlich etablierte sich die Klassifikation der Arbeitsgruppe um K. Thomas Robbin aus dem Jahre 2008, mit der auch aktuell in der Kopf- und Halschirurgie gearbeitet wird. Sie gliedert jede Halsseite in 6 Level, die zum Teil jeweils in weitere Untergruppen unterteilt werden (11; 28; 29; 30; 31; 25). Eine Übersicht über die einzelnen Level ist in **Abbildung 2 und Tabelle 1** dargestellt.

**Abb. 2** Lymphknotenlevel im Halsbereich (Robbins et al., 2008).**Tab. 1** Klassifikation der Lymphknotenlevel nach Robbins (Robbin, Clayman et al. 2002, sowie Robbins, Shah et al. 2008).

<b>Level I A</b>	Submentale Lymphknoten
<b>Level I B</b>	Submandibuläre Lymphknoten
<b>Level II A und B</b>	Obere juguläre Lymphknoten
<b>Level III</b>	Mittlere juguläre Lymphknoten
<b>Level IV</b>	Untere juguläre Lymphknoten
<b>Level V A und B</b>	Lymphknoten des hinteren Halsdreiecks
<b>Level VI</b>	Lymphknoten des vorderen Kompartments

## 2.2.2 Chirurgische Entwicklung

Die Erkenntnisse über das Metastasierungsverhalten von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs verdeutlichten bereits im mittleren und späten 19. Jahrhundert das Ziel, bei der Therapie von Tumoren möglichst das gesamte Tumorgewebe sowie die betroffenen Halslymphknoten zu entfernen. Besonders der Fakt, dass eine solche umfassende Behandlung für die generelle Prognose der Erkrankung von Bedeutung ist, wurde schon zu dieser Zeit deutlich. So entwickelten die vier großen europäischen Chirurgen des 19. Jahrhunderts Bernhard Rudolf Konrad von Langenbeck, Christian Albert Theodor Billroth, Richard von Volkmann und Theodor Kocher erste diverse Methoden zur Entfernung von Halslymphknoten. Sie zielten allerdings auf Tumoren mit sehr fortgeschrittener Metastasierung ab, bei denen sich die Hoffnung auf die vollständige Entfernung von Metastasen kaum realisieren ließ (32). Im Jahre 1888 führte der polnische Chirurg Franciszek Jawdynski die erste radikale „en bloc“-Resektion der Halslymphknoten durch. Der Patient überlebte postoperativ bereits sieben Jahre. Jawdynski schrieb über diese geglückte Operation in der „Gazeta Lekarska“, jedoch nur in polnischer Sprache, sodass der Artikel über lange Zeit unbeachtet blieb (28; 32). Die größten Schritte in der Entwicklungsgeschichte der ND wurden 1905 und 1906 getan. Damals berichtete George Washington Crile erstmals in englischer Sprache über eine radikale „en bloc“-ND. Sein Vorgehen entsprach jedoch weitestgehend dem Operationsverfahren des polnischen Jawdynski. Crile zählt dennoch zu den Begründern der ND und formte die Basis für das heutige etablierte Behandlungskonzept (28; 32; 33). Ein weiterer großer Impuls erfolgte im Jahre 1951 durch Hayes Martin. In seinem Artikel „Neck Dissection“ berichtete er über 1450 Fälle mit einer radikalen ND, die dieser Technik endgültig zu einer weltweiten Akzeptanz in der Medizin verhalfen. Diesem Operationsprinzip wurde bis ins späte 20. Jahrhundert nachgegangen. Die immer weiterlaufenden Entwicklungen der Lymphknoten-Klassifikationen, das zunehmend wachsende Verständnis über die anatomischen Beziehungen des Tumors und seinen Metastasen sowie der größer werdende Wunsch nach einer geringeren funktionellen Beeinträchtigung nach solch einem Eingriff führten zu einer Überarbeitung des chirurgischen Vorgehens. Osvaldo Suarez äußerte sich 1963 in einem Artikel kritisch gegenüber der radikalen „en bloc“-Resektion und behauptete, dass sie in einigen Fällen eine unnötige „Verstümmelung“ des Patienten sei (28). Zudem würden damit ungerechtfertigte Komplikationen einhergehen. Er forderte ein weniger radikales Vorgehen, bei dem in ausgewählten Fällen die Vena jugularis interna (VJI), der MSC, Musculus omohyoideus, die Glandula submandibularis und gegebenenfalls auch der Nervus accessorius (NA) erhalten werden könnten. Da auch der spanische Suarez so wie Jawdynski nur in seiner Muttersprache veröffentlichte, wird die Erstbeschreibung häufig dem Italiener Ettore Bocca zugeschrieben, der 1967 eben diese Thematik auf Englisch publizierte. Suarez, Bocca, der Spanier Gavilan und der Argentinier Filiberti haben

die sogenannte „Funktionelle ND“ jedoch gemeinsam bekannt gemacht. Eine weitere Überarbeitung des chirurgischen Vorgehens mit dem Ziel, noch schonender und mit einer möglichst geringen Morbidität zu arbeiten, führte im späten 20. Jahrhundert zur Einführung der „Selektiven ND (SND)“ (28; 34; 35; 36).

### 2.2.3 Nomenklatur der Neck Dissection

Die aktuell verwendete Einteilung der ND wurde durch das Komitee für „Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery“ anhand des Ausmaßes ihrer entfernten Strukturen erstellt. Sie unterscheidet die radikale ND (RND) von der modifiziert radikalen ND (mRND), SND und der erweitert radikalen ND (**Tabelle 2**) (33).

#### Radikale Neck Dissection

Die RND gilt als Basis für alle weiterentwickelten Formen. Ihr chirurgisches Procedere beschreibt die „en bloc“- Resektion des lymphatischen Gewebes auf einer Seite des Halses. Dieses Gewebe umfasst alle Lymphknoten der Level I-V sowie umliegende Lymphknoten der Glandula parotis, die Glandula submandibularis, den NA, die VJI und den MSC. Da diese Operation mit einer hohen Morbidität einhergeht und für den Patienten funktionelle Beeinträchtigungen nach sich zieht, wird dieses Vorgehen aktuell lediglich bei einem fortgeschrittenen Metastasierungsgrad, Rezidiven oder einem starken extrakapsulären Wachstum der Metastasen angewandt (33).

#### Erweitert radikale Neck Dissection

Die erweitert radikale ND wird bei fortgeschrittener Erkrankung angewendet und entfernt in ihrem chirurgischen Vorgehen weitere lymphatische oder nicht-lymphatische Strukturen, die bei der bisher genannten ND unangetastet blieben. Beispiele für diese Strukturen sind die retropharyngealen Lymphknoten, der Nervus hypoglossus, Teile der prävertebralen Muskulatur sowie Teile der Arteria carotis (33).

### **Modifiziert radikale „funktionelle“ Neck Dissection**

Die mRND (früher funktionelle ND) entwickelte sich aus dem Wunsch nach einem weniger radikalen Vorgehen, das erstmals die Schonung der nicht-lymphatischen Strukturen in Betracht zog. Dieses Operationskonzept beinhaltet wie auch die RND alle Lymphknoten der Level I-V, fordert aber den Erhalt einer oder mehrerer der drei nicht-lymphatischen Strukturen (NA, VJI, MSC). Die mRND findet ihre Indikation bei klinisch tastbaren Lymphknotenmetastasen, die gegebenenfalls bereits in Nerven, Venen oder Muskel infiltriert sind (33; 37).

### **Selektive Neck Dissection**

Infolge der Erkenntnis, dass jede Gruppe von Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich ein eigenes Ausbreitungsmuster für Metastasen besitzt und somit Metastasen meist im jeweiligen Lymphabflussgebiet des Karzinoms lokalisiert sind, entwickelte sich die Idee eines noch minimalinvasiveren Operationskonzeptes. Ziel der SND ist es, mindestens ein oder mehrere Level sowie alle nicht-lymphatischen Strukturen zu erhalten, um die Morbidität und das Risiko von Komplikationen für den Patienten herabzusetzen. Funktionelle und kosmetische Beeinträchtigungen und eine damit verbundene Reduktion der Lebensqualität nach einer Operation werden damit bestmöglich umgangen. Dabei sicherte eine prospektive Studie von Barzan et al., trotz des weniger radikalen Vorgehens, die Sicherheit und Effektivität dieses Operationskonzeptes (38). Ein 1991 veröffentlichtes Schema klassifizierte die SND in folgende Kategorien: supraomohyoid ND (Level I, II, III), lateral ND (Level II, III, IV), anterior compartment ND (Level VI), posterolateral ND (Level II, III, IV, V). Infolge des hohen Anklangs der SND und ihrer häufigen Anwendung traten jedoch vermehrt zusätzliche Abweichungen zu diesen vier Kategorien auf, da jeder Patientenfall unterschiedliche Voraussetzungen mit sich brachte. Das Komitee der „Head and Neck Surgery and Oncology“ überarbeitete daraufhin 2002 die herkömmliche Klassifikation. In dieser abgewandelten Klassifikation werden lediglich die entfernten Level im Operationsbericht ohne einen definierten zusammenfassenden Rubriksnamen aufgelistet. Beispielsweise wird eine laterale ND nun als SND (II-IV) beschrieben (39; 33; 40; 41).

**Tab. 2** Varianten der Neck Dissection.

Variation	Beschreibung	Indikation
Radikale ND	Ausräumung der Level I-V mit Entfernung von nicht-lymphatischen Strukturen (z.B. Vena jugularis interna, Nervus accessorius, Musculus sternocleidomastoideus)	Selten (ggf. bei ausgedehnter infiltrierender Metastasierung)
Erweiterte radikale ND	Radikale ND mit Entfernung weiterer nicht-lymphatischer Strukturen (z.B. A.carotis int., N.vagus)	Selten (ggf. bei ausgedehnter infiltrierender Metastasierung)
Modifiziert radikale ND	Ausräumung der Level I-V unter Schonung von mindestens einer nicht-lymphatischer Struktur	cN <sub>+</sub>
Selektive ND	Erhalt einiger Lymphknotenlevel	cN <sub>0</sub>

### 3 Fragestellung

Die vorliegende retrospektive Arbeit versucht, die prognostische Bedeutung des während der ND erzielten Nodal Yields zu eruieren.

Zu ermitteln ist, wie sich die genaue Anzahl an entfernten Lymphknoten auf das Rezidivverhalten sowie die Überlebensrate des Patienten auswirkt.

Weiterhin ist das Ziel, das Konzept der ND in seiner Qualität zu optimieren und zu standardisieren. Es soll gezeigt werden, inwieweit das Nodal Yield von der Operationstechnik beeinflusst wird. Zu diesem Zweck wurde das an der Rostocker Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ angewandte Operationsverfahren mit den Literaturdaten verglichen.

Zudem werden in der Arbeit auch weitere Prognosefaktoren der malignen Erkrankung, wie die Infektion mit dem humanen Papillomvirus und das kapselüberschreitende Wachstum einer Lymphknotenmetastase, eingehender betrachtet.

Im Einzelnen wird zu folgenden Fragen Stellung bezogen:

- Wie wirkt sich das während der ND erzielte Nodal Yield auf das Rezidivverhalten und Gesamtüberleben der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren aus?
- Gibt es einen Grenzwert an entfernten Lymphknoten, der einen signifikant positiven Effekt auf die gesundheitliche Prognose des Patienten zeigt?
- Inwieweit beeinflusst die angewandte Operationstechnik das Nodal Yield?
- Haben die verschiedenen Primumlokalisationen Auswirkungen auf die oben genannten Fragen?
- Zeigen weitere Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Rezidivverhalten und das Gesamtüberleben?

## 4 Patientenkollektiv und Methoden

### 4.1 Patienten und Behandlungszeitraum

Für die klinische, retrospektive Studie wurden Patienten aus der Rostocker Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ ausgewählt, die im Zeitraum zwischen Januar 2006 bis Dezember 2014 aufgrund eines malignen Tumors im Kopf-Hals-Bereich mit einer ND behandelt und über mindestens 3 Jahre nachkontrolliert wurden. Die Datenerhebung konnte im März 2018 abgeschlossen werden.

### 4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Hauptkriterium zum Einschluss von Patienten in die Studie bestand in der chirurgischen Behandlung des Lymphabflussgebietes im Sinne der oben beschriebenen ND. Die ND konnte dabei je nach Patientenfall als bilaterale oder unilaterale sowie radikale, modifiziert radikale oder selektive Lymphknotenexstirpation erfolgen. Bei allen Patienten wurde nach dem Operationskonzept der „vertikalen“ Technik vorgegangen. Ein weiteres Kriterium war die erstmalige Konfrontation des Patienten mit einer ND innerhalb des oben genannten Zeitraums.

Anforderungen an den Primärtumor waren zum einen die Diagnose eines „histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinoms“ im Kopf-Hals-Bereich. Zu den Lokalisationen zählten die Mundhöhle (Mundboden, Wange, Zunge), die Nasenhöhle, der Pharynx (Naso-, Oro-, Hypopharynx) und der Larynx. Zusätzlich wurden aber auch Daten von Patienten mit in die Analyse aufgenommen, bei denen der Primärtumor trotz vorhandener Lymphknotenmetastasierung nicht aufgefunden werden konnte. Diese Tumorsituation ist ein eigenes Krankheitsbild, das „CUP- Syndrom“ (*cancer of unknown primary*). Definitionsgemäß wird dieses Syndrom als der initiale histologische Nachweis einer (Lymphknoten-) Metastase eines malignen Tumors bezeichnet, die mit den derzeitigen klinischen Untersuchungsmöglichkeiten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ohne Hinweis auf den ursprünglichen Tumor bleibt und entweder zufällig oder durch eine neu aufgetretene Symptomatik bei einer ansonsten unauffälligen Tumoranamnese durch den Patienten bemerkt wurde (42).

Eine adjuvante Behandlung mittels Radiotherapie, Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie sowie Radioimmuntherapie war möglich, auch wenn es als eine Art Störfaktor in der weiteren Datenanalyse anzusehen ist. Da jedoch hierbei nach allgemein gültigen Leitlinien behandelt wurde, ist dennoch die weitere Vergleichbarkeit gegeben.

Eine Nachsorge von mindestens 36 Monaten (3 Jahre) in der Tumorsprechstunde der Univ.-HNO-Klinik Rostock galt als Grenze zum Einschluss von Patientendaten in Analyse.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit anderen Malignomen (malignes Melanom, Adenokarzinom, Mukoepidermoidkarzinom, Sarkom, adenoidzystisches Karzinom), da diese histologischen Entitäten ein anderes Metastasierungsverhalten zeigen.

Weiterführend musste zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein simultanes Zweitkarzinom im oberen Aerodigestivtrakt ausgeschlossen werden.

Patienten mit einer Induktionschemotherapie (Teilnahme an TISOC-Studie) wurden nicht in die Analyse der Daten miteinbezogen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine vor der Operation durchgeführte Radiotherapie, da eine Auswertung der primären Lymphknotenmetastasen in diesen Fällen nicht möglich ist. Somit galt das Interesse der Arbeit den primären, nicht-vorbehandelten Plattenepithelkarzinomen.

Eine Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien sind in **Tabelle 3 und 4** aufgeführt.

**Tab. 3** Kriterien für der Einschluss von Patienten in die Studie.

Histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom, CUP
- Primär, nicht-vorbehandelt
Lokalisationen der Kopf-Hals Region
- Mundhöhle (Mundboden, Wange, Zunge)
- Nasenhöhle
- Pharynx (Naso- Oro-, Hypopharynx)
- Larynx
Durchgeführte Neck Dissection
- Erstmals durchgeführt
- Uni-/ Bilateral
- Radikal, modifiziert radikal, selektiv
- „vertikales“ Operationskonzept

Nachsorge von mindestens 36 Monaten

**Tab. 4** Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der Studie.

Nicht-durchgeführte Neck Dissection
Andere Malignome (z.B malignes Melanom, Adenokarzinom, Mukoepidermoidkarzinom, Sarkom, adenoidzystisches Karzinom)
Simultane Zweitkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt
Teilnahme an anderen Studien
Primäre Radiotherapie, Radiochemotherapie

#### 4.3 Methodik der Untersuchung und Strukturierung der Daten

Die Ermittlung der Daten erfolgte retrospektiv aus den Krankenakten der einzelnen Patienten. Diese enthielten Informationen über die Anamnese, Diagnostik, Therapie und die regelmäßigen HNO-ärztlichen Nachkontrolluntersuchungen. Die für die Studie erforderlichen Daten wurden mithilfe einer im Vorfeld angelegten Microsoft-Excel Tabelle dokumentiert.

Zunächst wurden personenbezogene Daten wie das Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten in die Tabelle übertragen. Anschließend erfasste man die genaue Lokalisation des Tumors inklusive Seite und klinischem TNM-Status. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation gearbeitet wurde, wird die neuste 8. Auflage in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Mithilfe der OP-Berichte konnten Informationen über das Ausmaß und den Ablauf der ND mit entsprechenden Angaben über die operierten Level in die Excel-Tabelle übernommen werden. Die Datenerfassung erfolgte für jede Halsseite separat. Aus den histopathologischen Befunden wurde der pathologische TNM-Status (ebenfalls nach der 7. Auflage), das jeweilige Tumorstadium sowie das Grading notiert. Neben der absoluten Anzahl der durch die ND entfernten Halslymphknoten im jeweiligen operierten Level wurde auch die Anzahl der darin enthaltenen Lymphknotenmetastasen protokolliert. Die Analyse der entnommenen Lymphknoten erfolgte sowohl intraoperativ durch den entsprechenden Operateur als auch als definitive histopathologische Befundung durch das Pathologische Institut der Universitätsmedizin Rostock. Grundlage war hierbei die oben beschriebene Klassifikation nach Robbins. Anschließend kontrollierte man die Nachsorgeuntersuchungen auf das Auftreten möglicher Rezidive (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastasen, Lokalrezidive). In der vorliegenden Arbeit wurden Rezidive als Läsionen definiert, die mindestens 3 Monate nach der Exzision im Bereich der Narbe auftraten. Der Begriff „Lokalrezidiv“ bezeichnet hierbei das Wiederauftreten tumorösen Gewebes im Bereich des Primärtumors. Sind hingegen die benachbarten Lymphknoten erneut mit Tumorzellen befallen, spricht man von einem „lokoregion Rezidiv“. Eine Fernmetastase ist eine Metastase, die sich nicht in unmittelbarer Nähe des Primärtumores und dessen Lymphabflusgebietes befindet. Bei einem Rezidiv in den regionalen Lymphknoten oder einer Fernmetastase erfolgte die Dokumentation der absoluten Anzahl der Metastasen sowie ihrer genauen Lokalisation. Der Zeitpunkt des Auftretens wurde ebenfalls notiert und das entsprechende Zeitintervall bis zum Therapiebeginn berechnet (disease-free survival). Darüber hinaus erfasste man nach dem gleichen Prinzip die Gesamtüberlebensdauer (overall survival). Zusätzlich waren Aussagen über eine eventuelle HPV-Infektion des Patienten, ein kapselüberschreitendes Wachstum bei Lymphknotenmetastasen sowie weitere angewandte Therapieverfahren Gegenstand der Datenerfassung. Ein Überblick darüber bietet **Tabelle 5**.

**Tab. 5** Überblick der erhobenen Patientendaten für die Studie.

Biometrische Daten

- Geschlecht
- Geburtsdatum, Alter

Lokalisation des Primärtumors, Seite

Klinischer TNM-Status

Pathologischer TNM-Status (N-Status mit Anzahl enthaltener Metastasen)

Tumorstadium, Grading

Operationsdatum Tumor, Neck Dissection

Ausmaß der Neck Dissection (**für jede Halsseite separat**)

- Art der Neck Dissection (RND/ mRND/ SND)
- Operierte Level nach Robbins
- Anzahl entfernter Lymphknoten pro Level
- Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten pro Seite

Nodal Yield

Kapselüberschreitendes Wachstum einer Metastase (ja/nein)

HPV-Infektion (ja/nein)

Metastasenrezidiv (ja/nein)

Wenn ja:

- Lokalisation (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)
- Falls lokoregionäres Rezidiv: Seite, Level, Datum
- Falls Fernmetastase: Angabe des Organs, Datum

Lokalrezidive (ja/nein)

Disease-free survival (in Monaten)

- Allgemeine Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastasen)
- Lokoregionäre Rezidivfreiheit

Overall survival (in Monaten)

Adjuvante Therapie (Radiotherapie, Radiochemotherapie, Radioimmuntherapie)

---

#### 4.4 Gruppeneinteilung

Für die Erstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurde das Gesamtkollektiv entsprechend des Nodal Yields in Gruppen eingeteilt. Um innerhalb der Überlebenskurven der einzelnen Patienten deutlichere Unterschiede erkennbar zu machen, erfolgte die Einteilung des Gesamtkollektivs in 3 Gruppen. Sie sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Zur Bestimmung der Grenzwerte der jeweiligen Gruppe orientierte man sich in dieser Studie an repräsentablen Publikationen, insbesondere der der Arbeitsgruppe um Ebrahimi et al., auf welche im folgenden Verlauf noch genauer Bezug genommen wird. Laut Ebrahimi ist ein Lymphknotenertrag von weniger als 18 Lymphknoten pro Seite mit einem höheren Rezidivrisiko sowie einer geringeren Überlebensrate assoziiert. Weil man sich in der vorliegenden Arbeit dazu entschied, die Krankheitsverläufe entsprechend des Nodal Yields (Lymphknotenertrag beider Halsseiten) zu analysieren, wählte man einen Grenzwert von 36 Lymphknoten. Da es aufgrund verschiedener Faktoren, beispielsweise anatomischer Gegebenheiten nicht immer möglich ist, eine Vielzahl von Lymphknoten zu entfernen, ist es bedeutsam herauszufinden, ob bei einem geringeren Nodal Yield dennoch vergleichbare Ergebnisse für das Rezidivrisiko sowie das Gesamtüberleben erzielbar sind. Daher erfolgte eine weitere Abstufung bei 19 Lymphknoten.

Der ersten Gruppe wurden demnach Patienten zugewiesen, denen während der ND insgesamt weniger als 19 Lymphknoten entfernt wurden. Die zweite Gruppe wird von Patienten gebildet, deren Nodal Yield zwischen 19 und 35 Lymphknoten beträgt. Patienten mit einem Nodal Yield von mehr als 35 Lymphknoten wurden in Gruppe 3 zusammengefasst.

**Tab. 6** Einteilung des Gesamtkollektivs (n=170) in Gruppen zur Erstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Nodal Yield	1-18	19-35	>35
Anzahl Patienten	65	88	17

#### 4.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der freundlichen Unterstützung des Instituts für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock.

Alle Daten wurden mit dem auf Windows™ basierenden statistischen Softwarepaket SPSS gespeichert und analysiert. Der erste Schritt bestand in der deskriptiven Auswertung. Die quantitativen Merkmale Normalverteilung, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl der verfügbaren Observationen wurden ermittelt. Für die qualitativen Merkmale wurde für die einzelnen Ausprägungen die absolute und prozentuale Häufigkeit angegeben.

