

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld



**Lymphknotenmetastasierung nach Neck dissection bei  
Rezidiven oraler Plattenepithelkarzinome: Topographie und  
mögliche prognostische Parameter**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Sophie Therese Boser

aus München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Dr. Matthias Tröltzsch

Mitberichterstatter:  
Prof. Dr. med. Falk Roeder  
Prof. Dr. med. Maximilian Reiter

Betreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Selgai Haidari

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2022

# **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung .....	5
1.1 Plattenepithelkarzinom .....	5
1.1.1 Definition .....	5
1.1.2 Epidemiologie .....	5
1.1.3 Risikofaktoren.....	5
1.1.4 Klinik .....	7
1.1.5 Bildgebende Verfahren & Diagnostik .....	8
a) Diagnostik des Primärtumors .....	8
b) Diagnostik zum Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung.....	8
c) Diagnostik zum Ausschluss von unbekannten Primärtumoren (CUP), synchronen Zweittumoren, Fernmetastasen und Rezidiven .....	9
1.1.6 Biopsie & Histopathologie.....	10
1.1.7 Staging .....	10
a) TNM-Klassifikation .....	11
b) C-Faktor .....	13
c) Grading .....	14
d) R-Klassifikation.....	15
1.1.8 Therapie .....	15
a) Chirurgische Therapie.....	16
b) Strahlentherapie .....	17
c) Chemotherapie .....	18
d) Immuntherapie .....	19
1.1.9 Prognose / prognostische Parameter .....	20
1.1.10 Nachsorge & Rehabilitation.....	22
1.2 Tumorkomplikationen .....	22
1.2.1 Zweittumor.....	23
1.2.2 Zweiter Feldtumor.....	23
1.2.3 Lokales Rezidiv.....	25
1.3 Lymphknotenmetastasierung und das regionäre Rezidiv .....	26
1.3.1 Grundlagen des lymphatischen Systems.....	26
1.3.2 Anatomie und Einteilung im Kopf-Hals-Bereich.....	26
1.3.3 Pathogenese der Halslymphknotenmetastasierung .....	28

1.3.4 Symptome und Diagnostik.....	30
1.3.5 Neck Dissection .....	30
1.3.6 Regionäres Rezidiv und Therapie .....	33
1.4 Fragestellung / Zielsetzung.....	33
<b>2. Material und Methode.....</b>	<b>35</b>
2.1 Studiendesign und Auswahlkriterien der Patienten.....	35
2.2 Behandlungsprotokoll und Nachuntersuchungen.....	36
2.3 Datenerhebung.....	38
2.4 Studienvariablen .....	39
2.5 LNR und LODDS .....	39
2.6 Statistische Analyse .....	40
<b>3. Ergebnisteil .....</b>	<b>41</b>
3.1 Allgemeine Beschreibung des Studienkollektivs .....	41
3.1.1 Patientendaten .....	41
3.1.2 anatomische Tumorlokalisation .....	41
3.1.3 pTNM-Verteilung.....	42
3.1.4 durchgeführte Varianten der Neck Dissection (ND) .....	42
3.1.5 Anzahl und Lokalisation positiver Lymphknoten (LK) bei Erstdiagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms (oPEC).....	42
3.1.6 weitere histopathologische Studienvariablen.....	43
3.1.7 Auftreten eines Rezidivs .....	43
3.1.8 Anzahl und Lokalisation positiver LK bei Diagnose eines Rezidivs ..	44
3.2 Ergebnisse in Abhängigkeit von der primären Prädiktorvariablen „pN+“ .....	45
3.3 Ergebnisse sekundärer Outcome-Variablen in Abhängigkeit von der primären Outcome-Variablen „regionäres Rezidiv“.....	48
<b>4. Diskussionsteil .....</b>	<b>51</b>
4.1 Wiederholung der Fragestellung.....	51
4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	52
4.3 Bewertung und Gegenüberstellung mit Ergebnissen anderer Studien und dialektische Diskussion .....	53
4.4 Limitationen der eigenen Arbeit.....	56
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>59</b>