Anschließend erfolgte die Analyse der Krankheitsverläufe. Um den Einfluss des Nodal Yields, Kapseldurchbruchs sowie HPV-Status auf die Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben zu eruieren, wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode Überlebenskurven erstellt. Alle  $p$ -Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Zudem wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Als rezidivfreies Intervall (disease-free survival) ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns, d.h. Datum der ND, bis zur Diagnose eines Rezidivs gewertet worden. Das Rezidiv wurde im Folgenden dann noch einmal genauer in die jeweilige Lokalisation aufgeschlüsselt und in zwei Kategorien unterteilt. So beinhaltet die Bezeichnung „allgemeine Rezidivfreiheit“ sowohl Fernmetastasen als auch Metastasen in den regionären Halslymphknoten, wohingegen bei „lokoregionäre Rezidivfreiheit“ lediglich die Metastasen in den Halslymphknoten gemeint sind. Sehr ähnlich wurde auch bei der Ermittlung der Gesamtüberlebenszeiten gearbeitet. Hier wurden die Intervalle ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum in der Krankenakte vermerkten Eintritt des Todes bestimmt. Sofern in der Krankenakte kein Sterbedatum vermerkt war, entsprach die Gesamtüberlebensdauer dem Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Zeitpunkt des Abschlusses der Datenerhebung (März 2018).

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Allgemeine Patientendaten

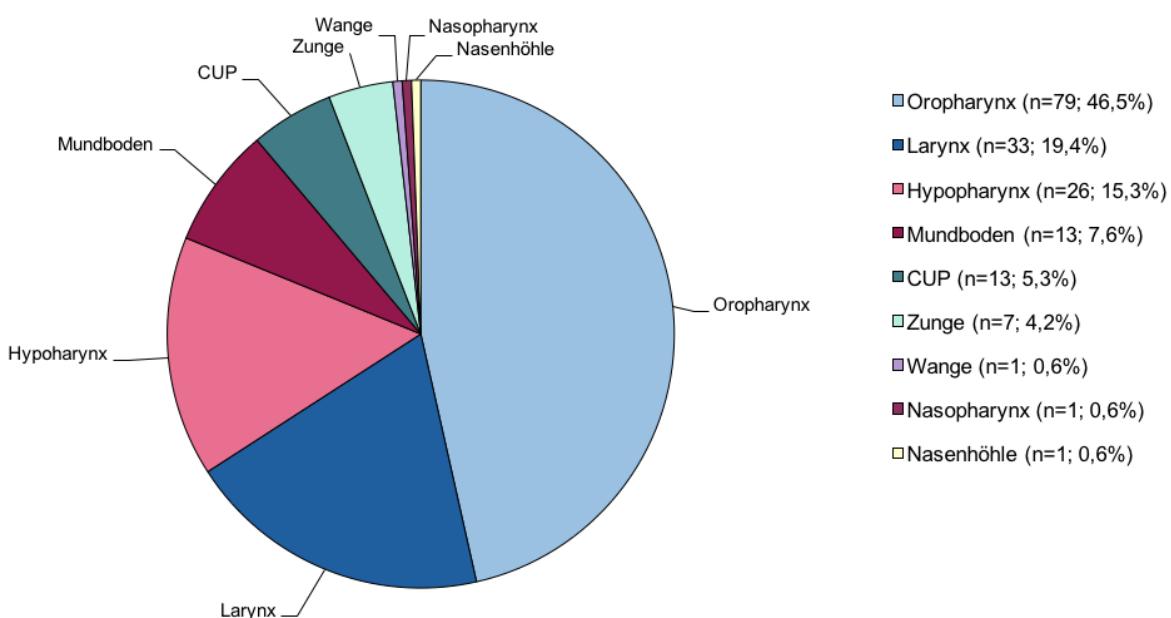
Infolge der oben genannten Einschlusskriterien konnte die retrospektive Analyse an einem Kollektiv bestehend aus 170 Patienten (n=170) durchgeführt werden. Das durchschnittliche Alter betrug bei einer Altersspanne von 34 bis 78 Jahren 58,1 Jahre. Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 144 (84,7%) männlichen und 26 (15,3%) weiblichen Patienten zusammen.

### 5.2 Tumorspezifische Daten

#### 5.2.1 Lokalisation

Unter den 170 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom konnte der Oropharynx mit 79 Tumoren (46,5%) als Hauptlokalisation vermerkt werden, gefolgt vom Larynx (n=33; 19,4%) und Hypopharynx (n=26; 15,3%). Deutlich geringer traten in absteigender Reihenfolge der Mundboden (n=13; 7,6%), die Zunge (n=7; 4,1%), die Wange (n=1; 0,6%), der Nasopharynx (n=1; 0,6%) und die Nasenhöhle (n=1; 0,6%) auf. In 9 Fällen (5,3%) konnte der Primärtumor trotz vorhandener Lymphknotenmetastasierung nicht identifiziert werden (CUP-Syndrom). Die prozentuale Verteilung ist in **Abbildung 3** dargestellt.

**Abb. 3** Prozentuale Verteilung der Primärtumoren im Gesamtkollektiv (n=170).

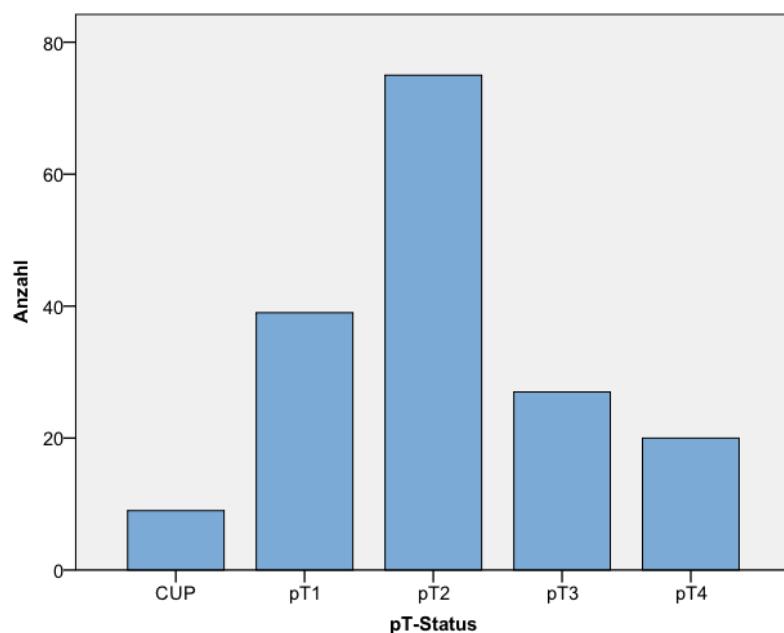


### 5.2.2 TNM-Klassifikation und Tumorstadium

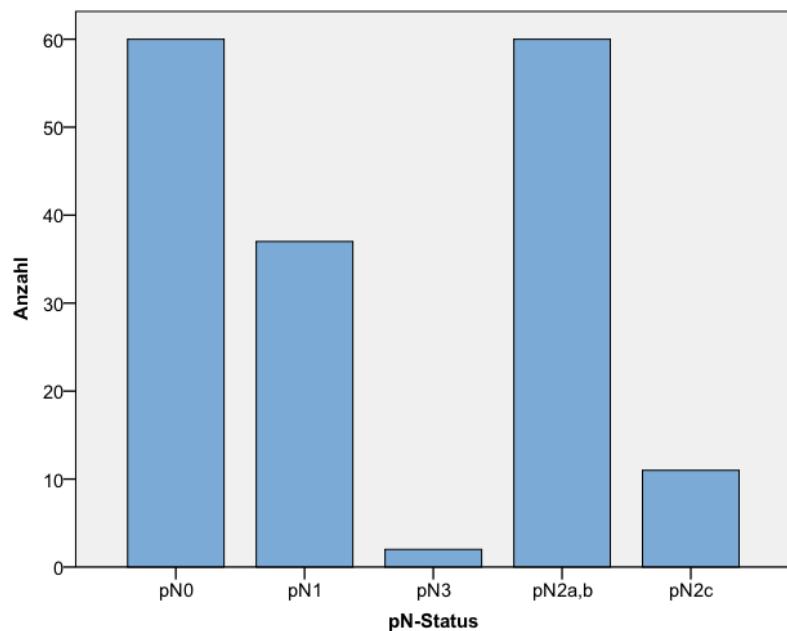
Die Mehrheit der Patienten (n=75; 44,1%) erhielt die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms in einem T<sub>2</sub>- Status. Tumoren mit einer horizontalen Ausbreitung von weniger als zwei Zentimetern (T<sub>1</sub>) machten einen prozentualen Anteil von 22,9% aus (n=39). Zu etwa gleichen Anteilen wiesen die Plattenepithelkarzinome einen T<sub>3</sub>- (n=27; 15,9%) sowie T<sub>4</sub>- Status (n=20; 11,8%) auf.

Die **Abbildung 4** stellt die Häufigkeitsverteilung des T-Status im Gesamtkollektiv dar.

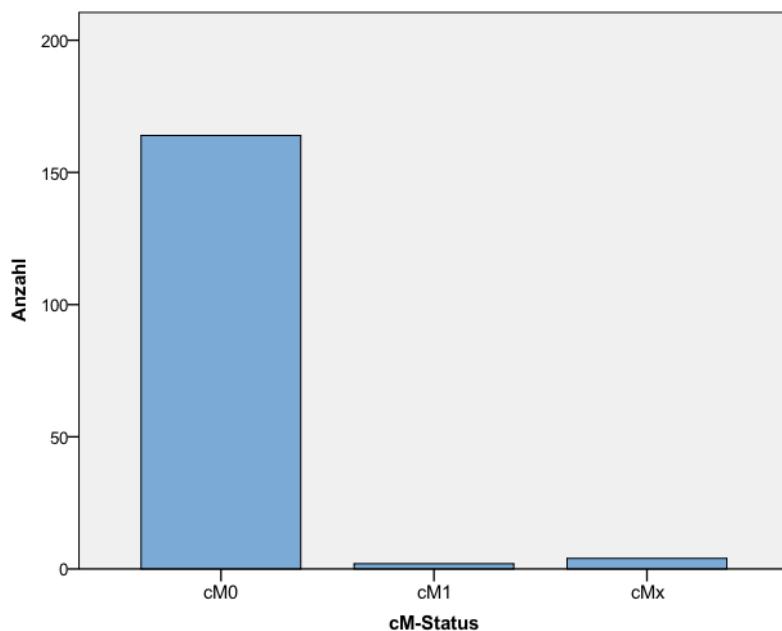
**Abb. 4** Häufigkeitsverteilung des T-Status im Gesamtkollektiv (n=170).



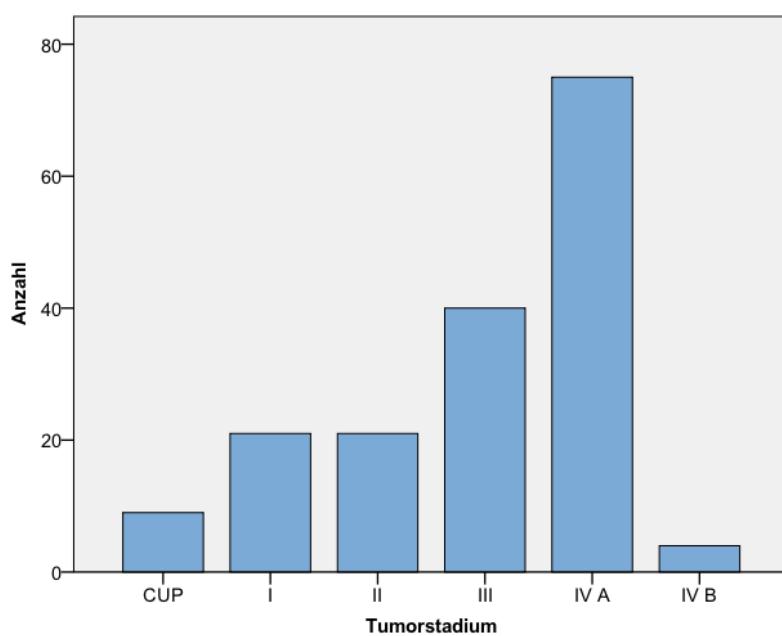
Bezogen auf die lymphogene Metastasierung des Primärtumors wurde in 71 Fällen (41,8%) ein N<sub>2</sub>- Status diagnostiziert (pN<sub>2a,b</sub>: n=60; 35,3%; pN<sub>2c</sub>: n=11; 6,5%), gefolgt von einem N<sub>0</sub>- Status (n=60; 35,3%) und einem N<sub>1</sub>- Status (n=37; 21,8%). In lediglich zwei Fällen fiel die Entscheidung des Pathologen auf einen N<sub>3</sub>-Status (1,2%). Ein pN<sub>4</sub>-Status trat nicht auf. Die absoluten Häufigkeiten des Lymphknotenstatus werden in **Abbildung 5** dargestellt.

**Abb. 5** Häufigkeitsverteilung des N-Status im Gesamtkollektiv (n=170).

Weiterführend wurden 166 der 170 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf mögliche Fernmetastasen untersucht. Die Ergebnisse zeigten bei der Mehrheit (n=164; 98,8%) jedoch keinen Anhalt für Fernmetastasen. In den restlichen 2 Fällen (1,2%) konnten Metastasen in anderen Organen diagnostiziert werden. Die Häufigkeitsverteilung ist aus der **Abbildung 6** zu entnehmen.

**Abb. 6** Häufigkeitsverteilung des cM-Status im Gesamtkollektiv (n=170).

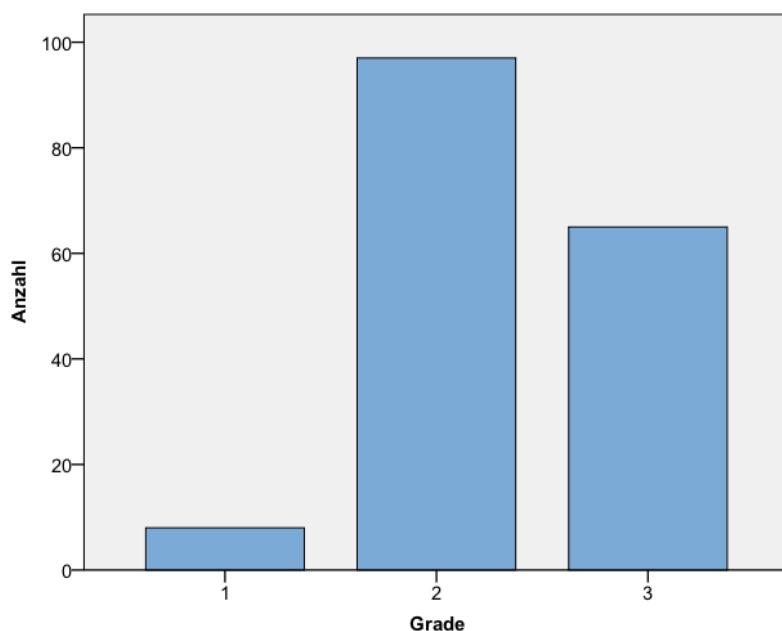
Insgesamt ergab das Staging, dass 44,1% der Patientenfälle (n=75) das Tumorstadium IV A aufwiesen, gefolgt vom Tumorstadium III (n=40; 23,5%) und den Tumorstadien I und II zu gleichen Anteilen (n=21; 12,4%). Das Tumorstadium IV B wurde in lediglich 4 Fällen (2,4%) diagnostiziert. **Abbildung 7** veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung.

**Abb. 7** Häufigkeitsverteilung des Tumorstadiums im Gesamtkollektiv (n=170).

### 5.2.3 Grading

Die Ergebnisse des Gradings nach Broders zeigten bei der Mehrheit der behandelten Kopf-Hals-Tumoren die Diagnose eines mäßig differenzierten (G2) ( $n=97$ ; 57,1%) und gering differenzierten (G3) ( $n=65$ ; 38,2%) Plattenepithelkarzinoms. Das Stadium des gut differenzierten Tumors (G1) konnte eher weniger ( $n=8$ ; 4,7%) nachgewiesen werden. Ein undifferenzierter Tumor wurde vom Pathologen nicht diagnostiziert. Die Häufigkeitsverteilung ist in **Abbildung 8** veranschaulicht.

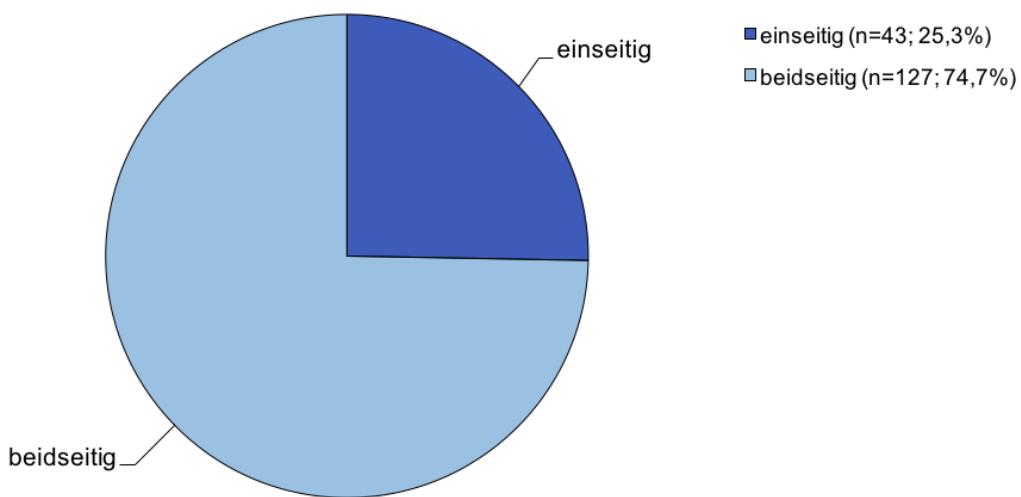
**Abb. 8** Häufigkeitsverteilung des Gradings im Gesamtkollektiv ( $n=170$ ).



## 5.3 Neck Dissection

### 5.3.1 Angaben zur Neck Dissection

Grundvoraussetzung für den Einschluss von Patienten in die Studie war die chirurgische Behandlung der Lymphabflusswege. Dabei konnte die ND sowohl bilateral als auch unilateral durchgeführt werden. Etwa ein Viertel der 170 Patienten ( $n=43$ ; 25,3%) erhielt lediglich eine einseitige, ipsilaterale ND. Bei den verbliebenen 127 Patienten (74,7%) erfolgte die ND beidseitig, d.h. auf der ipsilateralen und kontralateralen Halsseite. Die Entscheidung über das Ausmaß der ND wurde im Vorfeld durch das Tumorboard gefällt. Die prozentuale Verteilung ist in **Abbildung 9** veranschaulicht.

**Abb. 9** Prozentuale Verteilung des Ausmaßes der Neck Dissection im Gesamtkollektiv (n=170).

Die ND auf der ipsilateralen Halsseite (n=170) erfolgten mit deutlicher Mehrheit als SND (n=145; 85,3%), weitere 19 Operationen (11,2%) als mRND und lediglich 6 (3,5%) als RND. Im Vorgehen der Operation bezüglich der ausgeräumten Halslymphknotenlevel ließ sich ein gewisser Trend erkennen. Durchschnittlich wurden auf der ipsilateralen Seite 3,45 Level operiert. In mehr als der Hälfte (n=91; 53,5%) aller durchgeföhrten ND wurden Halslymphknoten ausgeräumt, die der Operateur den Leveln II, III und V zuordnete. Weiterhin wurden die Level II, III, IV, V mit einer prozentualen Häufigkeit von 28,8% (n=49) kombiniert operiert. Mit Häufigkeiten von weniger als 10% zeigten sich beispielsweise Kombinationen aus den Leveln I, II, III und I, II, III, V. Durch die ND auf der ipsilateralen Halsseite konnten im Durchschnitt 12,94 Lymphknoten exzidiert werden (Minimum=7; Maximum=44; SD=6,93).

Wie oben beschrieben wurden die ND in 74,7% (n=127) der Fälle bilateral und somit auch auf der kontralateral vom Primärtumor liegenden Halsseite durchgeführt. Bei den kontralateralen ND zeichnete sich in der Art der Behandlung des Lymphabflussgebietes ebenfalls ein deutliches Muster ab. 97,6% der Fälle (n=124) wurden als SND vollzogen, lediglich 3 (2,4%) als mRND. Ähnlich wie bei den ipsilateralen ND wurden durchschnittlich 2,47 Level operiert und dabei mit deutlicher Mehrheit (n=85; 66,9%) Lymphknoten aus den Leveln II, III und V entfernt. Aus den Informationen der histopathologischen Berichte ließ sich entnehmen, dass durchschnittlich 12,34 Lymphknoten (Minimum=2; Maximum=40; SD=7,76) pro kontralateral durchgeföhrter ND entfernt werden konnten.

Betrachtet man das Ausmaß der Lymphknotenexstirpation in seiner Gesamtheit, so konnte durchschnittlich ein Nodal Yield von 21,96 (Minimum=13; Maximum=72; SD=11,74) erzielt werden.

Die Behandlungsdaten für das Gesamtkollektiv sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

**Tab. 7** Anzahl operierter Level und entfernter Lymphknoten im Gesamtkollektiv (n=170), unterteilt in ipsilaterale und kontralaterale Halsseite.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
<b>Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten ipsilateral *<sup>2</sup></b>	<b>7</b>	<b>44</b>	<b>12,94</b>	<b>6,926</b>
Anzahl der in die ND einbezogener Level ipsilateral * <sup>1</sup>	1	5	<b>3,45</b>	0,644
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level I ipsilateral * <sup>2</sup>	0	6	<b>0,38</b>	1,126
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level II ipsilateral * <sup>2</sup>	0	19	<b>3,78</b>	3,472
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level III ipsilateral * <sup>2</sup>	0	27	<b>2,86</b>	3,924
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level IV ipsilateral * <sup>2</sup>	0	13	<b>0,57</b>	1,777
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level V ipsilateral * <sup>2</sup>	0	26	<b>5,22</b>	5,056
<b>Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten kontralateral *<sup>2</sup></b>	<b>2</b>	<b>40</b>	<b>12,34</b>	<b>7,762</b>
Anzahl der in die ND einbezogener Level kontralateral * <sup>1</sup>	1	5	<b>2,47</b>	1,500
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level I kontralateral * <sup>2</sup>	0	3	<b>0,05</b>	0,341
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level II kontralateral * <sup>2</sup>	0	22	<b>3,11</b>	3,379
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level III kontralateral * <sup>2</sup>	0	15	<b>1,94</b>	3,076
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level IV kontralateral * <sup>2</sup>	0	12	<b>0,35</b>	1,504
Anzahl entfernter Lymphknoten im Level V kontralateral * <sup>2</sup>	0	18	<b>3,65</b>	4,257
<b>Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten auf beiden Seiten „Nodal Yield“</b>	<b>13</b>	<b>72</b>	<b>21,96</b>	<b>11,735</b>
<b>Anzahl Metastasen</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>1,71</b>	<b>2,365</b>

\*<sup>1</sup> vom Operateur angegeben\*<sup>2</sup> vom Histopathologen bestimmt

### 5.3.2 Lymphknotenmetastasen

Ein wichtiges Ziel der ND ist es, bereits vorhandene Lymphknotenmetastasen ausgehend vom Primärtumor zu eliminieren. Weiterhin sollte jedoch auch die protektive Wirkung der ND nicht vernachlässigt werden.

In dem hier vorliegenden Kollektiv bestehend aus 170 Patienten der Univ.- HNO-Klinik Rostock konnten in 109 Fällen (64,1%) durch die chirurgische Behandlung des Lymphabflussgebietes des Halses, sei es durch eine SND, mRND oder RND, bereits vorhandene Lymphknotenmetastasen entfernt werden. Hier bestätigte sich die Notwendigkeit der ND unabhängig davon, ob bereits während der klinischen Untersuchung der Verdacht auf Halslymphknotenmetastasen bestand oder die ND „nur“ als elektiver Eingriff durchgeführt wurde.

In diesem Zusammenhang ist jedoch zu erwähnen, dass bei 51 der insgesamt 170 Patienten die Halslymphknoten während des klinischen Stagings zunächst unauffällig schienen ( $cN_0$ ). Dennoch konnte durch die Aufbereitung des während der elektiven ND entnommenen Gewebepräparates in 14 dieser Fälle (27,5%) Metastasen diagnostiziert werden.

Die Analyse der histopathologischen Untersuchung zeigte, dass durchschnittlich 1,71 Metastasen (Minimum=0; Maximum=17; SD=2,37) durch die Operation exzidiert wurden.

In 39,4% (n=43) der Fälle mit Lymphknotenmetastasen wurde ein bereits bestehender Kapseldurchbruch nachgewiesen.

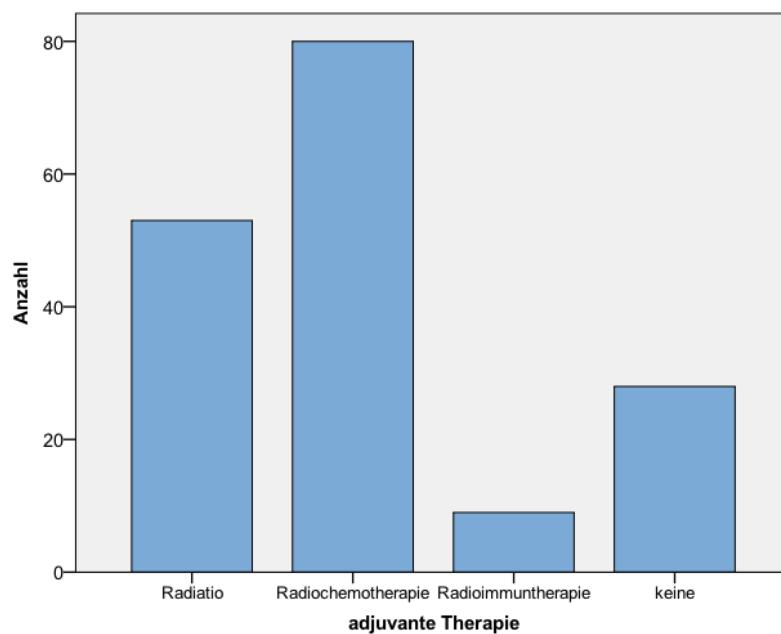
## 5.4 Ergänzende Therapie

Die Ergebnisse der Statistik zeigten, dass bei lediglich 28 Patienten (16,5%) keine adjuvante Therapie indiziert war.

Die Mehrheit der an der Studie teilnehmenden Patienten (n=142; 83,5%) erhielt im Anschluss an die chirurgische Behandlung eine weiterführende „adjuvante“ Therapie. Mögliche Therapieverfahren stellten die alleinige Radiatio (n=53; 31,2%), die kombinierte Radiochemotherapie (n=80; 47,1%) und die Radioimmuntherapie (n=9; 5,3%) dar.

Die Häufigkeitsverteilung ist in der **Abbildung 10** dargestellt.

**Abb. 10** Häufigkeitsverteilung der angewandten adjuvanten Therapieverfahren im Gesamtkollektiv (n=170).



## 5.5 Rezidive

Eine weitere Grundvoraussetzung für den Einschluss von Patienten in die Studie war die Nachbeobachtungszeit von mindestens 36 Monaten. Als Maximalwert konnte 125 Monate (11 Jahre, 11 Monate) verzeichnet werden.

Die Auswertung der Befunde aus den Nachsorgerterminen der behandelten Patienten ergab, dass 36 Lokalrezidive (21,2%) diagnostiziert wurden. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass der Primärtumor bei insgesamt 41 Patienten (24,1%) nach abgeschlossener Therapie weiter gestreut hatte. Die genaue Lokalisation der Metastasen ließ sich weiterführend eindeutig bestimmen. In 17 Fällen (41,5%) manifestierten sich die Metastasen des Primärtumors nach erfolgreich durchgeföhrter ND erneut in den regionalen Halslymphknoten „lokoregionäres Rezidiv“. Bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=170) macht dies einen Anteil von 10% aus. Diese Gruppe an Rezidiven wird im folgenden Abschnitt noch einmal genauer eruiert. Bei 24 Patienten (58,5%) wurden darüber hinaus Fernmetastasen des ursprünglichen Tumors diagnostiziert. Typische Lokalisationen der Fernmetastasen waren die Lunge (n=8; 32%) und die Leber (n=3; 12%). Weiterhin wurden auch Metastasen in mehreren Organen gefunden. So metastasierte beispielsweise in 8% der Fälle (n=2) der Tumor simultan in die Lunge und den Knochen.

## Lokoregionäre Rezidive (n=17)

Die Patientengruppe, die innerhalb der Nachsorgezeit die Diagnose eines lokoregionären Rezidivs gestellt bekam, bestand zu 94% (n=16) aus männlichen Patienten. Lediglich in einem Fall (6%) erkrankte eine Frau erneut. Im Schnitt wurde die Diagnose nach 10 Monaten gestellt. Das durchschnittliche Alter betrug 54,6 Jahre. Bei 41% der Patienten (n=7) galt als Primärtumor der Oropharynx, in weiteren 23,5% (n=4) der Larynx und zu jeweils gleichen Anteilen (n=3; 18%) die Mundhöhle und der Hypopharynx. Angaben zur TNM-Klassifikation sowie zum Tumorstadium und Grading der Patienten mit lokoregionären Rezidiven sind in **Tabelle 8** zusammengefasst. 8 der Patienten mit einem Rezidiv in den regionären Halslymphknoten (47,1%) zeigten zudem ein Lokalrezidiv.

**Tab. 8** Relative Häufigkeiten pT-, pN-, cM-Status, Tumorstadium, Grade bezugnehmend auf Patienten mit Rezidiven in den regionären Halslymphknoten (n=17).

pT-Status	pN-Status	cM-Status	Tumorstadium	Grade
pT <sub>1</sub> 23,5% (n=4)	pN <sub>0</sub> 23,5% (n=4)	<b>cM<sub>0</sub> 100% (n=17)</b>	I 11,8% (n=2)	1 5,9% (n=1)
<b>pT<sub>2</sub> 47,1% (n=8)</b>	pN <sub>1</sub> 17,6% (n=3)		III 11,8% (n=2)	<b>2 58,8% (n=10)</b>
pT <sub>3</sub> 5,9% (n=1)	<b>pN<sub>2b</sub> 52,9% (n=9)</b>		<b>IVA 76,5% (n=13)</b>	3 35,2% (n=6)
pT <sub>4</sub> 23,5% (n=4)	pN <sub>2c</sub> 5,9% (n=1)			

Eine Zusammenfassung der Daten zu den durchgeföhrten ND ist in **Tabelle 9** aufgeführt.

7 der 17 Patientenfälle (41%) mit einem lokoregionären Rezidiv wurden lediglich mit einer unilateralen ND auf der ipsilateral vom Primärtumor liegenden Halsseite therapiert.

In 13 der insgesamt 17 Patientenfälle (76%) konnten durch die Lymphknotenextirpation bereits gebildete Metastasen entfernt werden. Die durchschnittliche Anzahl positiver Lymphknoten betrug 3.

71% der Patienten (n=12) erhielten zudem eine weiterführende Therapie.

**Tab. 9** Aufgeschlüsselte Neck Dissection bezugnehmend auf Patienten mit Rezidiven in den regionären Halslymphknoten (n=17).

	Ipsilateral (n=17)		Kontralateral (n=10)	
	n	%	n	%
Art der Neck Dissection				
• SND	9	52,9	10	100
• mRND	5	29,4		
• RND	3	17,6		
Behandelte Level nach Robbins				
• II, III, V	8	47,0	8	80,0
• II, III, IV, V	4	23,5	2	20,0
• Weitere	5	29,4		
Durchschnittliche Anzahl entfernter Level	3,4		3,3	
Durchschnittliche Anzahl entfernter Lymphknoten	13,0		12,1	

Definitionsgemäß entwickeln sich Residualmetastasen im voroperierten Feld, Rezidivmetastasen dagegen retrograd und/oder kontralateral außerhalb des Feldes der als kurativ intendierten Behandlung. Bei Residualmetastasen kann, bei Rezidivmetastasen muss ein karzinomatöser Streuherd nach kurativer Intervention fortbestehen oder sich neu bilden.

Nach erneut durchgeföhrter Lymphknotenexstirpation zeigte sich, dass in dieser Studie die Mehrheit der Patienten (n=10; 58,8%) Residualmetastasen entwickelten. In den restlichen 7 Fällen (41,2%) bildeten sich die Metastasen außerhalb des primär operierten Bereich.

## 5.6 Prognosefaktoren

### 5.6.1 Nodal Yield

#### 5.6.1.1 Einfluss des Nodal Yields auf die allgemeine Rezidivfreiheit

Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit ist es zu zeigen, inwiefern die gesundheitliche Prognose der Patienten vom Nodal Yield beeinflusst wird. Hierfür eruierte man im ersten Schritt der Analyse Patientendaten, bei denen im Rahmen der Nachsorgertermine erneut Metastasen diagnostiziert wurde. Dabei wurde zunächst nicht zwischen Fernmetastase und lokaler Metastase unterschieden. Fernmetastasen wurden daher ebenfalls zu den Rezidiven gezählt.

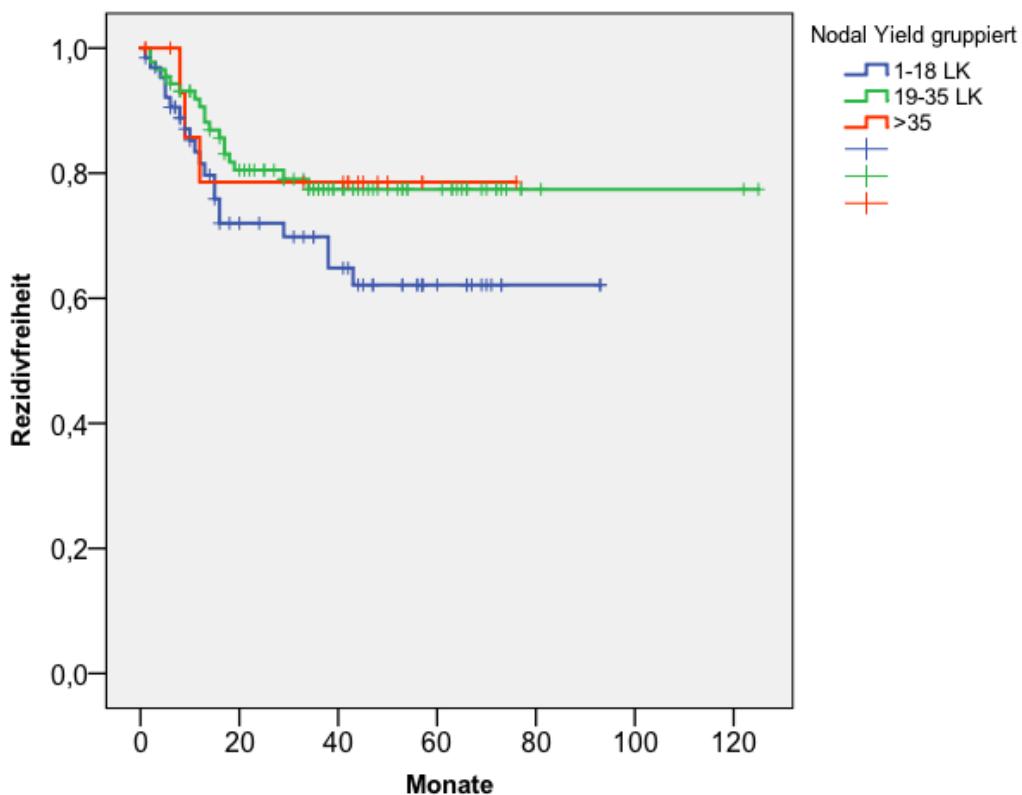
Insgesamt 41 Patienten (24,1%) entwickelten innerhalb der Nachbeobachtungszeit neue Metastasen. Für die im Verlauf dargestellten Überlebensanalysen wurde das Gesamtkollektiv wie in Abschnitt 4.4 beschrieben in 3 Gruppen eingeteilt. In der Gruppe 1 (1-18 Lymphknoten) bildeten 20 Patienten (30,8%) neue Metastasen aus. Weitere 18 (20,5%) wurden in Gruppe 2 (19-35 Lymphknoten) und lediglich 3 (17,6%) in Gruppe 3 (>35 Lymphknoten) verzeichnet.

Nach 12 Monaten betrug der Anteil der Patienten ohne Metastasen in Gruppe 1 81,5% und in Gruppe 2 93,1%. Patienten, denen während der ND mehr als 35 Lymphknoten entnommen wurden, blieben zu einem Anteil von 85,7% metastasenfrei.

Nach 60 Monaten (5-Jahres-Rezidivfreiheit) ergaben sich Werte von 62,1% (Gruppe 1), 77,4% (Gruppe 2) und 78,6% (Gruppe 3). Jedoch traten bereits nach 42 Monaten in keiner Gruppe neue Metastasen auf.

Die in **Abbildung 11** dargestellten Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen das rezidivfreie Überleben in den einzelnen Gruppen entlang der Nachbeobachtungszeit. Eine Zusammenfassung der Daten bietet **Tabelle 10**.

**Abb. 11** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** im Gesamtkollektiv ( $n=170$ ) zwischen Gruppe 1 (<19 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (19-35 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 35 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2  $p=0,083$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,975$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,326$ .



**Tab. 10** Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** im Gesamtkollektiv ( $n=170$ ) zwischen Gruppe 1 (<19 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (19-35 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 35 entfernte Lymphknoten); Gruppe 1 vs. 2  $p=0,083$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,975$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,326$ .

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
12 Monate	81,5 %	93,1 %	85,7 %
60 Monate	62,1 %	77,4 %	78,6 %

### 5.6.1.2 Einfluss des Nodal Yields auf die lokoregionäre Rezidivfreiheit

Um zu klären, welchen Einfluss das Nodal Yield auf das lokoregionäre Rezidiv hat, wurden die Daten entsprechend der Lokalisation der diagnostizierten Metastasen weiter aufgeschlüsselt.

17 der 170 Patienten entwickelten nach ihrer ND ein Rezidiv in den regionären Halslymphknoten. Davon konnten jeweils 8 den Gruppen 1 (12,3%) und 2 (9,1%) zugeordnet werden. Lediglich ein Patient (5,9%) stammte aus Gruppe 3.

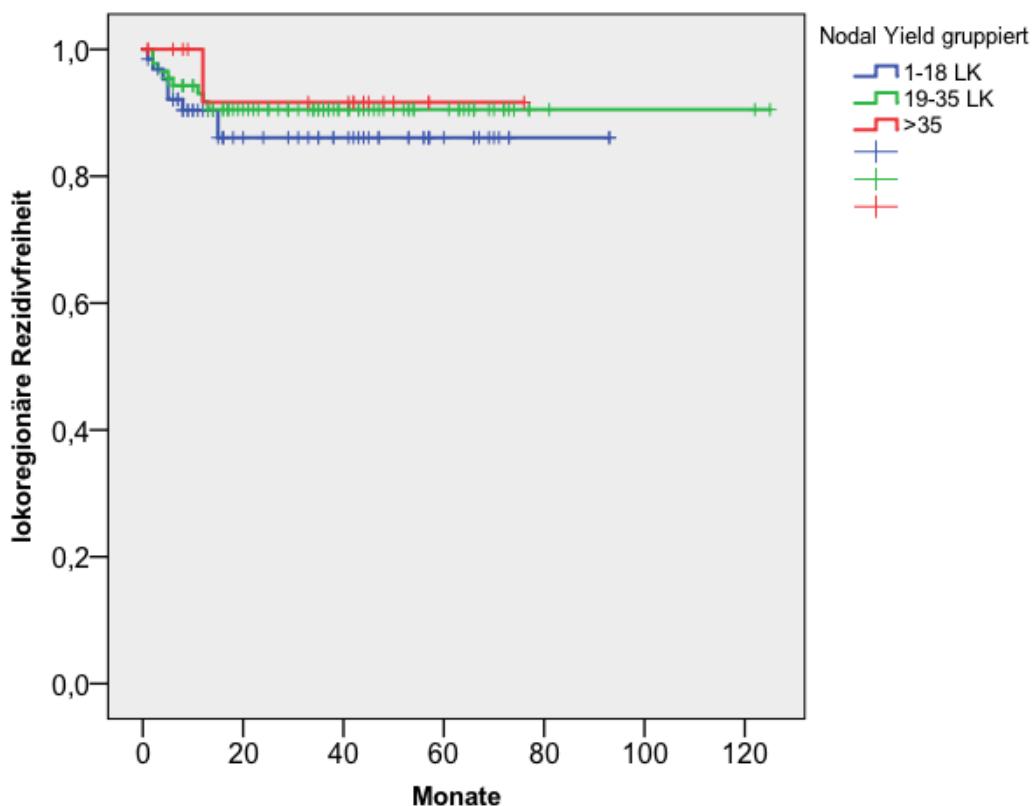
**Abbildung 12** veranschaulicht die Kaplan-Meier-Kurven für die lokoregionäre Rezidivfreiheit in den einzelnen Gruppen entlang der Nachbeobachtungszeit. Es soll der Einfluss des Nodal Yields auf die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in den regionären Halslymphknoten dargestellt werden.

Der Anteil rezidivfreier Patienten betrug nach 12 Monaten in Gruppe 1 90,4%, in Gruppe 2 91,8% und in Gruppe 3 91,7%.

Nach 60 Monaten (5-Jahres-Rezidivrate) zeigten sich Werte von 86,1% in Gruppe 1, 90,5% in Gruppe 2 und 92,7% in Gruppe 3, wobei diese bereits nach 15 Monaten auftraten und seitdem stagnierten.

Alle Ergebnisse sind in **Tabelle 11** zusammengefasst.

**Abb. 12** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der **lokoregionären Rezidivfreiheit** im Gesamtkollektiv ( $n=170$ ) zwischen Gruppe 1 (<19 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (19-35 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 35 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2  $p=0,430$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,781$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,490$ .



**Tab. 11** Vergleich der **lokoregionären Rezidivfreiheit** im Gesamtkollektiv ( $n=170$ ) zwischen Gruppe 1 (<19 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (19-35 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 35 entfernte Lymphknoten); Gruppe 1 vs. 2  $p=0,430$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,781$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,490$ .

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
12 Monate	90,4 %	91,8 %	91,7 %
60 Monate	86,1 %	90,5 %	92,7 %

### 5.6.1.3 Einfluss des Nodal Yields auf das Gesamtüberleben

Im dritten Schritt sollte der Einfluss des während der ND erzielten Lymphknotenertrags auf das Gesamtüberleben der Patienten geklärt werden. Auch hier teilte man die Patienten in die bereits beschriebenen Gruppen ein. Die Nachbeobachtungszeiten sind identisch. Die genaue Todesursache konnte in einigen Fällen nicht genau geklärt werden. Daher ist anzunehmen, dass nicht alle Patienten am Grundleiden gestorben sind. Die Überlebenskurven der einzelnen Gruppen zeigt **Abbildung 13**.

Insgesamt ergab die Analyse, dass 70 der 170 Patienten (41,2%) im Zeitraum der Studie verstorben sind. Dabei verstarben 32 Patienten (49,2%) aus Gruppe 1, 33 Patienten (37,5%) aus Gruppe 2 und 5 (29,4%) aus Gruppe 3.

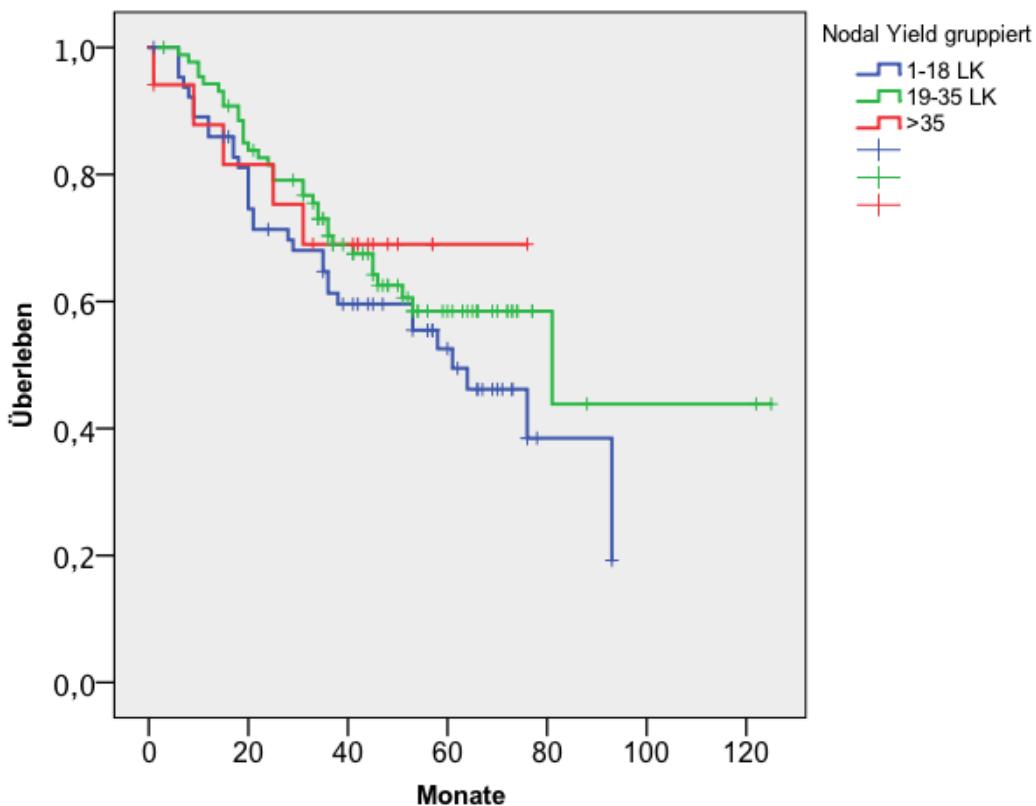
Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens wurden nach 12 Monaten nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. So zeigten sich in Gruppe 1 Werte von 85,9%, in Gruppe 2 und 3 lagen die Anteile dagegen bei 94,3% und 89,8%. Nach deutlich längerer Nachbeobachtungszeit ließ sich jedoch ein Trend verzeichnen, der für die prognostische Relevanz des Nodal Yields spricht.