6. Bibliografie .....	61
7. Tabellenverzeichnis.....	79
8. Anhang .....	80
8.1 Abkürzungsverzeichnis.....	80
8.2 Danksagung .....	81
9. Eidesstattliche Versicherung .....	82

# **1. Einleitung**

## **1.1 Plattenepithelkarzinom**

### **1.1.1 Definition**

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle sind maligne ektodermale Tumoren, die in verhorrende, nicht verhorrende Tumore eingeteilt werden können und unter dem Oberbegriff Mundhöhlenkarzinome zusammengefasst werden (1).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Es betreffen etwa 5% aller malignen Tumoren die Mundhöhle, wobei es sich bei dem überwiegenden Anteil von 95% um Plattenepithelkarzinome handelt (2). Damit zählen Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs zu den häufigsten Malignitäten weltweit (3).

Bei den 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr allein in Deutschland sind besonders Männer betroffen (ca. 7500/Jahr) (2), bei denen das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle bezüglich der Häufigkeit an sechster Stelle steht (4) (5), aber auch zunehmend Frauen (2). Hierbei tritt das Karzinom bei Männern am häufigsten zwischen 55 und 65 und bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren auf (6).

Weltweit scheint eine ansteigende Erkrankungstendenz beobachtet zu werden mit einer Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms von 200.000 bis 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr (2).

### **1.1.3 Risikofaktoren**

Zu den Hauptrisikofaktoren für das Auftreten eines oralen Plattenepithelkarzinoms zählen chronischer Tabak- und Alkoholabusus (2) (5) (7) (8).

Bei übermäßigem, chronischen Konsum nur einer der beiden Substanzen ist das Risiko, an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken, etwa 5,8 bis 7,4-fach erhöht (8),

wohingegen die Kombination beider eher einen multiplikativen als einen additiven Effekt zu haben scheint (8) (9) (6) mit einem bis zu 37,7-fach erhöhten Risiko (8). Weiterhin wurde in den letzten Jahren eine chronische Infektion mit humanen Papillomviren (HPV), insbesondere mit Hochrisikoviren wie HPV 16, als Risikofaktor bei der Karzinogenese diskutiert (6) (2) (10) (11), und zwar besonders bei jungen Patienten ohne Vorgesichte mit Tabakkonsum (3) (7) (12) (11) . Derzeit scheint die Inzidenz der HPV-positiven Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich anzusteigen (13) (12), der genaue Mechanismus der Pathogenese bleibt aber noch zu erforschen (3) (7) (14). Grundsätzlich muss man hierbei aber die Krebsentstehung und auch die biologischen Eigenschaften von Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx und der Mundhöhle unterscheiden: eine chronische Infektion mit HPV scheint vor allem im Bereich der dorsalen Zungenbereiche und der Tonsillen, also im Oropharynx, eine Rolle bei der Karzinogenese zu spielen (11) (15) (16) und davon betroffene Patienten haben signifikant höhere Überlebenschancen (15) (16) als Patienten mit HPV-negativen Tumoren. Dagegen scheint allerdings die Mundhöhle eher selten von HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen betroffen zu sein und nach derzeitigster Studienlage als prognostischer Faktor beim oralen Plattenepithelkarzinom keine Rolle zu spielen (17) (14) (18).

Neben einer hereditären Komponente (19) (5) bei etwa 10% aller oralen Plattenepithelkarzinomen (4), die allerdings kontrovers diskutiert wird, werden in der Literatur außerdem das Kauen von Betelnüssen im asiatischen Raum (3) (20), mangelnde Mundhygiene und wiederkehrende chronische Entzündungen in der Mundhöhle (21) (1) als Risikofaktoren angeführt.

#### 1.1.4 Klinik

Die klinische Untersuchung erfolgt im Allgemeinen durch Inspektion, Palpation und Funktionsprüfungen, wobei besonders auf Abgrenzbarkeit, Oberflächenbeschaffenheit und Verschieblichkeit der Veränderung geachtet wird, die meist schon eine erste Verdachtsdiagnose zulassen (1).