Nach 60 Monaten ergaben sich Werte von 52,6% vs. 58,5% vs. 69,0%.

Eine Zusammenfassung liefert **Tabelle 12**.

Die anschließend durchgeführte Cox'schen Proportional Hazards Regressanalyse bestätigte diese Vermutung: Mithilfe dieser Analyse konnte ermittelt werden, dass im untersuchten Patientenkollektiv pro entferntem Lymphknoten die Überlebenswahrscheinlichkeit um **1,3%** steigt.

**Abb. 13** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des **Gesamtüberlebens** im Gesamtkollektiv (n=170) zwischen Gruppe 1 (<19 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (19-35 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 35 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2  $p= 0,200$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,860$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,467$ .



**Tab. 12** Vergleich des **Gesamtüberlebens** im Gesamtkollektiv (n=170) zwischen Gruppe 1 (<19 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (19-35 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 35 entfernte Lymphknoten); Gruppe 1 vs. 2  $p= 0,200$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,860$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,467$ .

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
12 Monate	85,9 %	94,3 %	89,8 %
60 Monate	52,6 %	58,5 %	69,0 %

### 5.6.2 Kapseldurchbruch der Metastase

In dem Kollektiv unserer Studie konnte bei insgesamt 43 Patienten (25,3%) ein extrakapsuläres Wachstum der Metastase histologisch gesichert werden. In den verbliebenen 127 Fällen (74,7%) bestand entweder kein Hinweis auf ein extrakapsuläres Wachstum oder es wurde während der histologischen Aufbereitung des Präparats keine Metastase gefunden.

Die Auswertung der Krankheitsverläufe zeigte bei den Patienten ohne Nachweis eines extrakapsulären Wachstums, dass nach 12 Monaten 19,4% der Betroffenen erneut Metastasen in den regionalen Halslymphknoten oder Fernmetastasen ausgebildet hatten. Der Überlebensanteil nach 12 Monaten lag bei 90,3%.

Nach 60 Monaten stieg der Anteil der Neuerkrankungen auf 38,9%, wohingegen sich der Überlebensanteil auf 65,1% reduzierte.

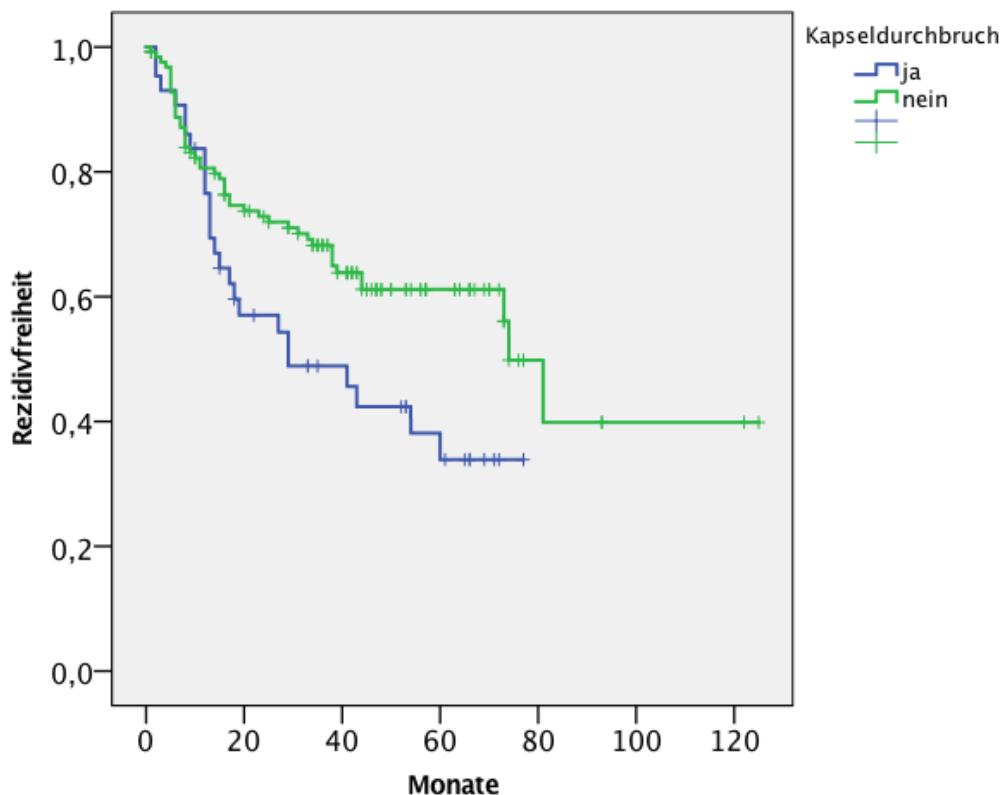
Patienten, bei denen bereits Lymphknotenmetastasen mit Kapselüberschreitung während der ND entnommen wurden, zeigten nach 12 Monaten zu einem Anteil von 23,5% bereits Rezidive oder Fernmetastasen. Der Anteil an Überlebenden betrug nach 12 Monaten 95,3%.

Nach 60 Monaten erhöhte sich der Anteil der Rezidive deutlich auf 66,1%. Der Anteil der Überlebenden reduzierte sich hingegen stark. Nach 5 Jahren lag dieser bei lediglich 36,5%.

Die entsprechenden Darstellungen sind aus **Abbildung 14 und 15** zu entnehmen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse liefert **Tabelle 13 und 14**.

Es konnte gezeigt werden, dass ein extrakapsulären Wachstums der zervikalen Metastase mit einer signifikant niedrigeren Rezidivfreiheit ( $p=0,017$ ), sowie einer Reduzierung der allgemeinen Überlebenszeit ( $p=0,008$ ) verbunden ist.

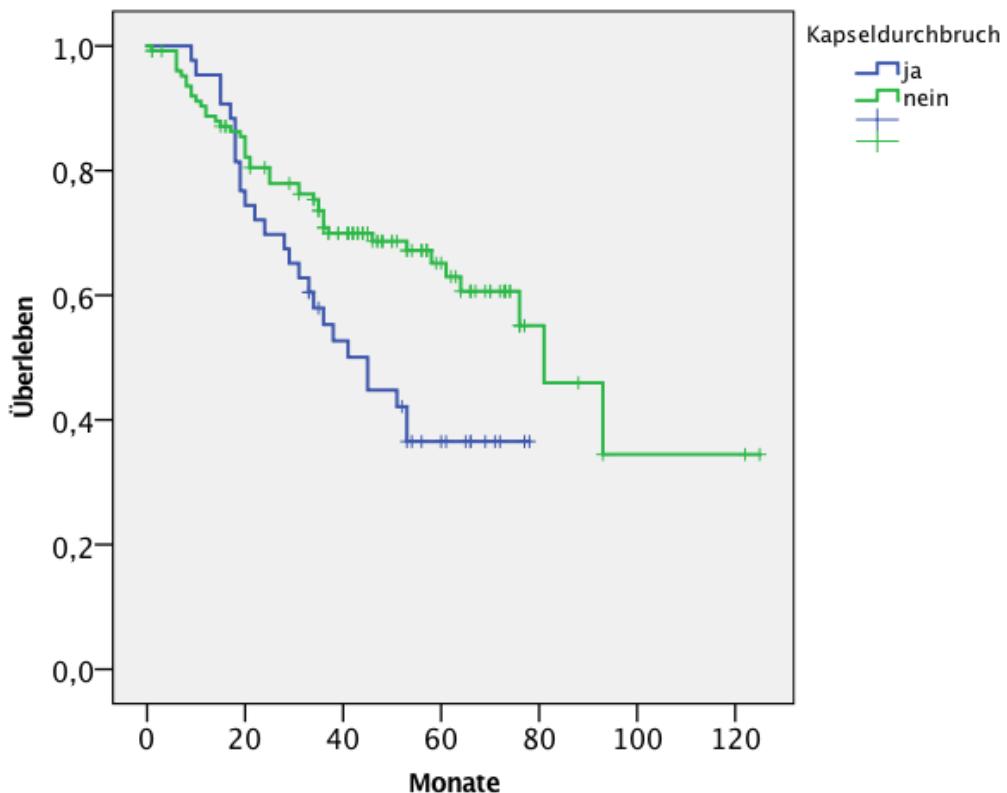
**Abb. 14** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses einer Kapselüberschreitung der Metastase; Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** zwischen Patienten mit (n=43) und ohne (n=127) Hinweis auf ein extrakapsuläres Wachstum entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); **p=0,017**.



**Tab. 13** Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** bei Patienten mit (n=43) und ohne (n=127) Hinweis auf ein extrakapsuläres Wachstum; **p=0,017**.

	Extrakapsuläres Wachstum -	Extrakapsuläres Wachstum +
12 Monate	80,6%	76,5%
60 Monate	61,1%	33,9%

**Abb. 15** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses einer Kapselüberschreitung der Metastase; Vergleich des **Gesamtüberlebens** zwischen Patienten mit (n=43) und ohne (n=127) Hinweis auf ein extrakapsuläres Wachstum entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); **p=0,008**.



**Tab. 14** Vergleich des **Gesamtüberlebens** bei Patienten mit (n=43) und ohne (n=127) Hinweis auf ein extrakapsuläres Wachstum; **p=0,008**.

	Extrakapsuläres Wachstum -	Extrakapsuläres Wachstum +
12 Monate	90,3%	95,3%
60 Monate	65,1%	36,5%

### 5.6.3 Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16

Daten unseres Patientenkollektivs zeigten bei 38 Betroffenen (22,4%) eine Infektion mit dem HPV-16. In den verbliebenen 132 Fällen (77,6%) konnte diese durch die Immunhistopathologie ausgeschlossen werden.

Die Analyse der Krankheitsverläufe beider Fallgruppen zeigte nach 12 Monaten bei Patienten ohne HPV-16-Infektion einen Anteil an Neuerkrankungen (lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasen) von 22,7%, sowie einen Überlebensanteil von 88,4%

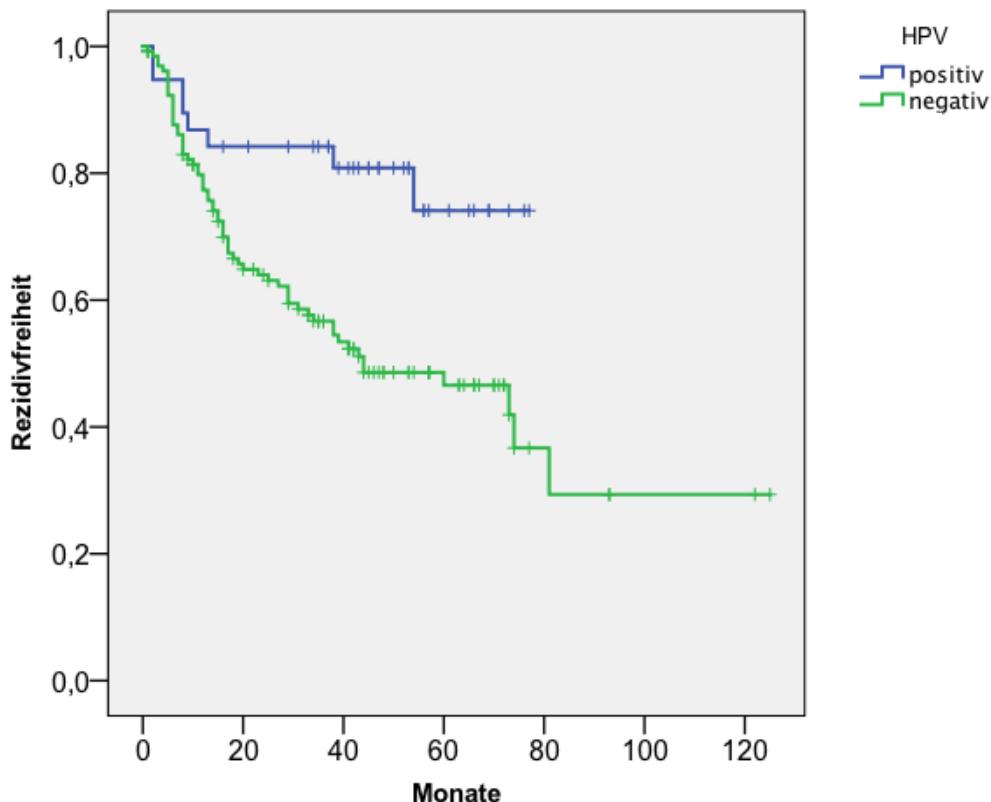
Bei Patienten, die HPV-16 positiv getestet wurden, lag der Anteil an Neuerkrankungen nach 12 Monaten bei 15,8%, der Anteil der Überlebenden bei 97,4%.

Noch deutlicher war der Unterschied nach 60 Monaten. Hier lag der Anteil an Neuerkrankungen bei 53,3% (HPV neg.) vs. 25,9% (HPV pos.). Auch die 5-Jahres-Überlebenrate fiel zugunsten der Infektion mit dem HPV-16 aus (47,6% HPV neg. vs. 83,9% HPV pos.).

Die Ergebnisse konnten zeigen, dass sich eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16 positiv auf die gesundheitliche Prognose des Patienten auswirkt. Es ergaben sich Signifikanzen von  $p= 0,004$  (Einfluss des HPV-16 auf die allgemeine Rezidivfreiheit) und  $p=0,001$  (Einfluss des HPV-16 auf das Gesamtüberleben).

Zur Veranschaulichung dienen **Abbildung 16 und 17**. Eine Zusammenfassung der Daten liefert **Tabelle 15 und 16**.

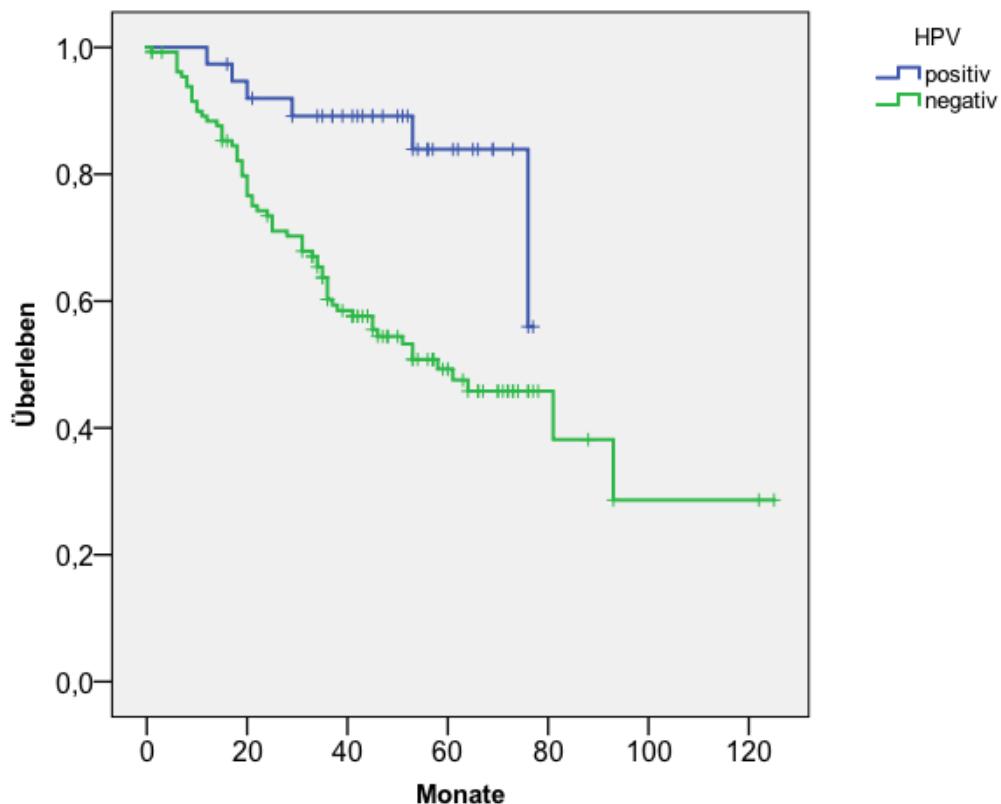
**Abb. 16** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses einer HPV-Infektion; Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** zwischen Patienten mit (n=38) und ohne (n=132) Hinweis auf eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16 entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); **p=0,004**.



**Tab. 15** Vergleich der allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase bei Patienten mit (n=38) und ohne (n=132) Hinweis auf eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16; **p=0,004**.

	HPV neg.	HPV pos.
12 Monate	77,3 %	84,5 %
60 Monate	46,5 %	74,1%

**Abb. 17** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses einer HPV-Infektion; Vergleich des **Gesamtüberlebens** zwischen Patienten mit (n=38) und ohne (n=132) Hinweis auf eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16 entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); **p=0,001**.



**Tab. 16** Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit (n=38) und ohne (n=132) Hinweis auf eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16; **p=0,001**.

	HPV neg.	HPV pos.
12 Monate	88,4 %	97,4 %
60 Monate	47,6 %	83,9%

## 5.7 HPV-negatives Patientenkollektiv

In Abschnitt 5.6.3 konnte bereits gezeigt werden, dass eine HPV-16-Infektion die Rezidivfreiheit sowie das Gesamtüberleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches positiv beeinflusst.

Um die Bedeutung des Nodal Yield unabhängig vom HPV-Infektionsstatus darzustellen, wurden in der folgenden Datenanalyse HPV-positive Patientenfälle eliminiert. Es erfolgte eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Wie auch zuvor sollte der Einfluss des Nodal Yields auf die Rezidivfreiheit sowie das Gesamtüberleben untersucht werden. Als Rezidive galten sowohl lokoregionäre Rezidive als auch Fernmetastasen. Die entsprechenden Überlebenskurven sind in **Abbildung 18 und 19** dargestellt.

In Gruppe 1 konnte nach 12 Monaten ein rezidivfreier Anteil von 69,1% verzeichnet werden. Der Überlebensanteil lag bei 83,7%.

Nach 60 Monaten reduzierten sich diese Werte auf 38,4%, sowie 48,6%.

In Gruppe 2 ergab sich nach 12 Monaten Beobachtungszeit ein Anteil an Patienten ohne Rezidiv von 85,1%, während der Überlebensanteil 92,5% betrug.

Nach 60 Monaten veränderten sich die Werte auf 50,9%, beziehungsweise 49,5%.

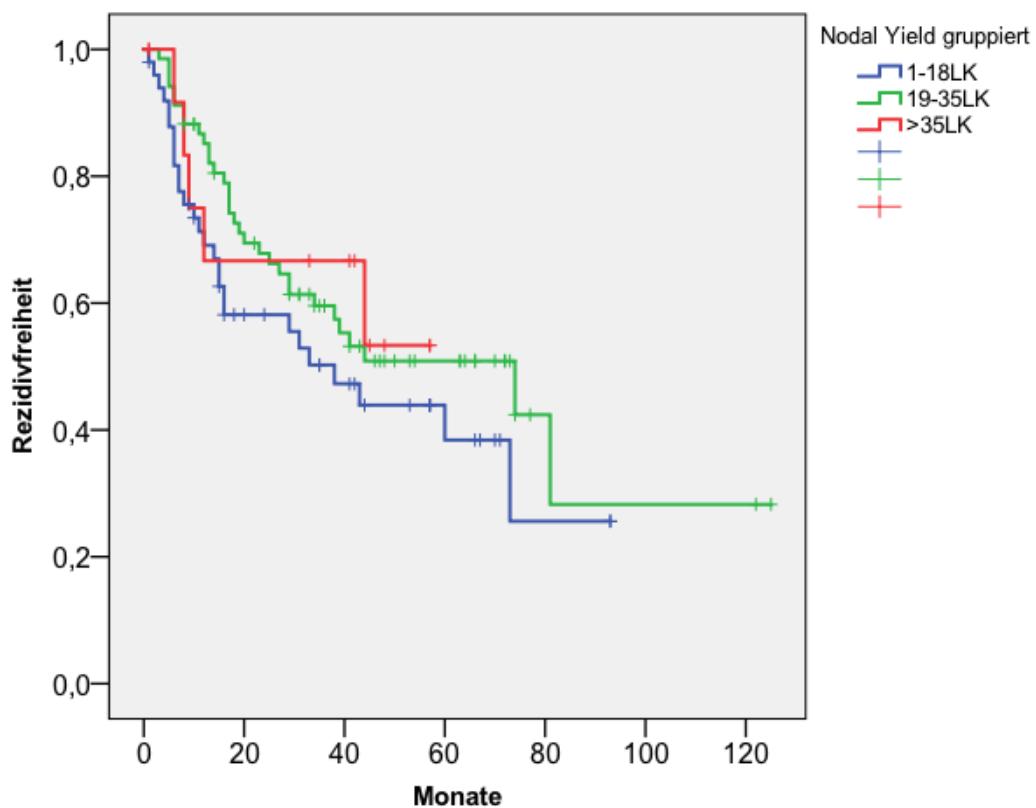
In der Gruppe an Patienten, denen mehr als 35 Lymphknoten entfernt wurden, konnte nach 12 Monaten ein rezidivfreier Anteil von 66,7%, sowie ein Anteil Überlebender von 85,1% ermittelt werden.

Nach 60 Monaten reduzierten sich diese Werte auf 53,5% und 61,9%.

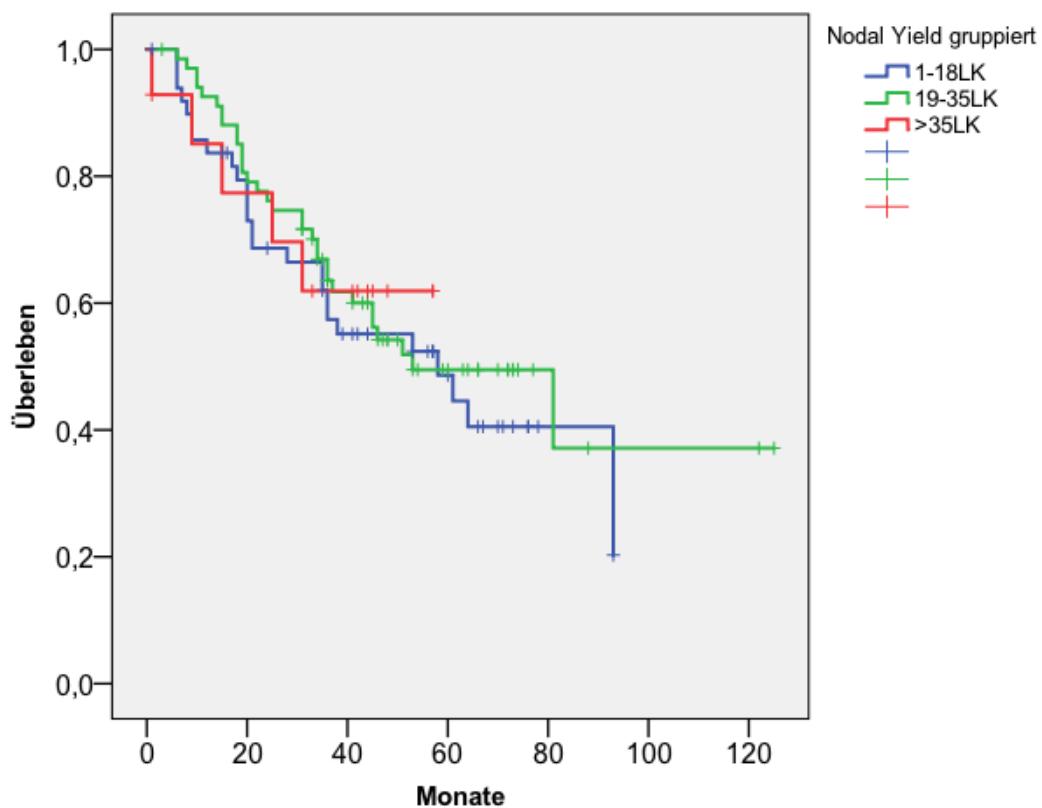
Auch in diesem Patientenkollektiv ist ersichtlich, dass durch einen höheren Nodal Yield das Rezidivrisiko gesenkt und die Überlebenszeit gesteigert werden kann. Die Bedeutung des Nodal Yields als unabhängiger Prognosefaktor kann somit gezeigt werden, jedoch sind die Ergebnisse nicht signifikant belegt.

Ein Überblick der Daten mit entsprechendem Vergleich zu den Ergebnissen des Gesamtkollektivs (siehe Abschnitt 5.6.1.1 und 5.6.1.3) zeigt **Tabelle 17 und 18**.

**Abb. 18** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** im Patientenkollektiv ohne HPV-Infektion (n=132) zwischen Gruppe 1 (<19 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (19-35 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 35 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2 p= 0,168, Gruppe 2 vs. 3 p=0,840, Gruppe 1 vs. 3 p=0,435.



**Abb. 19** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des **Gesamtüberlebens** im Patientenkollektiv ohne HPV-Infektion (n=132) zwischen Gruppe 1 (<19 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (19-35 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 35 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2 p= 0,503, Gruppe 2 vs. 3 p=0,918 , Gruppe 1 vs. 3 p=0,776.



**Tabelle 17** vergleicht die beiden Patientenkollektive hinsichtlich der rezidivfreien Anteile in Gruppe 1, 2 und 3 nach 12 und 60 Monaten Nachbeobachtungszeit. Zu erkennen ist eine generalisierte Unterlegenheit der HPV-neg. Patientengruppe. Die prognostische Bedeutung einer HPV-Infektion ist erneut ersichtlich.

**Tab. 17** Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** nach 12 und 60 Monaten in Gruppe 1, 2 und 3; im Gesamtkollektiv (n=170) sowie unter Ausschluß der HPV-pos. Patienten (n=132)

	<b>Patientenfälle, HPV eingeschlossen</b>		<b>Patientenfälle, HPV ausgeschlossen</b>	
	12 Monate	60 Monate	12 Monate	60 Monate
Gruppe 1	81,5 %	62,1 %	69,1 %	38,4 %
Gruppe 2	93,1 %	77,4 %	85,1 %	50,9 %
Gruppe 3	85,7 %	78,6 %	66,7 %	53,5 %

**Tabelle 18** zeigt abschließend die Anteile Überlebender in Gruppe 1, 2 und 3 nach 12 und 60 Monaten Nachbeobachtungszeit in beiden Patientenkollektiven. Auch hier kann eine Verschiebung zugunsten des Gesamtkollektivs, in dem auch HPV-pos. Patientenfälle enthalten sind, verzeichnet werden.

**Tab. 18** Vergleich des **Gesamtüberlebens** nach 12 und 60 Monaten in Gruppe 1, 2 und 3; im Gesamtkollektiv (n=170) sowie unter Ausschluß der HPV-pos. Patienten (n=132)

	<b>Patientenfälle, HPV eingeschlossen</b>		<b>Patientenfälle, HPV ausgeschlossen</b>	
	12 Monate	60 Monate	12 Monate	60 Monate
Gruppe 1	85,9 %	52,6 %	83,7 %	48,6 %
Gruppe 2	94,4 %	58,8 %	92,5 %	49,5 %
Gruppe 3	89,8%	69,0 %	85,1 %	61,9 %

## 5.8 Analyse der Ergebnisse entsprechend der Primärlokalisation

### 5.8.1 Patienten mit Oropharynxkarzinomen

Bei 79 (46,5%) der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde ein im Oropharynx lokalisiertes Karzinom diagnostiziert. 79,7% (n=63) der Patienten waren männlich, 20,3% (n=16) weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 58,6 Jahren (Range: 34 bis 87 Jahre). In 64,6% (n=51) der Fälle zeigte sich eine primär rechtsseitige Tumorausbreitung, in 35,4% (n=28) hingegen linksseitig. Die prognostische Relevanz der Mittellinienüberschreitung wurde in der vorliegenden Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl vernachlässigt. Ein positiver HPV-16 Test konnte in 35,5% der Patientenfälle (n=28) nachgewiesen werden. Bei der Mehrheit der Oropharynxkarzinome (n=36, 45,6%) wurde postoperativ ein T2-Status diagnostiziert. Weitere 31,6% (n=25) zeigten einen T1-, 15,2% (n=12) einen T3- und 7,6% (n=6) einen T4-Status. Ein Großteil der Patienten wies das Tumorstadium IVA (n=39; 49,4%) und ein histologisches Grade 2 (n=41; 51,9%) auf.

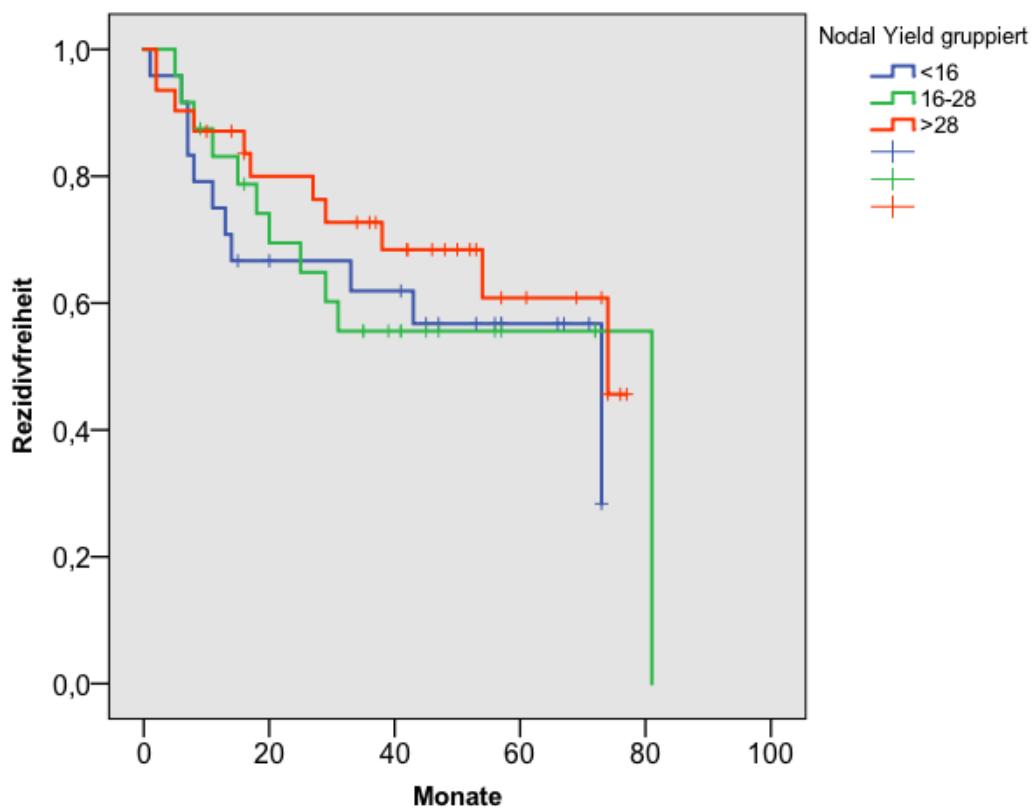
Alle Patienten erhielten eine ND. Dabei wurde der ipsilaterale Lymphabfluss in allen Fällen operativ behandelt. Die kontralaterale Halsseite wurde bei 57 der 79 Patienten (72,2%) zusätzlich operiert. Die jeweiligen angewandten Arten der ND sind in **Tabelle 19** aufgeführt. Durchschnittlich wurden durch die ND 21,3 Lymphknoten entfernt. Davon konnten circa 12,3 der ipsilateralen und ebenfalls 12,3 der kontralateralen Halsseite zugeordnet werden. Bei über der Hälfte der Patienten (n=47; 59%) exzidierte der Operateur die Lymphknoten auf der ipsilateralen Halsseite aus den Leveln II, III und V. Dieses Bild zeigte sich auch auf der kontralateralen Halsseite (n=41; 51,9%). Die histopathologischen Untersuchungsergebnisse verzeichneten in 50 der 79 Patientenfälle (63,3%) Lymphknotenmetastasen. Durchschnittlich wurden während der Operation 1,6 Metastasen entfernt. Bei 20 dieser Patienten (40,0%) zeigte sich zudem ein Kapseldurchbruch. Die absoluten Häufigkeiten des pN-Status mit den dazugehörigen prozentualen Anteilen lauten wie folgt: pN<sub>0</sub> n=29; 36,7%; pN<sub>1</sub> n=15; 19,0%; pN<sub>2a,b</sub> n=29; 36,7%, pN<sub>2c</sub> n=5; 6,3%; pN<sub>3</sub> n=1; 1,3%. Die Mehrzahl der Patientenfälle erhielt nach der chirurgischen Behandlung des Primärtumors und des Lymphabflussgebietes eine adjuvante Therapie. Für die meisten dieser Patienten war dies eine kombinierte Radiochemotherapie (n=36; 52,9%).

**Tab. 19** Formen der Neck Dissection in der Patientengruppe der Oropharynxkarzinome (n=79).

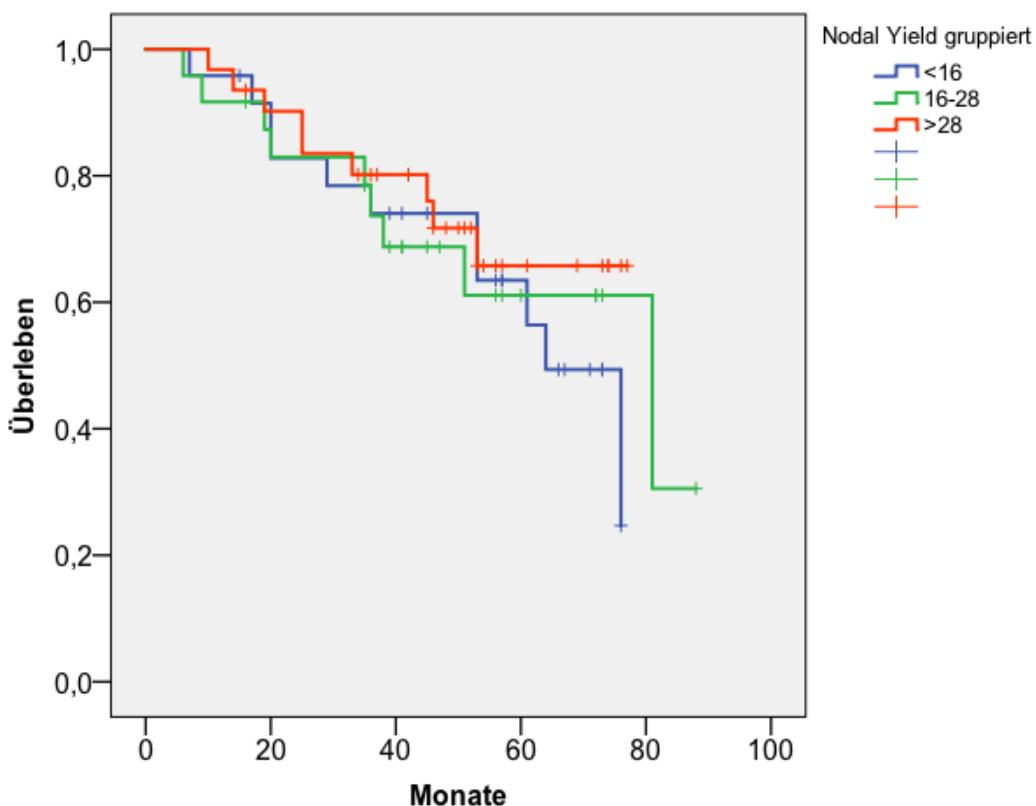
Form der Neck Dissection	Anzahl der Fälle
RND ipsilateral	3 (3,8%)
mRND ipsilateral	13 (16,7%)
SND ipsilateral	63 (79,5%)
RND kontralateral	0 (0%)
mRND kontralateral	1 (1,8%)
SND kontralateral	56 (89,2%)

Im Folgenden soll geklärt werden, inwieweit sich das während der ND erzielte Nodal Yield innerhalb der Fallgruppe der Oropharynxkarzinome auf die Rezidivfreiheit (lokoregionäres Metastasenrezidiv und Fernmetastasen) und das Gesamtüberleben auswirkt. Für die Erstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurde das Kollektiv ebenfalls in 3 Gruppen eingeteilt. Aufgrund der geringeren Fallzahl erfolgte die Einteilung mit leichten Änderungen zu der Bisherigen. Lymphknotenerträge von weniger als 16 bilden nun Gruppe 1, von 16-28 Gruppe 2 und von mehr als 28 Gruppe 3. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in **Abbildung 20 und 21** dargestellt. Der Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte sowohl bei der Rezidivfreiheit als auch beim Gesamtüberleben nach 12 und 60 Monaten (5-Jahres-Überlebensrate) keine signifikanten Unterschiede.

**Abb. 20** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** im Patientenkollektiv der Oropharynxkarzinome (n=79) zwischen Gruppe 1 (<16 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (16-28 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 28 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2  $p=0,868$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,528$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,315$ .



**Abb. 21** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des **Gesamtüberlebens** im Patientenkollektiv der Oropharynxkarzinome (n=79) zwischen Gruppe 1 (<16 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (16-28 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 28 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2 p=0,735, Gruppe 2 vs. 3 p=0,634, Gruppe 1 vs. 3 p=0,435.



Oropharynxkarzinome werden unter den Kopf-Hals-Tumoren am häufigsten mit einer HPV-Infektion assoziiert. In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv konnte bei 35,5% (n=28) der Fälle eine HPV-16-Infektion nachgewiesen werden. Um den Einfluss des Nodal Yields möglichst klar und ohne Verfälschung des weiteren Risikofaktors „HPV“ darzustellen, erfolgte erneut ein Ausschluss der HPV-pos. Patienten.

Die Analyse der Krankheitsverläufe zeigte im HPV-neg. Patientenkollektiv sowohl für die allgemeine Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastasen) als auch für das Gesamtüberleben keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Dennoch konnte wieder gezeigt werden, dass die Ergebnisse im Patientenkollektiv ohne HPV-Infektion schlechter ausfielen. Eine Gegenüberstellung der beiden Kollektive ist in Tabelle 20 und 21 dargestellt.

**Tab. 20** Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** nach 12 und 60 Monaten in Gruppe 1, 2 und 3; im Patientenkollektiv der Oropharynxkarzinome (n=79) sowie unter Ausschluss der HPV-pos. Patienten (n=51)

	Patientenfälle, HPV eingeschlossen	Patientenfälle, HPV ausgeschlossen		
	12 Monate	60 Monate	12 Monate	60 Monate
Gruppe 1	75,0 %	56,7 %	66,7 %	41,1 %
Gruppe 2	83,1 %	55,6 %	77,4 %	39,0 %
Gruppe 3	87,1 %	60,8 %	88,9 %	55,6 %

**Tab. 21** Vergleich des **Gesamtüberlebens** nach 12 und 60 Monaten in Gruppe 1, 2 und 3; im Patientenkollektiv der Oropharynxkarzinome (n=79) sowie unter Ausschluss der HPV-pos. Patienten (n=51)

	Patientenfälle, HPV eingeschlossen	Patientenfälle, HPV ausgeschlossen		
	12 Monate	60 Monate	12 Monate	60 Monate
Gruppe 1	95,8 %	63,5 %	93,3 %	52,4 %
Gruppe 2	91,7 %	61,1 %	88,9 %	50,9 %
Gruppe 3	96,8 %	65,8 %	94,4 %	41,5 %

### 5.8.2 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen

Die insgesamt 26 Patienten umfassende Gruppe der Hypopharynxkarzinome bestand zu 100% aus Männern. Das durchschnittliche Alter lag bei 57,4 Jahren (Range: 39 bis 79). Mehr als die Hälfte (n=15; 57,7%) der Hypopharynxkarzinome befanden sich auf der rechten Seite, 42,3% (n=11) auf der linken. Bei lediglich zwei der Patienten (7,7%) konnte eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16 nachgewiesen werden. Die Mehrheit der Hypopharynxkarzinome (n=14; 53,8%) erhielt postoperativ einen T2-Status, weitere 26,9% (n=7) einen T4-Status, 22,5% einen T3-Status und weniger als 10% (n=2; 7,7%) einen T1-Status. Bei 76,9% der Patienten (n=20) konnte das Tumorstadium IV A sowie das Grade 2 (n=13; 50%) diagnostiziert werden. Wie auch bei den Oropharynxkarzinomen wurde bei allen Patienten eine ND durchgeführt. Sie erfolgte immer auf der ipsilateralen Halsseite, bei 88,5% (n=23) ebenfalls auf der kontralateralen Halsseite. Im Schnitt wurden während der ND 27,0 Lymphknoten entfernt, davon 15,5 auf der ipsilateralen und 12,3 auf der kontralateralen Halsseite. Bei 21 Patienten (80,8%) enthielten die entfernten Lymphknoten bereits Metastasen. Insgesamt konnten bei allen ND durchschnittlich 3,4 Metastasen eliminiert werden. 47,6% dieser Metastasen (n=10) hatten sich bereits über die Kapsel ausgebreitet. Die Analyse der Operationsberichte ergab, dass in 53,8% der Fälle (n=14) die Lymphknotenlevel II, II und V der ipsilateralen Halsseite vom Operateur präpariert wurden. Mit weiteren 34,6% (n=9) wurde zusätzlich das Level IV miteinbezogen. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch auf der kontralateralen Halsseite. 17 der kontralateral durchgeführten ND (73,9%) beinhalteten Lymphknoten der Level II, III und V. Bei den restlichen 6 ND (26,1%) konnten zudem Lymphknoten aus dem Level IV entfernt werden. Insgesamt zeichnete sich innerhalb der Hypopharynxkarzinome mit deutlicher Mehrheit ein pathologischer N<sub>2a</sub>- oder N<sub>2b</sub>- Status (n=14; 53,8%) ab. Die Zusammenfassung über die angewandte Form der ND ist in **Tabelle 22** dargestellt. Die Mehrheit der Patienten (n=18; 69,2%) erhielt im Anschluss an die chirurgische Therapie eine kombinierte Radiochemotherapie.

**Tab. 22** Formen der Neck Dissection in der Patientengruppe der Hypopharynxkarzinome (n=26).

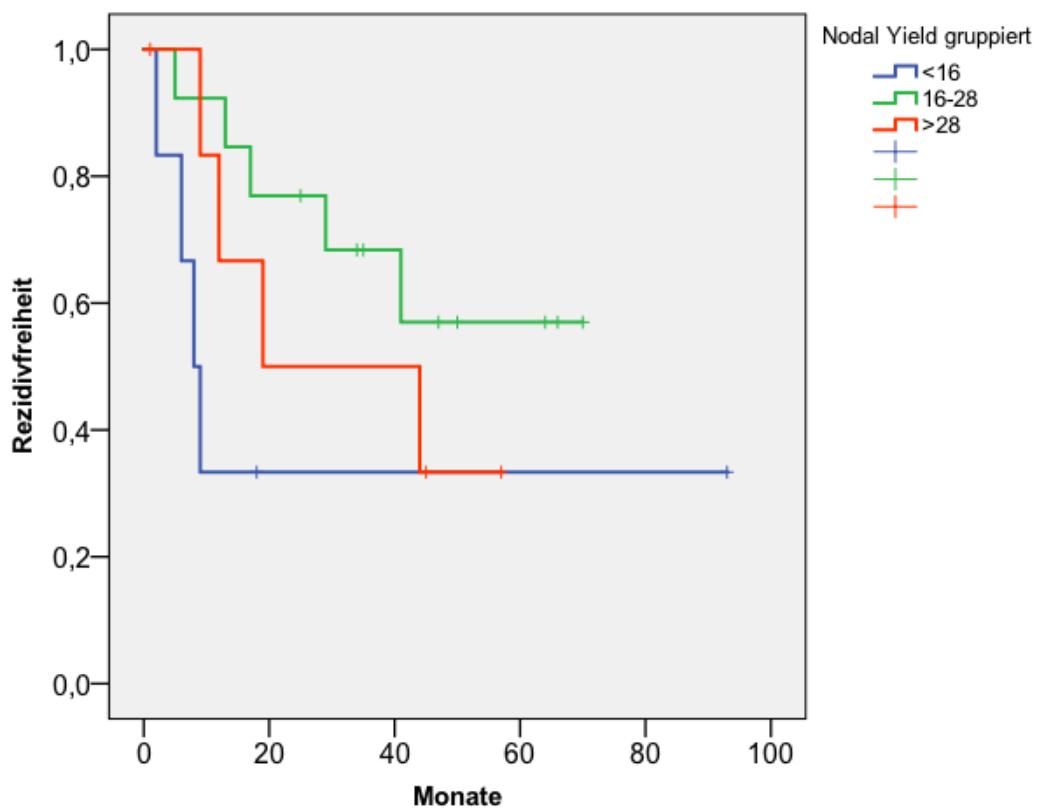
Form der Neck Dissection	Anzahl der Fälle
RND ipsilateral	2 (7,7%)
mRND ipsilateral	3 (11,5%)
SND ipsilateral	21 (80,8%)
RND kontralateral	0 (0%)
mRND kontralateral	1 (4,3%)
SND kontralateral	22 (95,7%)

Um auch innerhalb der Hypopharynxkarzinome die Frage zu klären, inwieweit sich das Nodal Yield auf die Zeit bis zum Auftretens eines Rezidivs sowie das Gesamtüberleben auswirkt, erfolgte zunächst eine Gruppeneinteilung. Da diese innerhalb der einzelnen Primumlokalisationen identisch sein sollte, bildeten Patienten mit einem Nodal Yield von weniger als 16 Gruppe 1, 16-28 Gruppe 2 und von mehr als 28 Gruppe 3. Die erstellten Kaplan-Meier-Kurven sind in **Abbildungen 22 und 23** dargestellt.