Grundsätzlich lassen sich in der Mundhöhle klinisch zwei Phänotypen des Plattenepithelkarzinoms unterscheiden (1):

- 1) Exophytisch wachsende Karzinome erheben sich über das Niveau der umgebenden Schleimhaut und zeichnen sich durch knötchenförmige, zerklüftete Epithelverdickungen an der Oberfläche aus (1) (2).
- 2) Endophytisch wachsende Karzinome zeigen ein zentrales Ulkus mit äußerem Randwall und teilweise leukoplakischen Auflagerungen infolge einer Keratinisierung (1) (2).

Plattenepithelkarzinome können ubiquitär in der Mundhöhle entstehen, wobei sie besonders im Bereich des Mundbodens, der Zunge und des Gaumenbogens beobachtet werden können (1) (2).

Sollten, neben den oben genannten, weitere Symptome wie funktionelle Beeinträchtigungen, Lymphknotenschwellungen am Hals oder unklare Zahnlockerungen imponieren, die länger als zwei Wochen bestehen, muss zur Abklärung unverzüglich die Überweisung zu einem Spezialisten erfolgen (2) (1) (6).

## 1.1.5 Bildgebende Verfahren & Diagnostik

### a) Diagnostik des Primärtumors

Der sorgfältigen Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung folgen bildgebende Maßnahmen wie das Orthopantomogramm (OPG) als zahnärztliche Basisdiagnostik, das aber auch entsprechend der Leitlinie zwingend als lokale Diagnostik erforderlich ist, um die Erhaltungswürdigkeit der Zähne im Zuge einer adjuvanten Radiatio beurteilen zu können, weiterhin die Ultraschalldiagnostik v.a. zur Untersuchung der Halslymphknoten, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), Röntgen-Thorax oder CT-Thorax, und bei entsprechender Indikationsstellung die Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie (PET-CT) (1) (2) (6).

Zur Primärdiagnostik und Bestimmung der T-Kategorie, also der lokalen Tumorausdehnung, eignen sich CT oder MRT, wobei keine Überlegenheit einer der beiden Bildgebungen in der Literatur beschrieben wird: die CT eignet sich eher zur Darstellung einer Kortikalisarrosion, und wird durch die kurze Untersuchungszeit besser toleriert, allerdings lassen sich durch die MRT eine Knochenmarkinfiltration und die perineurale, intramuskuläre und perivaskuläre Tumorausdehnung durch den besseren Weichtikelkontrast und geringere Artefakte deutlicher darstellen (2).

### b) Diagnostik zum Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung

Weiterhin folgt die Diagnostik zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen und damit zur Feststellung der N-Kategorie, wobei je nach Tumorstadium die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur, ggf. auch unter Einbeziehung der Oberbauchorgane, in die Untersuchung mit der CT oder der MRT eingeschlossen werden sollte (2). Eine weitere etablierte Methode bei der Weichgewebsuntersuchung am Hals ist die Ultraschalldiagnostik bzw. Sonographie, die sich durch ihre hohe

Sensitivität und Spezifität auszeichnet, deren Aussagekraft allerdings stark abhängig von der Erfahrung des behandelnden Arztes ist (1) (2). Des Weiteren kann die diagnostische Zuverlässigkeit des Lymphknotenstaging am Hals durch den Einsatz des FDG- (=Fluor-Desoxy-Glucose) PET-CTs verbessert werden, wobei durch Injektion eines Radiopharmakons ein erhöhter Glukosestoffwechsel im Gewebe nachgewiesen werden kann, der sich vor allem bei Tumoren und Metastasen findet, allerdings auch bei Entzündungsgeschehen (1) (2). In bestimmten Fällen sind auch die ultraschall-gestützte Feinnadelbiopsie (FNB) oder die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) zur Dignitätsbeurteilung zervikaler Lymphknoten indiziert, wobei sich hiermit erst wenige Studien beschäftigt haben und die aktuelle Datenlage bislang dementsprechend dünn ausfällt (1) (2).

c) Diagnostik zum Ausschluss von unbekannten Primärtumoren (CUP), synchronen Zweittumoren, Fernmetastasen und Rezidiven

Sehr viel seltener als Metastasen in den lokoregionären Lymphknoten lassen sich eine Metastasierung in Lunge, Leber oder Skelettsystem oder synchrone Zweittumoren vorfinden (1). Dabei steigt das Risiko insbesondere mit der Größe des Primärtumors, einer höheren Stadieneinteilung (vor allem T3 und T4) und dem Lymphknotenbefall in Level IV (2) (6). Zum Ausschluss bzw. Nachweis einer solchen Fernmetastasierung und damit zur Feststellung der M-Kategorie eignen sich im Bereich der Lunge auch eine Röntgenuntersuchung des Thorax bzw. eine Thorax-CT, im Bereich der Leber eine abdominale Sonographie und zur Knochenuntersuchung die Skelettszintigraphie (1) (2).

Der Einsatz der PET-CT hat sich vor allem bei Rezidivverdacht, zur Detektion eines unbekannten Primärtumors (Cancer of unknown primary tumor, CUP-Syndrom) bei metastatischer zervikaler Lymphadenopathie und zur Detektion von Fernmetastasen bewährt (2) (6).

### 1.1.6 Biopsie & Histopathologie

Für die zweifelsfreie Diagnosestellung der Tumorerkrankung und das Einleiten der genau dafür spezifischen Therapie ist eine repräsentative Probeentnahme aus dem Randbereich der Geschwulst zur histologischen Untersuchung unerlässlich (1) (2). Die Methode der Wahl hierbei ist die Inzisions- oder Exzisionsbiopsie mittels Skalpell, alternativ kann die Gewebeprobe auch mit der sog. Bürstenbiopsie gewonnen werden, wobei auf eine ausreichend tiefe Abtragung geachtet werden muss, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden (1) (2). Prinzipiell können Tumorzellverbände, die beispielsweise durch eine Feinnadelpunktion entnommen werden können, auch zytologisch untersucht werden (1). Zwar ist die Aussagekraft hierbei geringer als die der histologischen Untersuchungen einer Probebiopsie, dennoch sind diese Punktionen im Zusammenhang mit dem präoperativen Nachweis von Lymphknotenmetastasen, im besten Falle ultraschall-gestützt, geeignet (1). Sollten ein unklarer oder unerwartet negativer Befund vorliegen, muss die Biopsie zur Sicherheit mindestens noch ein zweites Mal durchgeführt werden, gegebenenfalls auch mit Referenzpathologie (2). Auch wenn minimal-invasive Methoden in Studien eine vergleichsweise hohe Sensitivität aufweisen, so sind offen-chirurgische Verfahren mit vollständiger histologischer Aufbereitung der gewonnenen Präparate als der Goldstandard anzusehen und im klinischen Alltag grundsätzlich zu favorisieren.

### 1.1.7 Staging

Für eine zuverlässige Klassifizierung des Plattenepithelkarzinoms, für die Planung und Durchführung der tumorspezifischen Therapie und für die Prognosestellung des weiteren Krankheitsverlaufs ist die Bestimmung folgender Parameter durch die zuvor erläuterten klinischen und bildgebenden Untersuchungsmethoden, inklusive umfangreicher Anamnese, zwingend erforderlich (1) (2): topografische Tumorlage,

makroskopische Tumorgröße, histologischer Tumortyp nach WHO (World Health Organization) und Malignitätsgrad, Invasionstiefe, Invasion von Lymphgefäßen, Blutgefäßen und Nerven, befallene Bereiche und lokal infiltrierte Strukturen, Angaben zum Zustand regionaler Lymphknoten und zum Nachweis von Fernmetastasen sowie der R-Status (1) (2).

a) TNM-Klassifikation

Das orale Plattenepithelkarzinom wird - wie alle anderen malignen Tumorerkrankungen auch - anhand des TNM-Schemas nach der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) in drei Kategorien klassifiziert: die T-Kategorie beschreibt die Tumorgröße, die N-Kategorie den Lymphknotenstatus und die M-Kategorie das Vorhandensein von Fernmetastasen (1) (2). Zum Zweck des reibungslosen Informationsaustausches, zur Erleichterung der Prognosestellung und zur Planung der individuell besten Behandlung wurde dieses Klassifizierungssystem auf Basis der genauen anatomischen Ausdehnung des Tumors erstellt (22) (23).