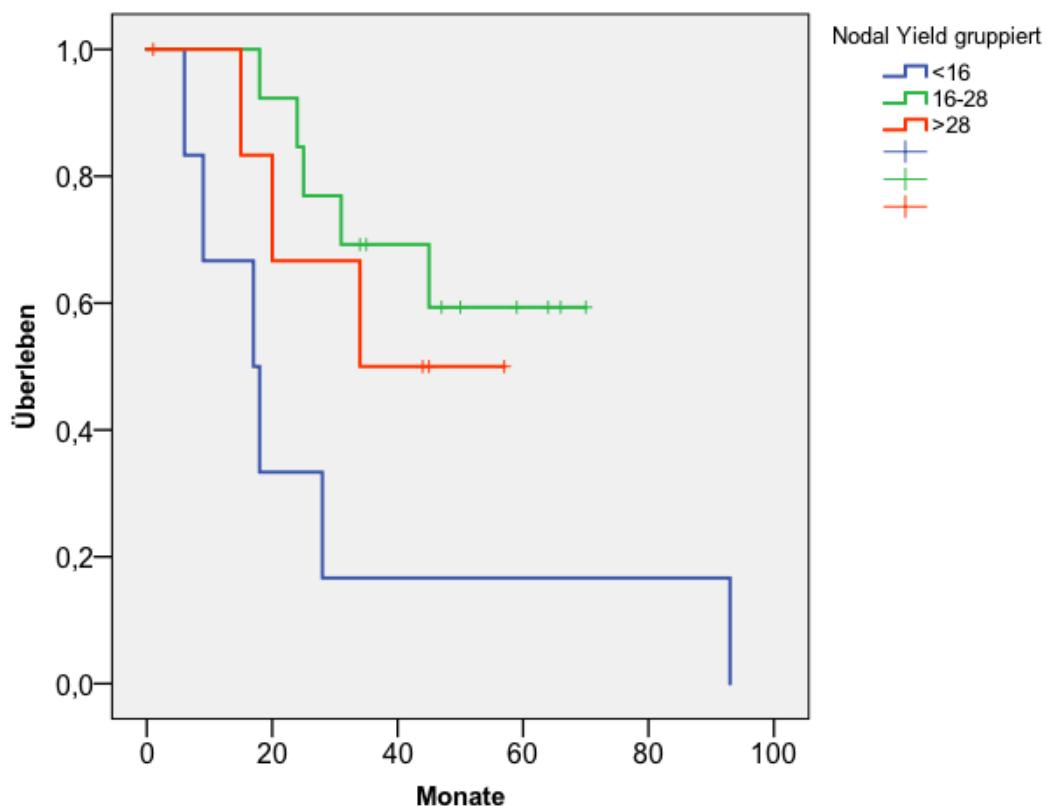
Bei der Betrachtung der allgemeinen Rezidivfreiheit konnte nach 60 Monaten festgestellt werden, dass der Anteil der Gesunden innerhalb der Gruppe 2 deutlich höher war als in den Gruppen 1 und 3 (57,0% vs. 33,3%).

Auch die bezüglich des Gesamtüberlebens erstellte Kaplan-Meier-Kurve zeigt innerhalb der Gruppe 2 nach 60 Monaten den höchsten Anteil an Gesunden (59,3%). In der Gruppe von Patienten mit einem Nodal Yield von mehr als 28 Lymphknoten lag dieser bei 50,0% und von weniger als 16 Lymphknoten bei 16,7%. Der Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2 konnte dabei mit einer Signifikanz von  $p=0,010$  belegt werden.

**Abb. 22** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** im Patientenkollektiv der Hypopharynxkarzinome ( $n=26$ ) zwischen Gruppe 1 (<16 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (16-28 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 28 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2  $p=0,077$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,344$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,337$ .



**Abb. 23** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des **Gesamtüberlebens** im Patientenkollektiv der Hypopharynxkarzinome (n=26) zwischen Gruppe 1 (<16 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (16-28 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 28 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); **Gruppe 1 vs. 2 p=0,010**, Gruppe 2 vs. 3 p=0,537, Gruppe 1 vs. 3 p=0,135.



### 5.8.3 Patienten mit Larynxkarzinomen

Von den 170 Patienten erkrankten 33 an einem Larynxkarzinom. Eine genauere Unterteilung in die Regionen supraglottisch, glottisch, subglottisch und paralaryngeal erfolgte bei der Erfassung der Daten nicht.

Unter den 33 Patienten waren 29 Männer (87,9%) und 4 Frauen (12,1%). Das durchschnittliche Alter betrug 58,4 Jahre (Range: 39 bis 76). Mehr als die Hälfte der Tumore (n=19; 57,6%) waren auf der rechten Seite lokalisiert. 33,3% der Larynxkarzinome (n=11) erhielten postoperativ einen T2-Status, weitere 27,3% (n=9) einen T4-Status, 24,2% (n=8) einen T3- und 15,2% (n=5) einen T1-Status. Das Tumorstadium betrug zu jeweils 39,4% (n=13) III und IV A, 15,2%

(n=5) II und zu jeweils 3,0% (n=1) I und IV B. 72,7% der Tumore (n=24) wiesen ein histologisches Grade 2 auf. Eine HPV-Infektion konnte in 97,0% der Fälle (n=32) ausgeschlossen werden.

Eine ND wurde in allen Fällen auf der ipsilateralen Halsseite durchgeführt. 27 Patienten (81,8%) erhielten zusätzlich eine ND auf der kontralateralen Halsseite. Durchschnittlich wurden 21,4 Lymphknoten entfernt (11,9 ipsilateral, 12,0 kontralateral). Bei 20 Patienten (60,6%) konnten aus den entfernten Lymphknoten durchschnittlich 1,1 Metastasen eliminiert werden. In 6 Fällen (30%) wurde zudem ein Kapseldurchbruch nachgewiesen. Die Lymphknoten wurden auf der ipsilateralen Halsseite zu 51,5% (n=17) aus den Leveln II, III und V und zu 42,4% aus den Leveln II, III, IV und V entnommen. Auch auf der kontralateralen Halsseite bestätigte sich dieses Bild. Zu 55,5% (n=15) stammten die Lymphknoten aus den Leveln II, III und V, sowie zu 29,6% (n=8) aus den Leveln II, III, IV und V. Die Verteilung des pN-Status beträgt: pN<sub>0</sub>: n=13; 38,2%; pN<sub>1</sub> n=11; 33,3%; pN<sub>2a,b</sub>: n=7; 21,2%; pN<sub>2c</sub>: n=2; 6,1%. Die Daten zur angewandten Variante der ND sind in **Tabelle 23** dargestellt. 48,5% der Patienten (n=16) erhielten postoperativ eine kombinierte Radiochemotherapie, weitere 36,4% (n=12) eine alleinige Radiatio.

**Tab. 23** Formen der Neck Dissection in der Patientengruppe der Larynxkarzinome (n=33).

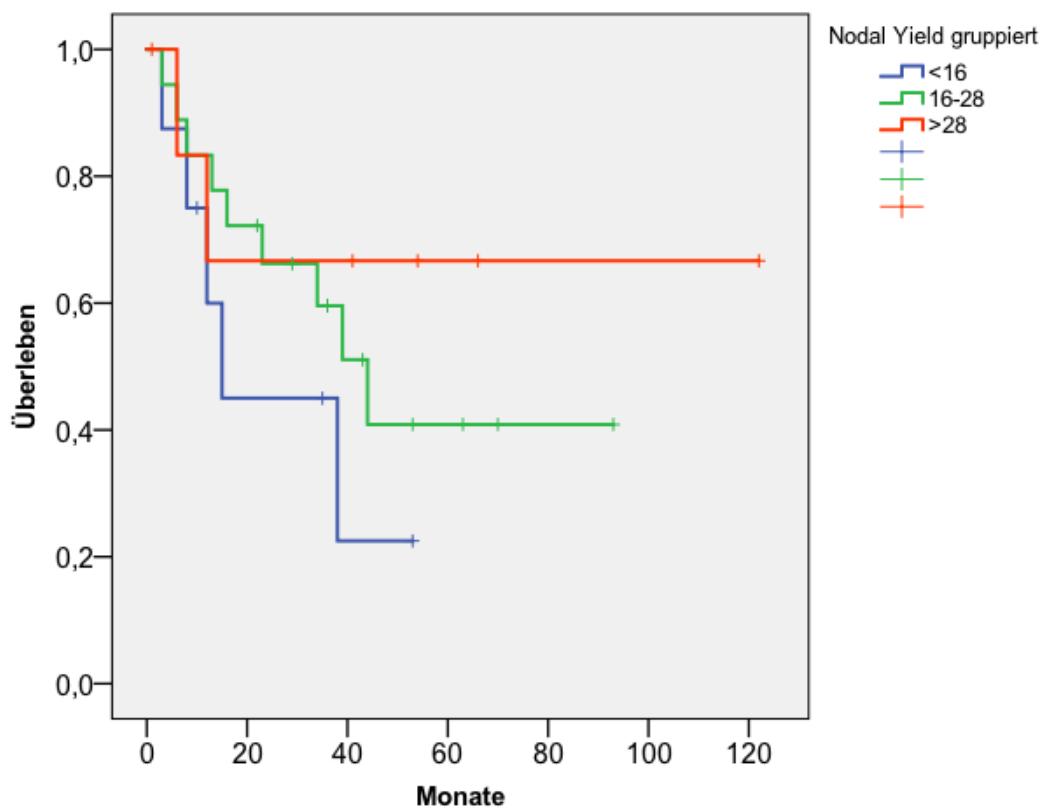
Form der Neck Dissection	Anzahl der Fälle
RND ipsilateral	1 (3,0%)
mRND ipsilateral	1 (3,0%)
SND ipsilateral	31 (93,9%)
RND kontralateral	0 (0%)
mRND kontralateral	0 (0%)
SND kontralateral	33 (100%)

Wie auch bei den vorigen Lokalisationen wurde das Gesamtkollektiv für die Betrachtung des Einflusses des Nodal Yields auf die allgemeine Rezidivfreiheit sowie das Gesamtüberleben zunächst in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bildeten ebenfalls Patienten mit einem Nodal Yield von weniger als 16, Gruppe 2 von 16-28 und Gruppe 3 von mehr als 28. Die **Abbildungen 24 und 25** veranschaulichen die daraufhin erstellten Überlebenskurven nach Kaplan-Meier.

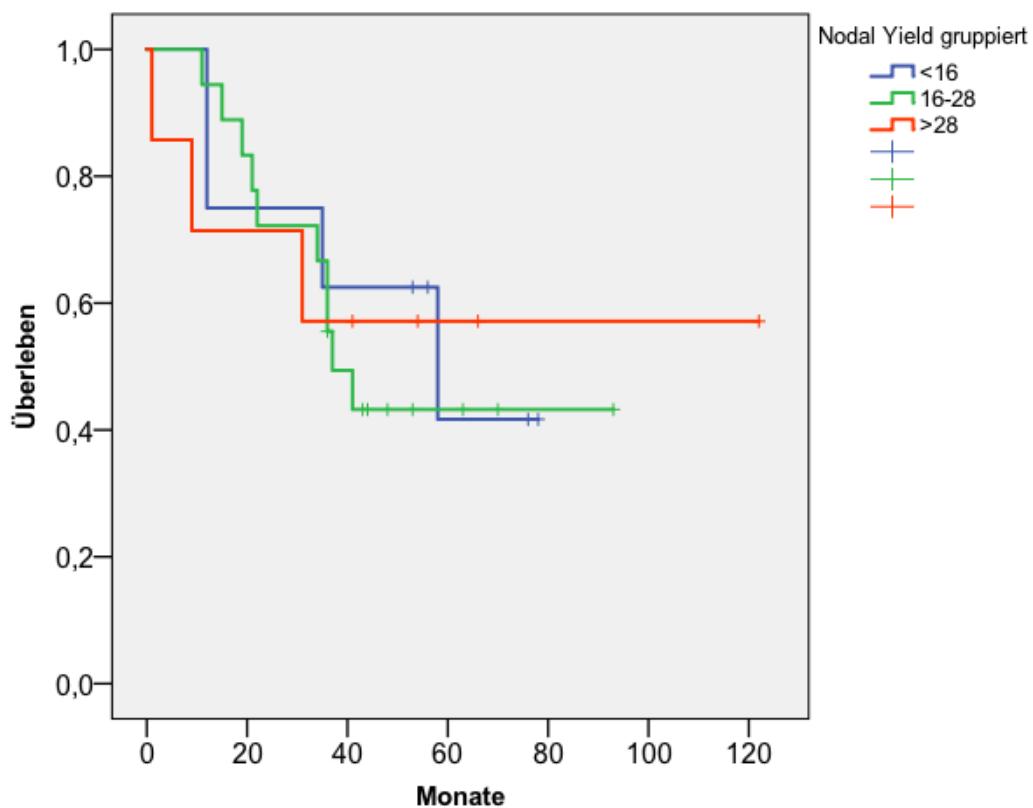
Bei der Betrachtung des Einflusses des Nodal Yields auf das Risiko, erneut eine Metastase in den regionalen Halslymphknoten oder eine Fernmetastase auszubilden, konnte gezeigt werden, dass nach 60 Monaten in Gruppe 3 ein Anteil von 66,7% noch gesund war. In Gruppe 2 lag dieser Anteil bei 40,9% und in Gruppe 1 bei nur 22,5%.

Ähnliche Ergebnisse zeichneten sich auch beim Gesamtüberleben ab. Patienten, denen möglichst viele Lymphknoten (>28) entfernt wurden, waren nach 60 Monaten zu einem Anteil von 57,1% noch am Leben. In Gruppe 2 reduzierte sich dieser Anteil auf 43,2%, in Gruppe 1 lag er bei nur noch 41,7 %. Signifikanzen konnten nicht verzeichnet werden.

**Abb. 24** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich der **allgemeinen Rezidivfreiheit (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase)** im Patientenkollektiv der Larynxkarzinome (n=33) zwischen Gruppe 1 (<16 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (16-28 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 28 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2  $p=0,283$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,507$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,252$ .



**Abb. 25** Kaplan-Meier-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Nodal Yields; Vergleich des **Gesamtüberlebens** im Patientenkollektiv der Larynxkarzinome (n=33) zwischen Gruppe 1 (<16 entfernte Lymphknoten), Gruppe 2 (16-28 entfernte Lymphknoten), Gruppe 3 (> 28 entfernte Lymphknoten) entlang der Nachbeobachtungszeit (in Monaten); Gruppe 1 vs. 2  $p=0,752$ , Gruppe 2 vs. 3  $p=0,809$ , Gruppe 1 vs. 3  $p=0,950$ .



In **Tabelle 24** ist eine Synopsis der einzelnen Lokalisationen dargestellt.

**Tab. 24** Vergleich der Daten entsprechend der Primumlokalisationen Oropharynx, Hypopharynx, Larynx.

	Oropharynx (n=79)	Hypopharynx (n=26)	Larynx (n=33)
Durchschnittliches Alter	58,6 Jahre	57,4 Jahre	58,4
HPV positiv	35,5%	7,7%	3,0 %
Tumorstadium	I 13,9% II 13,9% III 20,3% <b>IV A 49,4 %</b> IV B 2,5%	I 3,8 % II 3,8% III 11,5% <b>IV A 76,9%</b> IV B 3,8%	I 3,0% II 15,2% <b>III 39,4%</b> <b>IV A 39,4%</b> IVB 3,0%
Grade	1 1,3% <b>2 51,9%</b> 3 46,8%	1 7,7% <b>2 50,0%</b> 3 42,3%	1 6,1% <b>2 72,7%</b> 3 21,2%
Ø Nodal Yield gesamt	21,3	27,0	21,4
• Ipsilateral	12,3	15,5	11,9
• Kontralateral	12,3	12,3	12,0
Ø entfernte Metastasen	1,6	3,4	1,1
Kapseldurchbruch	25,3%	47,6%	30,0%

## 6 Diskussion

Bösartige Tumorerkrankungen haben sich trotz fortgeschrittener und ständig zunehmender Forschung zu einem ubiquitären Problem der modernen Welt entwickelt. Ihre Ätiopathogenese ist aufgrund der Heterogenität der verschiedenen Malignome weiterhin unzureichend geklärt, weshalb sie auch zukünftig im Fokus der aktuellen Wissenschaft bleiben wird. Primäre Ziele bestehen darin, diagnostischen Verfahren und Therapiekonzepte auf die einzelnen Neoplasien anzupassen und stetig zu verbessern.

Karzinome der Kopf-Hals-Region haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50-60% im Allgemeinen eine schlechte Prognose (43). Die Diskrepanz zwischen einerseits erfolgreicher Behandlung des Primärtumors und andererseits schlechter Langzeitprognose ergibt sich oft aus der frühzeitigen und ausgeprägten lymphogenen Metastasierung und der möglicherweise erst im späteren Krankheitsverlauf auftretenden Fernmetastasierung sowie Entwicklung von Zweitkarzinomen (44). Besonders der Status der Halslymphknoten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren innerhalb dieser Entität. Das Therapiekonzept der ND ist ein bedeutender Ansatz für die Behandlung von malignen Kopf-Hals-Tumoren und hat sich im Laufe der Jahre dank der dadurch hervorgerufenen Reduzierung von Rezidiven etabliert (45). Für die weitere Optimierung dieses Verfahrens ist es nötig, einzelne Einflussfaktoren der ND hinsichtlich des Outcomes für den Patienten gezielt zu untersuchen.

Für die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit wurden aus der Rostocker Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ Daten von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes analysiert. Zu den Tumorlokalisationen zählten der Oropharynx (n=79), der Larynx (n=33), der Hypopharynx (n=26), der Mundboden (n=13), die Zunge (n=7), die Wange (n=1), der Nasopharynx (n=1), die Nasenhöhle (n=1) sowie der CUP (n=9) (Abbildung 2). Die Abbildungen 4, 5 und 6 stellen den Anteil des pathologischen T-, N- und cM-Status der Neoplasien dar.

Die metastatische Ausbreitung der hier vorliegenden Kopf-Hals-Tumoren ist aufgrund der allgemeinen Einteilung „Plattenepithelkarzinome“, des gleichen Phänotyps und Dignität zwar vergleichbar, zeigt aber laut Literatur je nach Lokalisation des Primärtumors einige Differenzen, die sich aus dem Vorhandensein anatomischer Barrieren während des Streuverhaltens der Tumorzellen ergeben. Die Fallzahlen für die einzelnen Lokalisationen (siehe Abbildung 3) waren in dieser Studie unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien jedoch zu gering, um die Fragestellungen der Arbeit für jede Tumorgruppe einzeln zu eruieren. Der Oropharynx, Hypopharynx und Larynx wurden dennoch in abgekürzter Form analysiert. Die Weiterführung dieser Studie mit deutlich höheren Fallzahlen innerhalb der Primumlokalisation könnte gezielter Erkenntnisse hervorbringen. Gleches gilt für den erwähnten, aber in dieser Arbeit nicht

berücksichtigten prognostischen Faktor „Mittellinienüberschreitung des Primärtumors“, der ebenfalls einen Einfluss auf das Ausbreitungsgebiet hat. Darüber hinaus ist zu betonen, dass sich der Großteil der Patienten einer adjuvanten Therapie unterzog. Weil sich dies natürlich auch auf das Patienten-Outcome auswirkt, ist es als ein Einflussfaktor auf die Analyse der Studie anzusehen. Da jedoch hierbei nach allgemein gültigen Leitlinien behandelt wurde, ist dennoch die weitere Vergleichbarkeit gegeben.

## 6.1 Bedeutung der Neck Dissection

Die ND kann sowohl eine therapeutische als auch eine diagnostische Zielsetzung haben. Die chirurgische Behandlung des Lymphabflussgebietes bei einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich mit diagnostisch gesicherten Metastasen ist besonders aus therapeutischer Sicht von großer Bedeutung. Dabei werden während der Operation nicht nur der Primärtumor und manifeste Metastasen, sondern auch gestreute Tumorzellen entfernt, die sich bereits in die umliegenden Lymphgefäßstrukturen ausgebreitet aber noch nicht zu einer Metastase zusammengelagert haben. Eine weitere Metastasierung soll auf diesem Wege verhindert werden. Die ND findet jedoch auch als präventive Maßnahme ihre Verwendung. Sie wird in diesem Fall als „elektive“ ND bezeichnet und initial bei einem diagnostisch gesicherten Primärtumor ohne einen klinischen Hinweis auf Metastasen in den zervikalen Lymphknoten („N<sub>0</sub>-Hals“) durchgeführt. Grund dafür ist das bis heute schwierige Auffinden von Mikrometastasen. So ist es trotz moderner klinisch angewandter Staging-Untersuchungen, d.h. der Palpation, den gängigen bildgebenden diagnostischen Verfahren wie der Sonographie, MRT etc. und der ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktionszytologie nicht immer möglich, Mikrometastasen sicher zu identifizieren. Die aktuelle Studienlage bestätigt die enorme Bedeutung der präventiven Entfernung suspekter Halslymphknoten. Es wird gezeigt, dass während einer elektiv durchgeführten ND in 12-50% der Fälle okkulte Metastasen, meist in Form von Mikrometastasen, aufgefunden werden (2). Die vorliegende Studie konnte diese Tatsache bestätigen. 51 der 170 durchgeführten ND (30,0%) erfolgten bei einem klinischen N<sub>0</sub>-Status und somit als elektiver Eingriff. In 27,5% der Fälle (n=14) konnten Metastasen entfernt werden. Diese sind zuvor trotz der hohen Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren nicht diagnostiziert worden. Die in diversen Publikationen veröffentlichten Sensitivitätsraten liegen für die Detektion zervikaler Metastasen bei Sonographie, MRT, CT, 18F-Fluorodesoxyglucose (FDG)-Positronenemissionstomographie (PET) sowie der PET/CT bei 70-80% (46; 47; 48). Die Entscheidung des behandelnden Arztes zwischen einer Beobachtung der Halslymphknoten im Sinne einer „wait and see policy“ nach Tumorentfernung und einer elektiven (meist selektiven) ND, wird einerseits wegen des unnötigen chirurgischen Traumas mit den damit verbundenen Komplikationen und

andererseits aufgrund der Gefahr des Übersehens okkuler Lymphknotenmetastasen kontrovers diskutiert. Die Tatsache, dass ein definitiver Nachweis von Lymphknotenmetastasen jedoch nur durch eine histologische Aufarbeitung des entnommenen Lymphknotenpräparates erfolgt, lässt die elektive ND gerechtfertigt erscheinen (11). Darüber hinaus kommt der möglichen Identifikation okkuler Lymphknotenmetastasen eine wesentliche Bedeutung bei der Entscheidung über weitere Behandlungsmaßnahmen hinzu. So wird bei histologischer Sicherung einer lymphogenen Metastasierung in der Regel eine weiterführende adjuvante Therapie in Form einer Radiatio, einer Chemotherapie oder einer Kombination aus beidem (Abbildung 10) durchgeführt. Bei Patienten mit histologisch tumorfreien Lymphknoten kann darauf verzichtet werden (49). Die Wahl des geeigneten Verfahrens hängt hierbei in erster Linie vom klinischen Status des Primärtumors sowie des Lymphabflussgebietes ab.