Hierzu erschien 2017 die aktualisierte 8. Auflage der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC), die im Wesentlichen zwei Änderungen für das Staging von Tumoren im Kopf- und Halsbereich beinhaltet (23) (24) (25) (26):

1. Als signifikantes Merkmal bezüglich positiver Lymphknoten spielt nun die extrakapsuläre Ausbreitung (ENE = extranodal extension) des Tumors eine herausragende Rolle im Staging (26).
2. Der zweite zusätzliche Parameter betrifft die T-Kategorie und beschreibt die Tiefe der Tumorinvasion ins Gewebe (DOI = depth of invasion). Hierbei erfolgt die Messung ausgehend von der Basalmembran des Plattenepithels - ungetacht exophytischer Tumoranteile - und wird in mm angegeben (26).

Entsprechend der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach dem American Committee on Cancer (AJCC) gilt folgende Einteilung für orale Plattenepithelkarzinome:

### **TNM-Klassifikation oraler Plattenepithelkarzinome (26)**

#### **Tumogröße**

- TX        Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- Tis        Carcinoma in situ
- T1        Tumor  $\leq$  2 cm,  $\leq$  5 mm DOI
- T2        Tumor  $>$  2 cm, DOI  $>$  5 mm und  $\leq$  10 mm oder Tumor  $>$  2 cm, aber  $\leq$  4 cm,  
und  $\leq$  10 mm DOI
- T3        Tumor  $>$  4 cm oder  $>$  10 mm DOI
- T4a      Tumor infiltriert nur Nachbarstrukturen, wie z.B. kortikalen Knochen von  
Mandibula oder Maxilla, den Sinus maxillaris oder die Gesichtshaut
- T4b      Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, oder  
Schädelbasis und/oder die Arteria carotis interna

#### **Lymphknotenstatus**

- NX        regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
- N0        keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1        Metastase(n) in solitärem ipsilateralen LK  $\leq$  3 cm in größter Ausdehnung  
und ENE-negativ
- N2        Metastase(n) in solitärem ipsilateralen LK  $\leq$  3 cm in größter Ausdehnung  
und ENE-positiv oder  $>$  3 cm, aber  $\leq$  6 cm und ENE-negativ oder  
Metastase(n) in multiplen ipsilateralen LK  $\leq$  6 cm und ENE-negativ oder  
Metastase(n) in bi- oder kontralateralen LK  $\leq$  6 cm in größter Ausdehnung  
und ENE-negativ

- N2a      Metastase(n) in solitärem ipsi- oder kontralateralen LK  $\leq$  3 cm in größter Ausdehnung und ENE-positiv oder Metastase(n) in solitärem ipsilateralen LK  $>$  3 cm, aber  $\leq$  6 cm und ENE-negativ
- N2b      Metastase(n) in multiplen ipsilateralen LK  $\leq$  6 cm in größter Ausdehnung und ENE-negativ
- N2c      Metastase(n) in bi- oder kontralateralen LK  $\leq$  6 cm in größter Ausdehnung und ENE-negativ
- N3        Metastase(n) in LK  $>$  6 cm in größter Ausdehnung und ENE-negativ oder  
           Metastase(n) in solitärem ipsilateralen LK  $>$  3cm und ENE-positiv oder  
           Metastase(n) in multiplen ipsi-/bi-/kontralateralen LK und ENE-positiv
- N3a      Metastase(n) in LK  $>$  6 cm in größter Ausdehnung und ENE-negativ
- N3b      Metastase(n) in solitärem ipsilateralen LK  $>$  3 cm und ENE-positiv oder  
           Metastase(n) in ipsi-/bi-/kontralateralen LK und ENE-positiv

### **Fernmetastasen**

- M0        keine Fernmetastasen
- M1        Fernmetastasen

Entsprechend der aufgeführten Einteilung wird im Rahmen der Diagnosestellung auch die individuelle Tumorformel angefügt. (1)

#### **b) C-Faktor**

Da die Tumorformel nach der TNM-Klassifikation rein deskriptiver Natur ist, wird ihr der sog. Sicherheitsfaktor C (certainty) hinzugefügt, um darzulegen, aufgrund welcher diagnostischer Untersuchungsmethoden die individuelle Formel erstellt wurde (1).