## 6.2 Auswirkung des Nodal Yields

Das Nodal Yield, also die Anzahl effektiv entfernter Lymphknoten, ist womöglich einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei der chirurgischen Behandlung der Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtrakts (50). Tabelle 7 zeigt die diesbezüglich in der vorliegenden Studie erhobenen Daten. Im Durchschnitt ergab sich pro ND ein Nodal Yield von 22,0 (ipsilateral: 12,9; kontralateral: 12,3). Im Schnitt konnten unter den entfernten Lymphknoten knapp zwei Metastasen diagnostiziert werden.

Der erzielte Lymphknotenertrag wurde anschließend in Bezug zur Rezidivfreiheit und zum Gesamtüberleben gesetzt (Abbildung 11, 12, 13). Für die Analyse erfolgte eine Einteilung des Gesamtkollektivs hinsichtlich des Nodal Yields in 3 Gruppen ( $1 \triangleq 1-18$ ,  $2 \triangleq 19-35$ ,  $3 \triangleq >35$ , Tabelle 6).

Bezüglich der allgemeinen Rezidivfreiheit, also der Zeitspanne von Therapiebeginn bis zum Eintritt einer neuen Metastase in den regionären Halslymphknoten oder einer Fernmetastase, ist bei einem verhältnismäßig kleinen Nodal Yield in Gruppe 1 nach 60 Monaten ein Anteil an gesunden Patienten von etwa 62% zu verzeichnen. In Gruppe 2 und 3 ist im Vergleich dazu der Anteil nach 60 Monaten erhöht (ca. 77% in Gruppe 2 und 79% in Gruppe 3), was für ein erniedrigtes Rezidivrisiko spricht, auch wenn die Verhältnisse hierbei nicht signifikant waren.

Betrachtet man die lokoregionäre Rezidivfreiheit separat, ergab sich ein ähnliches Bild. In der vorliegenden Studie zeigten sich zwar ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, jedoch konnte ein positiver Trend bei steigendem Nodal Yield verzeichnet werden (ca. 86% in Gruppe 1, 91% in Gruppe 2 und 93% in Gruppe 3).

Bei der Untersuchung der Überlebensrate in Abhängigkeit vom Nodal Yield bestätigte sich diese Tendenz ebenfalls. Obwohl sich die Ergebnisse hinsichtlich der verschiedenen Gruppen im kurzen Beobachtungszeitraum von unter 40 Monaten noch ähnlich variabel zeigten, stellte sich nach 60 Monaten ein positiver Trend zwischen Überlebensanteil und Erhöhung des Nodal Yields ein. Bei Patienten der Gruppe 1 ergab sich ein Überlebensanteil von ca. 53%, Gruppe 2 mit einem höheren Nodal Yield wies eine Rate von etwa 59% auf. Der höchste Anteil konnte in Gruppe 3 (Nodal Yield >35) erreicht werden (69%). Bei einem höheren Nodal Yield ergibt sich insgesamt also eine positive Überlebensbilanz. Passend dazu bildete sich nach der Cox'schen Proportional Hazards Regressanalyse pro entferntem Lymphknoten eine Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit um 1,3% ab. Vergleicht man dies mit der aktuellen Studienlage, wurden ähnliche Schlussfolgerungen erfasst: Je größer das Nodal Yield, desto höher scheint auch der Gewinn für den Patienten (4).

Verschiedene Autoren untersuchten diesen Zusammenhang bereits bei anderen Tumorgruppen, unter anderem bei Kolorektalen- (51), Prostata- (52) und Mamma-Karzinomen (53). Ein größeres Nodal Yield stellte sich auch hier als unabhängiger Prognosefaktor für ein erhöhtes Patientenüberleben dar.

In Bezug auf die ND ist dementsprechend die Anzahl der effektiv entfernten Lymphknoten Gegenstand der aktuellen Forschung. Cheraghlu et al. untersuchten dies in einer Metastudie mit dem Ergebnis, dass eine Steigerung des Nodal Yields (auch wenn sämtliche entfernten Lymphknoten keine Metastasen aufwiesen) mit einem Überlebensvorteil einhergeht (50). Dabei wurden jegliche Arten von Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches einbezogen. In einer der ersten Studien von Ebrahimi et al. sei hierbei der größte Überlebensvorteil bei einem Nodal Yield von mindestens 18 Lymphknoten pro Seite aufgefallen (3). Patienten mit einem Nodal Yield von weniger als 18 Lymphknoten hatten das schlechteste Outcome, Patienten mit mehr als 18 Lymphknoten ein deutlich besseres. Hierbei spielte es eine untergeordnete Rolle, ob der Lymphknotenertrag deutlich oder nur etwas oberhalb der 18 Lymphknoten lag. Folgestudien haben sich auf diese 18 Lymphknoten bezogen und das Patientenkollektiv dementsprechend in „<18 Lymphknoten“ und „>18 Lymphknoten“ eingeteilt, wobei dieser Wert als optimales Nodal Yield in Bezug auf das Überleben nicht immer bestätigt werden konnte. Darüber hinaus zeigten die Autoren um Cheraghlu, dass die Dichte der vorhandenen Lymphknoten eine prognostische Rolle spielen könnte. Eine höhere Dichte war hierbei mit einem reduzierten Überleben assoziiert. Ob dies damit zusammenhängt, dass durch eine höhere Dichte an Lymphknoten auch die Wahrscheinlichkeit höher liegt, mit einer ND nicht alle potentiell malignen Lymphknoten entfernen zu können, bleibt Spekulation. Cheraghlu et al. wiesen aber darauf hin, dass aufgrund dieser Erkenntnis die Dichte ein Faktor für eine mögliche adjuvante Therapie darstellen könne. Nichtsdestotrotz sind in solchen Analysen immer mehrere Einflüsse zu berücksichtigen: Patientenalter, Tumogröße, Lokalisation, Grading und vieles mehr

erschweren den Vergleich und damit die Aussagekraft bei der Extrapolation auf die Allgemeinheit.

Den Ergebnissen verschiedener Studien zufolge erscheint es dennoch am besten, so viel Gewebe – und damit Lymphknoten – wie möglich bei einer ND zu entfernen. Ein geeignetes Therapieverfahren ist es jedoch auch nicht, da es mit erheblichen postoperativen funktionellen sowie ästhetischen Nebenwirkungen für den Patienten einher gehen kann (6). Daher gilt es, zwischen Nutzen und Schaden abzuwegen. Wünschenswert wäre es, eine bestimmte Anzahl an zu entfernenden Lymphknoten zu finden, bei der die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant erhöht ist, aber gleichzeitig eine darüber hinaus gehende zusätzliche Erhöhung des Nodal Yields keinen weiteren Überlebensvorteil mit sich brächte. Beides sollte im Gleichgewicht zu den chirurgischen Risiken und postoperativen Einschränkungen stehen. Dieser Cutoff-Wert liegt in unserer Studie bei etwa 35-40 Lymphknoten, wobei eine genaue Aussage nicht möglich ist, da die Fallzahl der untersuchten Patienten zu klein ist, um die einzelnen Gruppen weiter zu unterteilen und untereinander zu vergleichen. Es kann aber als eine Orientierung bei der Fortführung der Studie mit höheren Fallzahlen dienen.

### **6.3 Vergleich der OP-Techniken**

Wenn dieser Cutoff-Wert vorläge, wäre es nötig eine OP-Technik zu etablieren, nach der dieses bestimmte Nodal Yield mit hoher Wahrscheinlichkeit erreicht werden kann. Besonders wichtig ist, dass die Methodik standardisiert und reproduzierbar wäre, da sonst das Outcome der OP maßgeblich vom Operateur abhinge.

Zwei verschiedene Techniken der ND haben sich bisher etabliert: die horizontale und die vertikale Methode (4). Wie bereits in der Einleitung beschrieben, besteht der größte Unterschied beider Operationstechniken neben der geänderten Durchführung von lateral nach medial in Bezug auf die Barrierefunktion der Halsfaszie. Während beim vertikalen Vorgehen die Halsfaszie erhalten bleibt, zieht die horizontale Technik die Entfernung der Lymphknoten zusammen mit der Faszie in Betracht. In der vorliegenden Studie war die vertikale Methode Gegenstand der Analyse, da sie zum Zeitpunkt der Datenerfassung an der Univ.-HNO-Klinik der Universitätsmedizin Rostock angewendet wurde. Lörincz et al. verglichen 2015 an verschiedenen Patientenkollektiven des Hamburger Universitätsklinikums Eppendorf beide Methoden bezüglich des Nodal Yields miteinander (4). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die horizontale ND zu einem signifikant höheren Nodal Yield bei Patienten mit Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich führte. Nach horizontaler ND ergab sich demnach ein Nodal Yield von etwa 22,5 Lymphknoten pro Seite, bei der vertikalen Technik hingegen nur von etwa 15 Lymphknoten pro Seite. Der

erhöhte Lymphknotenertrag wurde von den Autoren durch eine gesteigerte Standardisierung, die im hohen Maße bei der horizontalen Technik gegeben sei, begründet. Diese sei wiederum durch die eindeutige schrittweise Präparation entlang der anatomischen Strukturen, besonders der Halsfaszie, sichergestellt. Die Standardisierung einer Operationstechnik ist elementar für eine sichere Reproduzierbarkeit unabhängig vom Operateur. Darüber hinaus ist sie ein wichtiger Schritt, um valide Forschung und Vergleiche hinsichtlich therapeutischer Konzepte zu ermöglichen. Vergleicht man die Ergebnisse aus Hamburg mit der vorliegenden Studie, wird ersichtlich, dass in Rostock durchschnittlich 13 Lymphknoten ipsilateral und 12 Lymphknoten kontralateral entfernt wurden. Auch wenn bei unterschiedlichem Studiendesign ein adäquater Vergleich schwierig ist, ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei den Autoren um Lörincz. Der Lymphknotenertrag dieser Studie glich dabei dem Nodal Yield bei vertikaler Technik in der genannten Publikation, während die horizontale Methode ein auffällig erhöhtes Nodal Yield aufwies.

Insgesamt bestätigten die Autoren des UKEs einen positiven Effekt der horizontalen ND, da sich das Nodal Yield signifikant vergrößere und es folglich zu einem positiven Outcome führen kann.

#### **6.4 Weitere Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg**

Neben dem Nodal Yield haben natürlich auch noch weitere Faktoren Einfluss auf ein gutes Outcome des Patienten. Dazu gehören die genetische Disposition, die genauen histopathologischen Eigenschaften des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen, spezielle Verhaltensweisen des Patienten wie Rauchen oder die Exposition von karzinogenen Faktoren, die Strahlenexposition oder eine infektiöse Genese, wie beispielsweise das Epstein-Barr-Virus oder humane Papillomvirus.

In den letzten Jahren konnte zunehmend gezeigt werden, dass speziell die Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16 bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere von Oropharynxkarzinomen eine wichtige Rolle spielt und auch auf deren Prognose einen entscheidenden Einfluss ausübt (54; 55). Die Häufigkeit dieser Tumoren nimmt jährlich um mehr als 3% zu (56).

Seit den Publikationen von Gillison et al. sowie Lindel et al. (57; 58), die die HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome erstmals als eigene Entität beschrieben, erscheinen zunehmend klinische Studien, die die Therapiergebnisse in Abhängigkeit vom HPV-Status untersuchen.

In der vorliegenden Studie, in der 38 Patienten mit dem HPV-16 infiziert waren, konnte ebenfalls dargestellt werden, dass sich eine Infektion mit dem Virus positiv auf die gesundheitliche Prognose des Patienten auswirkt (siehe Abschnitt 5.6.3).

Der Vergleich der Ergebnisse des Gesamtkollektivs (n=170) mit denen des HPV-negativen Patientenkollektivs (n=132) konnte zeigen, dass beim Gesamtkollektiv in jeder der 3 Gruppen eine längere Rezidivfreiheit sowie ein verlängertes Gesamtüberleben als beim HPV-negativen Patientenkollektiv nachgewiesen wurde (Abschnitt 5.7).

Insgesamt entwickelten nur 5 (13,2%) der 38 HPV-positiven Patienten ein Rezidiv (lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase), 6 (15,8%) Patienten starben.

Mögliche Ursachen für die bessere Prognose sehen Mendelsohn et al. in der vergleichsweise geringeren perineuralen und perivaskulären Infiltration dieser Karzinome (59). Zusätzlich soll die tumorassoziierte immunologische Reaktion der HPV-positiven Zellen diesen Zusammenhang erklären (60). Des Weiteren führt man den Überlebensvorteil auf das bessere Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie und damit auf eine bessere lokoregionäre Kontrolle zurück (61). In der vorliegenden Studie erhielten 13 (34,2%) der HPV-positiven Patienten eine alleinige Radiatio, 16 (42,1%) eine kombinierte Radiochemotherapie, 4 (10,5%) eine Radioimmuntherapie und 5 (13,1%) keine adjuvante Therapie. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen für die erhöhte Strahlenempfindlichkeit sind derzeit Gegenstand der Forschung. Aktuell wird zunehmend die Meinung vertreten, dass Patienten mit HPV-positivem Status einem eigenen, individuellen Therapieregime zugeführt werden sollten, das sich von der Behandlungsstrategie sowohl HPV-negativer Patienten als auch solcher mit den klassischen Risikofaktoren unterscheidet (62).

Vor allem bei Patienten mit HPV-bedingten Oropharynxkarzinomen mit sehr guter Prognose wird die Wertigkeit einer intensivierten Therapie mit den entsprechend zu erwartenden negativen Langzeitkonsequenzen, insbesondere auf die Lebensqualität, nachvollziehbar kritisch hinterfragt (63; 64). Die Suche nach einer weniger toxischen Therapie ist dabei Gegenstand zahlreicher internationaler Studien. Eine Idee ist, die nebenwirkungsreiche Chemotherapie möglichst zu reduzieren oder zu umgehen. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit untersuchte, ob die Chemotherapie bei Patienten mit HPV-positiven Mund-Rachen-Tumoren durch den Antikörper Cetuximab ersetzt werden kann (65). Untersucht wurde, ob sich bei gleich gutem Überleben die akuten und späten Nebenwirkungen der Chemotherapie reduzieren ließen. Die Ergebnisse zeigten jedoch etwas schlechtere Behandlungsergebnisse bei der zielgerichteten Therapie mit Cetuximab. Zusammenfassend bleibt daher bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen die Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin weiterhin Standard (66). Dennoch ist klar, dass HPV-assoziierte Krebserkrankungen ganz eigene biolo-

gische Eigenschaften haben, die sie empfindlicher gegenüber Behandlungskonzepten machen als HPV-negative. Insofern ist die Suche nach schonenderen Kombinationstherapien wichtig (66).

Weiterhin sind Dignität und Grading des Primärtumors für die Prognose wichtig, da sie unter anderem das metastatische Ausbreitungsmuster mitbestimmen. Der Grad der lymphogenen Metastasierung stellt einen der wichtigsten unabhängigen prognostischen Faktoren bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Atemwege dar. Insbesondere die Diagnose von Lymphknotenmetastasen geht hierbei häufig mit einer drastischen Reduktion der Überlebensrate einher. Dabei haben verschiedene pathologische Eigenschaften der Metastase prognostische Relevanz. Eine besondere Bedeutung ist darüber hinaus dem extrakapsulären Wachstum zuzuordnen. In einem Artikel von Puri et al. konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen eines extrakapsulären Wachstums sowohl mit einer signifikant höheren lokoregionären Rezidivrate als auch mit Fernmetastasen einhergeht (67). In der vorliegenden Studie bestätigte sich genau dieser Zusammenhang (Abbildung 14).

Das Nodal Yield ist somit natürlich nicht allein für das Outcome des Patienten verantwortlich, es bleibt jedoch eine wichtige unabhängige Stellschraube für den Therapieerfolg.

## 6.5 Unterschiede innerhalb der Kopf-Hals-Tumore

Wie bereits erwähnt sind die Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches aufgrund ihres gleichen Phänotyps und der gleichen Dignität zwar vergleichbar, zeigen aber im Metastasierungsverhalten, insbesondere in der Aggressivität der Entwicklung von Metastasen, gewisse Unterschiede. Die Erkenntnis, dass Lymphknoten in ihrer anatomisch-topographischen Lage durch ihre definierten Abflusswege in Beziehung zu bestimmten Kopf-Hals-Bereichen stehen, verschaffte Aussagen über das wahrscheinlichste Streuverhalten von Tumorzellen eines Kopf-Hals-Karzinoms. 50-70% der Metastasen befinden sich in unmittelbarer Nähe des Primärtumors, dagegen sind lediglich 20-30% in weiteren Organen als sogenannte Fernmetastasen zu verzeichnen (11). Diese Erkenntnis ermöglichte es, chirurgische Konzepte der ND zu entwickeln, die in Abhängigkeit vom Primärtumor nur die Level für die Ausräumung in Erwägung ziehen, die das höchste Metastasierungspotential besitzen. Auf diese Weise wird die Morbidität deutlich herabgesetzt und auch eine große Funktionseinschränkung nach einer Operation umgangen (11).

Der Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung von zervikalen Lymphknotenmetastasen sowie des Rezidivverhaltens bei Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx oder Larynx-

karzinomen mit den vorhandenen Literaturdaten ist aus mehreren Gründen erschwert. So wurden die meisten Studien zu Patienten mit verschiedenen Malignomen der Kopf-Hals-Region erstellt und häufig nicht alle relevanten Variablen entsprechend der Lokalisation der Primärtumore ausgewertet (68; 69; 70; 71; 72). Weiterhin gibt es verschiedene Methoden zur Erhebung des klinischen Lymphknotenstatus. So basieren Angaben zur klinischen N-Klassifikation in einigen Studien allein auf dem palpatorischen Befund (68), in anderen Fällen werden aber auch Ergebnisse unterschiedlicher bildgebender Untersuchungsverfahren einbezogen (73). In wieder weiteren Fällen fehlen die Angaben zur Methode des klinischen Lymphknotenstaging (68; 72). Patienten mit klinischem N<sub>0</sub>-Hals und klinischem N<sub>+</sub>-Hals werden in manchen Studien nicht getrennt voneinander betrachtet (68; 69). Das Metastasierungsverhalten bezieht sich in einigen Untersuchungen auf die Anzahl der durchgeführten ND (68; 69), in anderen Studien hingegen auf die Zahl der Patienten (74; 75). Aus vielen Studien geht zudem die genaue Verteilung der Lymphknotenmetastasen und Rezidiven auf die ipsilaterale und kontralaterale Halsseite nicht hervor (75; 68; 69).

### **6.5.1 Oropharynxkarzinome**

Oropharynxkarzinome werden aktuell in der Kopf-Hals-Onkologie mit großer Aufmerksamkeit betrachtet. Einerseits aufgrund der Anerkennung des HPV-assoziierten OPSCC (oropharyngeal squamous cell carcinoma) als eigene Tumorentität, andererseits wegen der aus vielen Ländern berichteten kontinuierlich ansteigenden Inzidenzen. Genaue Gründe für Letzteres sind derzeit noch unklar (76).

Die Gruppe der Oropharynxkarzinome hatte in unserem Gesamtkollektiv mit einer Patientenzahl von 79 den größten Anteil. Durchschnittlich konnten bei ihnen während der ND 21,3 Lymphknoten, davon 12,3 auf der ipsilateralen sowie 12,3 auf der kontralateralen Halsseite, entnommen werden. Bei 63% der Patienten wurden während der ND Lymphknotenmetastasen histologisch belegt. 25,3 % zeigten dabei bereits eine Kapselüberschreitung. Bei der Betrachtung des Rezidivverhaltens sowie des Gesamtüberlebens konnten zwischen den Gruppen wenig Unterschiede gezeigt werden. Daraus ist zu entnehmen, dass es für die Prognose der Oropharynxkarzinome nur von geringer Bedeutung ist, während der ND möglichst viele Lymphknoten zu entnehmen. Die Aussage ist aufgrund der nur kleinen Fallzahl unter Vorbehalt zu betrachten. Sie ist jedoch Begründung dafür, dieses Verhalten in einem größeren Patientenkollektiv noch einmal genauer zu analysieren. In einer aktuellen Studie von Zenga et al. wurden diesbezüglich bereits einige Untersuchungen an Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen durchgeführt. Demnach ist es lediglich bei einem N<sub>1</sub>-Status von Bedeutung,

mehr als 26 Lymphknoten zu entfernen. Bei einem höheren N-Status hat hingegen das Nodal Yield keinerlei Auswirkungen auf die Prognose (77).

Wichtiger für die Prognose der Patienten scheint die mögliche Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16 zu sein. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Studie in Abschnitt 5.8.1 behandelt. 28 der insgesamt 79 Patienten (35,5%) wurden HPV-pos. getestet. Die Patientengruppe mit Oropharynxkarzinomen ohne eine HPV-16-Infektion wies nach 12 und 60 Monaten Nachbeobachtungszeit deutlich schlechtere Ergebnisse für die Rezidivfreiheit sowie das Gesamtüberleben auf als die Fallgruppe, in der HPV-pos. Patienten enthalten waren (Tab. 20 und 21). Weitere Studien belegen ebenfalls, dass eine bestätigte HPV-Infektion bei Oropharynxkarzinomen das Heilungsverfahren sowie das Rezidivverhalten positiv beeinflusst (78; 59; 60).

### **6.5.2 Hypopharynxkarzinome**

Die Datenanalyse der Hypopharynxkarzinome (n=26) zeigte, dass durch die ND ein durchschnittliches Nodal Yield von 27 erreicht wurde (15,5 auf der ipsilateralen, 12,3 auf der kontralateralen Halsseite). In 80,8% der Fälle konnten dabei Lymphknotenmetastasen sichergestellt werden, von denen knapp die Hälfte (47,6%) bereits die Kapsel überschritten. Die Betrachtung des Rezidivverhaltens zeigte, dass der Anteil der Gesunden nach 60 Monaten in Gruppe 2 (16-28 entfernte Lymphknoten) am höchsten war (57,0%). Innerhalb der Gruppe 1 (<16 Lymphknoten) und 3 (>28 Lymphknoten) lagen die Anteile bei lediglich jeweils 33,3%. Alle Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant. Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Auswertung des Einflusses des Nodal Yields auf das Gesamtüberleben. In Gruppe 2 ist nach 60 Monaten der Anteil an Überlebenden mit 59,3% signifikant höher als in Gruppe 1 (16,7%). Der Vergleich mit Gruppe 3 ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Somit ist innerhalb der Hypopharynxkarzinome anzunehmen, dass ein Nodal Yield von 16-28 für eine gute Genesung des Patienten ausreichend ist und durch eine Erhöhung der zu entfernenden Lymphknotenzahl keine Verbesserung der Prognose resultieren würde. Interessant wäre es, auch dieses Verhalten noch einmal anhand einer größeren Fallzahl zu untersuchen. Aktuelle Studien, die diese Aussage belegen würden, stehen noch aus.

### 6.5.3 Larynxkarzinome

Zur Gruppe der Betroffenen mit Larynxkarzinomen gehörten 33 Patienten. Während der ND konnten bei diesen Patienten durchschnittlich 21,4 Lymphknoten entfernt werden (ipsilateral 11,9, kontralateral 12,0). In 60,6% der Fälle enthielten diese Lymphknoten bereits Metastasen. Wiederum 30,0% der Metastasen infiltrierten zum Zeitpunkt der Entnahme das Gewebe außerhalb der Kapsel.