Nach der histologischen Auswertung der Biopsie wird der Tumor erneut klassifiziert, wobei die Formel mit einem p (pTNM) versehen wird anstelle des Buchstabens c (cTNM), der bei der präoperativen Klassifikation vorangestellt wird (1).

## **Diagnostischer Sicherheitsfaktor (C-Faktor) in der Mundhöhle (1)**

- C1        diagnostische Standardverfahren (klinischer Befund, Röntgenaufnahme etc.)
- C2        spezielle diagnostische Maßnahmen (CT, MRT, Sonografie etc.)
- C3        Ergebnisse der chirurgischen Exploration, Zytologie oder Biopsie
- C4        Untersuchungsbefund beim definitiven Eingriff (einschließlich kompletter histologischer Aufarbeitung des Resektionspräparats -> pTNM-Formel)
- C5        Erkenntnisse nach Autopsie einschließlich histopathologischer Untersuchung

Des Weiteren besteht eine Stadieneinteilung der malignen Mundhöhlentumoren auf der Basis des TNM-Schemas der UICC (1):

	T <sub>is</sub>	T1	T2	T3	T4a	T4b		
<b>N0</b>	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV A	Stadium IV B	Stadium IV C	
<b>N1</b>	Stadium III							<b>M0</b>
<b>N2</b>	Stadium IV A							
<b>N3</b>	Stadium IV B							
<b>N0-3</b>	Stadium IV C							<b>M1</b>

Tabelle 1: TNM-Schema der UICC

### **c) Grading**

Das Grading eines malignen Tumors bezieht sich auf dessen histologischen Differenzierungsgrad und beurteilt anhand von Zellmenge, Pleomorphie der Zellen, Zellteilungsrate, Vorliegen von Nekrosen und Verhältnis von Zellen zu extrazellulärer Matrix die Aggressivität der bösartigen Geschwulst (1).

### **Grading** (1)

- G1        gut differenziert
- G2        mäßig differenziert
- G3/4      schlecht differenziert
- Gx        Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

### **d) R-Klassifikation**

Von besonderer Bedeutung für die Prognosestellung und die weitere Therapieplanung ist außerdem die Feststellung, ob der Tumor *in toto* reseziert werden konnte oder ob mikroskopische bzw. makroskopische Reste verblieben sind, die eine zusätzliche chirurgische Behandlung oder Radiatio, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, notwendig machen (1).

### **R-Klassifikation** (1)

- R0        kein Residualtumor
- R1        Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
- R2        Residualtumor makroskopisch nachweisbar

### **1.1.8 Therapie**

Zur optimalen Behandlungsplanung sollte jeder Fall eines oralen Plattenepithelkarzinoms in interdisziplinärer Zusammenarbeit eines Tumorboards, bestehend aus Ärzten der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Radiologie, Strahlentherapie, Onkologie und Pathologie, bei Bedarf auch der Plastischen Chirurgie oder Neurochirurgie, diskutiert werden (1) (2) (6) (27) (7). Höchste Zielsetzung dabei ist immer die vollständige Beseitigung der malignen Geschwulst möglichst mit Erhalt bzw. Wiederherstellung von Ästhetik, Artikulation, Phonation, sowie Kau- und Schluckfunktion und die Vermeidung eines Rezidivs (1) (2) (7). Dafür stehen mehrere Optionen zur Verfügung, zwischen denen unter

Berücksichtigung einiger Parameter, wie Allgemeinzustand und Wünsche des Patienten, Charakteristika des Primärtumors und Erfahrung des behandelnden Ärzteteams (2) (7) (6), ausgewählt werden kann: chirurgische Therapie, Strahlentherapie, Chemotherapie, Immuntherapie, ggf. auch kombiniert (2) (7) (27) (28).