Die Betrachtung des Rezidivverhaltens ergab, dass in Gruppe 3 (>26 entnommene Lymphknoten) der Anteil an Gesunden nach 60 Monaten mit 66,7% am höchsten war. Dieser Zusammenhang bestand auch in Bezug auf die allgemeine Überlebensrate. In Gruppe 3 waren 57,1% der Patienten 5 Jahre nach Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung am Leben.

Die Ergebnisse unserer Studie lassen demnach vermuten, dass sich die Prognose des Patienten bei einem höheren Nodal Yield verbessert. Jedoch konnte dieser Zusammenhang nicht signifikant belegt werden. Auch die Studienergebnisse von Böttcher et al. sowie Cayonu et al. zeigen keinen signifikant positiven Einfluss eines höheren Nodal Yields auf das Gesamtüberleben (79; 80). In beiden Studien ist zwar ebenfalls ein Trend zu vermerken, jedoch wird der definitive Einfluss des Nodal Yields auf das Gesamtüberleben für die Gruppe der Larynxkarzinome in Frage gestellt.

Zusammenfassend ist die Betrachtung der einzelnen Lokalisationen aufgrund der differenten Ausbreitungsmuster des Primärtumors mit größeren Fallzahlen weiter zu untersuchen und könnte diese Studie weiterführen.

## 7 Zusammenfassung

Bösartige Tumorerkrankungen haben sich zu einem ubiquitären Problem der modernen Welt entwickelt. Unter anderem ist die Ätiopathogenese aufgrund der Heterogenität der Malignome weiterhin unzureichend aufgeklärt. Diese Dissertation widmet sich explizit den Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes und insbesondere dem chirurgischen Prinzip der Neck Dissection, welche sich als prognostisch günstiges Therapiekonzept etabliert hat. Diesbezüglich spielt nicht nur die Exzision des Primärtumors, sondern auch die therapeutische und prophylaktische Entfernung von sowohl diagnostizierten Metastasen aber auch klinisch suspekten oder gesunden Lymphknoten unter Berücksichtigung des Lymphabflusses eine entscheidende Rolle. Für die Studie wurden retrospektiv 170 Patienten der Rostocker Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ hinsichtlich ihres Therapiekonzeptes, ihres Rezidivverhaltens und Gesamtüberlebens über mindestens 36 Monate sowie weiterer Einflussfaktoren untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf den während der Neck Dissection erzielten Lymphknotenertrag „Nodal Yield“ als prognostischen Faktor gelegt. Es zeigte sich, dass eine Steigerung dieses Nodal Yields einerseits mit einer verlängerten Zeit bis zur Ausbildung eines lokoregionären Rezidivs oder einer Fernmetastase einhergeht. Andererseits erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens pro entferntem Lymphknoten um 1,3%. Dieses Vorgehen ist natürlich nicht uneingeschränkt erweiterbar, da ab einer gewissen Größe des Eingriffs der mögliche Nutzen durch die Operation gegenüber der Schädigung des Patienten in einem nicht mehr zu rechtfertigenden Verhältnis steht. Um das Nodal Yield effektiv auf einem adäquaten Niveau zu halten, ist eine hohe Reproduzierbarkeit der chirurgischen Intervention notwendig. Diese kann durch eine standardisierte Operationstechnik erzeugt werden. Aktuell unterscheidet man die horizontale von der vertikalen Methode. Bezuglich des Nodal Yields lässt sich im aktuellen Forschungskontext eine leichte Überlegenheit der horizontalen Technik feststellen, was am Ehesten auf eine gezieltere Abfolge und Reproduzierbarkeit unabhängig vom Operateur und operativem Setting zurückzuführen ist. In der vorliegenden Arbeit, in der die vertikale Methode genutzt wurde, konnte hinsichtlich des Lymphknotenertrags die aktuelle Studienlage bestätigt werden. Zudem konnte die vorliegende Arbeit darlegen, dass auch weitere Prognosefaktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus 16 sowie eine Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastase einen signifikanten Einfluss auf das Patienten Outcome zeigen.

Das Thema bleibt weiterhin aktueller Forschungsgegenstand. Die prognostische Bedeutung des Nodal Yields erwies sich als vielversprechend, auch wenn ein gesicherter Cutoff-Wert für eine effektive ND aufgrund der geringen Fallzahl noch nicht sicher bestimmt werden kann. Auch die genaue Betrachtung der unterschiedlichen Lokalisationen ist aufgrund der differenten Ausbreitungsmuster dabei weiter zu untersuchen und könnte diese Studie weiterführen.

## 8 Anhang

### 8.1 Literaturverzeichnis

1. **Kramer S, Marcial VA, Pajak TF, MacLean CJ, Davis LW.** Prognostic factors for loco/regional control and metastasis and the impact on survival. s.l. : Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986. S. 573-8.
2. **van den Brekel MW, van den Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB.** The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elektive neck dissections. Laryngoscope . 1996, Bd. 106, S. 987-991.
3. **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, Bd. 117(13), S. 2917-2925.
4. **Lörincz BB, Langwieder F, Möckelmann N, Sehner S, Knecht R.** The impact of surgical technique on neck dissection nodal yield: making a difference. 18. March 2015.
5. **Attie JN.** A single transverse incision for radical neck dissecction. Surgery. 1957.
6. **Singh S, Sahu D, Hemant AV, Madhuri U, Sharma P, Thumpala VK, Tiwari RCV.** A Review on Neck Dissection. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 16, June 2017, 6, S. 86-101.
7. **Mehanna H, West CM, Nutting C and Paleri V.** Head and neck cancer--Part 2: Treatment and prognostic factors. BMJ. 2010, Bd. 341. c4690.
8. **Rogers C.** Analyse von 136 Patienten mit einem CUP-Syndrom in Bezug auf klinische Charakteristika, diagnostische und therapeutische Strategien sowie prognostische Faktoren. Dissertation. 2003.
9. **Som PM.** Lymph nodes of the neck. Radiology. 1987, Bd. 165, S. 593-600.
10. **McGurk M and Goodger NM.** Head and neck cancer and its treatment: historical review. Br J Oral Maxillofac Surg. 2000, Bd. 38(3), S. 209-220.
11. **Kaschke, Oliver, Zakarneh, Andre.** Neck dissection- ein wichtiges Behandlungskonzept. HNO-Nachrichten, Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. 2012.
12. **Stasche N, Schmieder A, Dornoff W, Hagemann FG, Preiß J.** Taschenbuch Onkologie 2010: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/2011. s.l. : Zuckschwerdt Verlag, 2010, S. 137-144.

13. **Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K.** Kompendium Internistische Onkologie. s.l. : Springer Verlag, 2006.
14. **Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, Rigual N, Loree T and Hicks WL.** Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009, Bd. 17(2), S. 88-94.
15. **Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM and Tsao AS.** Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol.* 2010, Bd. 2, S. 15.
16. **Dietz A and Wichmann G.** Head and neck cancer: effective prevention in youth and predictive diagnostics for personalised treatment strategies according to biological differences. *EMPA J.* 2011, Bd. 2(2), S. 241-249.
17. **Weiss D, Koopmann M and Rudack C.** Prevalence and impact on clinicopathological characteristics of human papillomavirus-16 DNA in cervical lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011, Bd. 33(6), S. 856-862.
18. **Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, Hayden RE, Grant DG, Rich JT, Milov S, Lewis JS, Krishna M.** Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck.* 2011, Bd. 33(12), S. 1683-1694.
19. **Mehanna H, Paleri V, West CM and Nutting C.** Head and neck cancer--Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ.* Bd. 341. c4684.
20. **Barnes, Bertz, Buttmann-Schweiger, Fiebig, Jordan, Kraywinkel, Niemann, Nowossadeck, Müller, Prütz, Ratty, Schönfeld, Starker, Wienecke, Wolf.** Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. S. 57-60.
21. **Robert-Koch-Institut.** Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. Berlin : s.n., 2012.
22. **Boyle P and Smans M.** Atlas of Cancer Mortality in the European Union and the European Economic Area 1993-1997. IARC Scientific Publications No. 159. 2008.
23. **Koch-Institut, Robert.** Krebs in Deutschland für 2015/2016. Zentrum für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin : s.n., 2019.
24. **Norling R, Buron BM, Therkildsen MH, Henriksen BM, von Buchwald C and Nielsen MB.** Staging of cervical lymph nodes in oral squamous cell carcinoma: adding ultrasound in clinically lymph node negative patients may improve diagnostic work-up. *PLoS One.* 2014, Bd. 9(3). e90360.

25. **Teymoortash A and Werner JA.** Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Laryngorhinootologie*. 2012, Bd. 91 Suppl 1, S. 102-122.
26. **Chai RL, Rath TJ, Johnson JT, Ferris RL, Kubicek GJ, Duvvuri U and Branstetter BFT.** Accuracy of computed tomography in the prediction of extracapsular spread of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013, Bd. 139(11), S. 1187-1194.
27. **Wolff KD, Follmann M and Nast A.** The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch arztebl Int* 109. 2012, S. 829-835.
28. **Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shah JP, Suarez C, Medina JE, Kowalski LP, Johnson JT, Strome M, Rodrigo JP, Werner JA, Takes RP, Towpik E, Robbins KT, Leemans CR, Herranz J, Gavilan J, Shaha AR and Wie WI.** Neck dissection: Then and now. *Auris Nasus Larynx*. 2006, Bd. 33(4), S. 365-374.
29. **Werner JA.** Historical outline on the nomenclature of neck lymph nodes as a basis of neck dissection classification. *Laryngorhinootologie*. 2001, Bd. 80(7), S. 400-409.
30. **Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM and Day TA.** Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008, Bd. 134(5), S. 536-538.
31. **Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT, American H, Neck S, O.-H. American Academy of and S. Neck.** Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002, Bd. 128(7), S. 751-758.
32. **Rinaldo A, Ferlito A and Silver CE.** Early history of neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008, Bd. 265(12), S. 1535-1538.
33. **Mitzner, R.** Neck Dissection Classification. 09. Jun 2016.
34. **Bocca E, Pignataro O, Oldini C and Cappa C.** Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. *Laryngoscope*. 1984, Bd. 94(7), S. 942-945.
35. **Bocca E and Pignataro O.** A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1967, Bd. 76(5), S. 975-987.
36. **Ferlito A and Rinaldo A.** Osvaldo Suarez: often-forgotten father of functional neck dissection (in the non-Spanish-speaking literature). *Laryngoscope*. 2004, Bd. 114(7), S. 1177-1178.

37. **Dua A, Desai SS.** Utility of internal jugular vein reconstruction in modified radical neck dissection. 19. March 2013.
38. **Barzan L, Talamini R, Franchin G, et al.** Effectiviness of selective neck dissection in head and neck cance: the experience of two italian centers. 17. Apr 2015.
39. **Shah JP.** Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg. 1990, Bd. 160(4), S. 405-409.
40. **Fisch UP, Sigel ME.** Cervical lymphatic system as visualized by lymphography. Dec 1964, Bd. 73, S. 870-82.
41. **Lindberg R.** Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of upper respiratory and digestive tracts. Cancer. Jun 1972, Bd. 19(6), S. 1446-9.
42. **Hossfeld DK, Wittekind CH.** Metastasen bei unbekanntem Primaertumor. Das CUP-Syndrom. Dtsch Arztebl. 2005, Bd. Heft 13, A904-79, S. 102.
43. **Teymoortash A, Werner JA.** Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. Laryngo-Rhino-Otol. 2012, Bd. 91, S. 109-111.
44. **Gold KA, Lee HY, Kim ES.** Targeted therapies in scuamous cell carcinoma of the head and neck . Cancer . 2009, Bd. 115, S. 922-935.
45. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.** [Online] [Zitat vom: 13. April 2019.] <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/lliste/deutsche-gesellschaft-fuer-hals-nasen-ohren-heilkunde-kopf-und-hals-chirurgie-e-v-bonn-dg-hno.html>.
46. **Akoglu E, Dutipek M, Bekis R, Degirmenci B, Ada E, Guneri A.** Assessment of cervical lymph node metastasis with different imaging methods in patients with head and neck squamous cell carcinoma. s.l. : J Otolaryngol, 2005. S. 384-94.
47. **Haberal I, Celik H, Gocmen H, Akmansu H, Yoruk M, Ozeri C.** Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography? s.l. : Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. S. 197-201.
48. **Krestan C, Herneth AM, Formanek M, Czerny C.** Modern imaging lymph node staging of head and neck region. s.l. : Eur J Radiol, 2006. S. 360-366.
49. **Werner JA.** Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Berlin : Springer , 2002. S. 88.

- 50. Cheraghlo S, Otremba M, Yu PK, Agogo GO, Hersey D, Judson BL.** Prognostic Value of Lymph Node Yield and Density in Head and Neck Malignancies. Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 15, January 2018, Bd. 6, S. 1016-1023.
- 51. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, Bechi P, Cortesini C.** Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. World Journal of Surgery. März 2002, Bd. 26, 3, S. 384-389.
- 52. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI.** Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology. Januar 2007, Bd. 69, 1, S. 147-151.
- 53. Weir L, Speers C, D'yachkova Y, Olivotto IA.** Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. April 2002, Bd. 20, 7, S. 1793-1799.
- 54. Tribuis S, Ihloff AS, Rieckmann T, Petersen C, Hoffmann M.** Impact of HPV status on treatment of squamous cell cancer of the oropharynx: what we know and what we need to know. s.l. : Cacer Lett, 2011. S. 71-79.
- 55. O'Rohrke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, K'James J, Anderson LA.** Human papillomavirus related head and neck cancer survival: A systematic review and meta-analysis. Oral Onc. 2012.
- 56. Faraji F et al.** The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status. Cancer. 2018.
- 57. Gillison ML, Kock WM, Capone RB, et al.** Evidence for causal association between human papillomavirus and subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2000. S. 709-720.
- 58. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM.** Human Papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. Cancer. 2001. S. 805-813.
- 59. Mendelsohn AH, Lai CK, Shintaku IP Elashoff DA, Dubinett SM Abemayor E St., John MA.** Histopathologic findings of HPV and p16 positive HNSCC. Laryngoscope. 2010, Bd. 120, S. 1788-1794.

- 60. Williams R, Lee DW, Elzey BD, Andersohn ME, Hostager BS, Lee JH.** Preclinical models of HPV+ and HPV- HNSCC in mice: an immune clearance of HPV+ HNSCC. Head and Neck. 2009, Bd. 31, S. 911-918.
- 61. Ang KK, Sturgis EM.** Human Papillomavirus as a marker of the natural history and response to the therapy of head and neck squamous cell carcinoma. Sem Rad Onc. 2012. S. 128-142.
- 62. —.** Human Papillomavirus as a marker of the natural history and response to the therapy of head and neck squamous cell carcinoma. Sem Rad Onc. 2012. S. 128-42. 42.
- 63. Trott A, Pajak TF, Gwede CK, et al.** Development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. Lancet Oncol. 2007. 613-24.
- 64. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al.** Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. New Engl J Med. 2010. S. 24-35.
- 65. Gillison ML, Trott AM, Harris J et al.** Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. 2019. S. 40-50.
- 66.** Standard, Strahlen-Chemotherapie bleibt beim HPV.positiven Mund-Rachen-Krebs vorerst. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. 2019.
- 67. Puri SK, Fan CY, Hanna E.** Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma . Cur opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2003, Bd. 11, S. 119-123.
- 68. Chone CT, Crespo AN, Rezende AS, Carvalho DS, Altemani A.** Neck lymph node metastases to the posterior triangle apex: evaluation of clinical and histopathological risk factors. s.l. : Head Neck, 2000. S. 564-71.
- 69. Corlette TH, Cole IE, Albsoul N, Ayyash M.** Neck dissection of level IIb: is it really necessary? s.l. : Laryngoscope , 2005. 1624-6.
- 70. Li XM, Wei WI, Guo XF, YUEN PW, LAM LK.** Cervical lymph node metastatic patterns of squamous carcinomas in the upper aerodigestive tract. s.l. : J Laryngol Otol , 1996. 937-41.
- 71. Mercante G, Bacciu A, Oretti G, Ferri T.** Involvement of level I neck lymph nodes and submandibular gland in laryngeal and/or hypopharyngeal squamous cell carcinoma. s.l. : Otolaryngol, 2006. 108-11.
- 72. Santoro R, Franchi A, Gallo O, Burali G, de'Campora E.** Nodal metastases at level IIb during neck dissection for head and neck cancer: clinical and pathologic evaluation. s.l. : Head Neck, 2008. 1483-7.

- 73. Buckley JG, MacLennan K.** Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. s.l. : Head Neck, 2000. 380-5.
- 74. Candela FC, Kothari K, Shah JP.** Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx . s.l. : Head Neck, 1990. S. 197-203.
- 75. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP.** Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx . s.l. : Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990. 432-5.
- 76. Wittekindt, Clausm Klußmann, Jens Peter, Wagner, Steffen.** Oropharynxkarzinome: Wenn humane Papillomviren die Tumorauslöser sind. s.l. : Dtsch Arztebl, 2018.
- 77. Zanga J, Stadler M, Massey B, Campbell B, Shukla M, Awan M, Schultz CJ, Wong S, Jackson RS, Pipkorn P.** Lymph node yield from neck dissection in HPV-associated oropharyngeal cancer. s.l. : Laryngoscope, 2019.
- 78. Kazuhiro K, Kenji H, Natsuko S, Akira H, Hiroyuki T, Tatsuhiko M.** A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. s.l. : Journal of Clinical Medicine , 2018.
- 79. Böttcher A, Dommerich S, Sander S, Olze H, Stromberger C, Coordes A, Jowett N, Knopke S.** Nodal Yield of neck dissections and influence on outcome in laryngectomized patients. s.l. : Eur Arch Otorhinolaryngol , 2016.
- 80. Cayonu, M, Acar A.** Lymph node yield and lymph node density for elective level II-IV neck dissections in laryngeal squamous cell carcinoma patients. 2019.
- 81. Mehanna H, West CM, Nutting C and Paleri V.** Head and neck cancer--Part 2: Treatment and prognostic factors. BMJ. 2010, Bd. 341. c4690.
- 82. Boyle P and Levin B.** WHO World Cancer Report 2008. WHO. 2008.
- 83. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wie Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller J and Boffetta P.** 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, Bd. 99(10), S. 777-789.
- 84. Werner JA , Dünne AA and Lippert BM.** Die Neck-Dissection im Wandel der Zeit. Der Onkologe. 2001, Bd. 7(5), S. 552-532.
- 85. Dubner, Sanford.** Head and Neck Cancer- Resection and Neck Dissection. 2015.

- 86. Ferlito A, Robbins KT, Medina JE, Shahar AR, Som PM and Rinaldo A.** Is it time to eliminate confusion regarding cervical lymph node levels according to the 65 scheme originated at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center? *Acta Otolaryngol.* 2002, Bd. 122(8), S. 805-807.
- 87. Gregoire V, Choche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyhler H.** Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol.* 2000, Bd. 56, S. 135-50.
- 88. Suen JY, Stern SJ.** Cancer of the Neck. 1996. In: Myers EN, Suen JY, Cancer of the Head and Neck. Third Edition. WB Saunders Company, A Division of Harcourt Brace & Company. Philadelphia, London, Toronto, Montral, Sydney, Tokyo. Kapitel 23, 462-84..
- 89. Martin H, Del Valle B, Ehrlich H and Cahan WG.** Neck dissection. *Cancer.* 1951, Bd. 4(3), S. 441-499.
- 90. Rouviére H.** Anatomie des lymphatiques de l'homme. 1932.
- 91. Goldberg-Bockhorn E, Lunatscheck C, Rotter N.** Epidemiologie und Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren. s.l. : Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York.
- 92. Pignon JP , le Maitre A, Maillard E and Bourhis J.** Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 92. 2009, S. 4-14.
- 93. Singh S, Sahu D, Hemant AV, Madhuri U, Sharma P, Thumpala VK, Rahul VC Tiwari.** A Review on Neck Dissection.

## 8.2 Thesen

- I. Die Wichtigkeit einer Neck Dissection, insbesondere die der elektiven Form, konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden: In 27,5% der Fälle wurden bei einem cN<sub>0</sub>-Hals okkulte Metastasen entfernt.
- II. Der Lymphknotenertrag (Nodal Yield) der Neck Dissection bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region erwies sich als unabhängiger Prognosefaktor.
- III. Eine Steigerung des Nodal Yields stellte vor allem bezüglich des Gesamtüberlebens einen positiven Effekt dar: Die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhte sich pro entferntem Lymphknoten um 1,3%.
- IV. Bei höherem Nodal Yield zeigte sich des Weiteren ein Trend zu einer niedrigeren Fernmetastasierungsrate sowie einer verlängerten lokoregionären Rezidivfreiheit.
- V. Ein genauer Cutoff-Wert als eine Art Richtwert für die Chirurgen konnte mithilfe der statistischen Auswertung nicht festgestellt werden. Jedoch wies ein Nodal Yield von 35-40 in der vorliegenden Studie die besten Ergebnisse hinsichtlich der Prognose auf.
- VI. In der Untergruppe der Hypopharynxkarzinome wies ein Nodal Yield von 16-28 signifikant bessere Gesamtüberlebensraten auf als ein Nodal Yield von weniger als 16.
- VII. Es gibt Literaturangaben, die belegen, dass mithilfe der horizontalen Operationstechnik ein größerer Lymphknotenertrag als mit der vertikalen Variante möglich ist. Das Nodal Yield der vorliegenden Studie glich dabei den publizierten Werten der vertikalen Methode.
- VIII. Patienten mit HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches zeigten ein signifikant erhöhtes Zeitintervall der Rezidivfreiheit sowie des Gesamtüberlebens.
- IX. Oropharynxkarzinome wurden unter den Kopf-Hals-Tumoren in der vorliegenden Studie am häufigsten mit einer HPV-Infektion assoziiert.
- X. Das kapselüberschreitendes Wachstum einer Lymphknotenmetastase ging mit einer signifikant höheren Rezidivrate sowie Verringerung des Gesamtüberlebens einher.

### 8.3 Tabellarischer Lebenslauf

#### Persönliche Daten

Name, Vorname: Kunze, Marlene  
Geburtsdatum / -ort: 02.07.1994 in Pritzwalk  
Staatsbürgerschaft: deutsch  
Familienstand: ledig  
Anschrift: Eppendorfer Landstraße 110  
20249 Hamburg

#### Schulische Ausbildung

2007 - 2013 Johann-Wolfgang-von-Goethe Gymnasium Pritzwalk  
Schulabschluss: Abitur (1,3)  
2002 - 2007 Grundschule Putlitz

#### Studium

2013 - 2018 Studium der Zahnmedizin an der Universität Rostock  
• Oktober 2018 bestandene Zahnärztliche Prüfung (-sehr gut-)  
• März 2016 bestandene Zahnärztliche Vorprüfung (-sehr gut-)  
• Oktober 2014 bestandene Naturwissenschaftliche Vorprüfung (-gut-)

#### Beruflicher Werdegang

Seit Mai 2019 Assistenzzahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. Laumann & Stüber in Hamburg  
Seit Mai 2021 Angestellte Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. Laumann & Stüber in Hamburg