#### a) Chirurgische Therapie

Die initiale Therapie bei Plattenepithelkarzinomen mit Aussicht auf Heilung sollte effektiv und radikal sein, um das Auftreten eines Rezidivs zu vermeiden (29). Daher muss bei der chirurgischen Tumorentfernung auf einen Sicherheitsabstand von mindestens 1cm in alle Richtungen im gesunden Gewebe geachtet werden (1) (30), was auch eine sofortige Kombination mit Rekonstruktion zum Erhalt von Funktion und Ästhetik notwendig machen kann (2) (6). Daher sollten vor der Entscheidung für eine chirurgische Vorgehensweise der Allgemeinzustand des Patienten, die Erreichbarkeit tumorfreier Resektionsränder, die Chance auf Heilung und die postoperative Lebensqualität mit bedacht werden (2) (6) (29). Die Schnittränder des Resekts werden anschließend routinemäßig histopathologisch untersucht (31), wobei die Einteilung dem Royal College of Pathologists entsprechend erfolgt (2): ein Resektionsrand nach Formalinfixation mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 5mm wird als sicher bezeichnet, ein solcher mit 1-3mm Abstand zwischen histologisch nachweisbaren Tumorzellen und Schnittrand als knapp und bei einem Abstand von weniger als 1mm spricht man von einem positiven Schnittrand (2) (32). Bei einer verfehlten R0-Resektion sollte eine gezielte Nachresektion mit histologisch gesicherten tumorfreien Schnitträndern erfolgen, die die lokale Tumorkontrolle und die Prognose des Patienten signifikant verbessern (2). Das Erreichen ebensolcher tumorfreien Ränder oder auch das Vorliegen einer engen Lagebeziehung des Tumors zu den knöchernen Strukturen von Mandibula und Maxilla, können eine Entfernung des Kieferknochens notwendig

machen (2). Dabei sollte nach Möglichkeit die Kontinuität des Unterkiefers durch eine Kastenresektion oder eine Resektion der Innenspange erhalten bleiben, da dies eine im Vergleich zur Segmentresektion, die bei eindeutig erkennbarer Knochenarrosion empfohlen wird, eine signifikant verbesserte Lebensqualität zur Folge hat (2) (7) (27). Wichtiger Bestandteil der chirurgischen Therapie eines oralen Plattenepithelkarzinoms ist auch die Ausräumung von Halslymphknotenmetastasen durch verschiedene Arten der Neck Dissection (ND), worauf im weiteren Verlauf der Dissertation noch genauer eingegangen wird.

#### b) Strahlentherapie

Bei der Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms durch Strahlentherapie kommen energiereiche, ionisierende Strahlen zum Einsatz, die entweder von extern (perkutane Strahlentherapie) auf die Krebszellen einwirken oder von intern, nach Implantation entsprechender radioaktiver Seeds direkt in den Tumor (1) (2). Dabei lassen sich elektromagnetische Strahlen wie Röntgen- oder Gammastrahlen von korpuskulären Strahlen unterscheiden, zu denen Neutronen- und Protonenstrahlen gezählt werden (1). Es ist möglich, kleine Mundhöhlenkarzinome mit alleiniger Strahlentherapie zu behandeln, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate je nach Tumorstadium vergleichbar hoch ist mit der nach alleiniger chirurgischer Therapie (1) (2) (27) (4). Außer mit kurativer Intention kann die Radiatio auch in Kombination mit chirurgischer Tumorbehandlung präoperativ und/oder postoperativ zum Einsatz kommen, auch gekoppelt an eine Chemotherapie, sowie in palliativer Intention zur Linderung tumorbedingter Symptome (1) (2) (27). Besonders Tumoren mit fortgeschrittener T-Kategorie (T3 und T4), mit knappen oder sogar positiven Resektionsrändern, mit Nerv- oder Gefäßinfiltration oder mit Lymphknotenbefall sind mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer

Metastasierung oder eines Rezidivs im weiteren Krankheitsverlauf verbunden und sollten daher durch postoperative Bestrahlung oder eine kombinierte Radiochemotherapie möglichst aggressiv nach der chirurgischen Therapie behandelt werden (2) (6) (27) (33) (34) (35). Dabei wird eine Gesamtdosis von ca. 70 Gray (Gy) in der Regel auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt, wobei diese dann konventionell fraktioniert (1,8 - 2,0 Gy täglich, 5 Tage/Woche) verabreicht werden können oder aber auch akzeleriert (> 10 Gy/Woche) oder hyperfraktioniert (1,1 - 1,2 Gy zweimal täglich), d.h. in häufigeren bzw. höheren Dosen als standardmäßig (2) (27) (6). Obwohl Akzeleration und Hyperfraktionierung eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und 5-Jahres-Überlebensrate gezeigt haben, gehen sie doch auch mit erhöhter akuter Toxizität einher (2) (6) (27) (36). Daher spielt besonders bei der Bestrahlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) eine Rolle, bei der durch Dosisreduktion an den Glandulae parotideae die Häufigkeit und der Schweregrad einer strahleninduzierten Xerostomie signifikant verringert werden konnte (2) (6) (27).

### c) Chemotherapie

Alleinige Chemotherapie kommt lediglich mit palliativer Intention zum Einsatz, da es in dem Zusammenhang bislang keinen Hinweis auf eine Verlängerung der Lebensdauer gibt (2) (6) (27). Bei einer Kombination mit Radiatio werden in der Literatur sowohl bei resektablen als auch bei nicht-resektablen Tumoren eine verbesserte Tumorkontrolle und 5-Jahres-Überlebensrate von jeweils 8% im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie beschrieben (2) (6) (27). Hierbei scheint vor allem Cisplatin eine übergeordnete Rolle zu spielen, doch auch andere Chemotherapeutika wie Carboplatin, 5-Fluorouracil, Paclitaxel, Docetaxel oder Vincristin kommen zum Einsatz (1) (2) (6) (7) (27). Allerdings muss auch bedacht werden, dass sich durch die Kombination von Radio- und

Chemotherapie die akute Strahlentoxizität signifikant erhöht, weshalb eine derartige Therapie nur in Einrichtungen durchgeführt werden sollte, in denen daraus resultierende akute Toxizitäten rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt werden können (2). Auch die Nebenwirkungen der Chemotherapie, die besonders das blutbildende System und die Schleimhäute des gastrointestinalen Systems betreffen, können so ausgeprägt sein, dass ein Therapieabbruch notwendig wird (1).

#### d) Immuntherapie

Eine neuartige Therapieoption stellt die Behandlung fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs mittels Immuntherapie dar, die aktuell nur für die palliative Therapie zugelassen ist (28). Eine Kombination aus Chemotherapie (Carbo-/Cisplatin + 5-Fluorouracil) mit dem monoklonalen Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab (EGFR = epidermal growth factor receptor) entspricht dabei für Patienten mit lokal rezidivierendem, nicht resezierbarem bzw. metastasierendem Tumor bei gutem Allgemeinzustand der medikamentösen Erstlinientherapie (28) (37) (38) (39).

In einer gemeinsamen Stellungnahme von DGHNO, DGMKG und DGHO im März 2020 wurde der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie für die Erstlinientherapie (28) diskutiert. Bei Nivolumab handelt es sich hierbei um einen monoklonalen Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor (PD = programmed cell death) auf T-Zellen bindet und so die Interaktion mit den Liganden PD-L1 (PD-L = programmed cell death ligand) und PD-L2 auf Krebszellen hemmt (39). Nivolumab ist zugelassen für Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich nach Chemotherapie mit Platinderivaten unabhängig vom Expressionsstatus von PD-L1 der Gesamtheit der Zellen im Tumorpräparat (complete positive score - CPS) (28) (39). Pembrolizumab, ebenfalls ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, kommt derzeit nur als Monotherapie

in der Zweitlinientherapie für Patienten mit rezidivierenden, metastasierenden und PD-L1-exprimierenden Tumoren, während oder nach Platin-basierter Chemotherapie zum Einsatz (28) (40) (38). Aufgrund einiger Studiendaten wurde der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab im November 2019 für PD-L1-exprimierende Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs mit einem CPS von mindestens 1% von der EMA (European Medicines Agency) zugelassen (28) (37) (40) (38). Dabei ergab eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu einer Therapie mit Cetuximab plus Chemotherapie eine Verlängerung der Überlebenszeit und eine erhöhte Überlebensrate nach 2-3 Jahren (28) (40) (38).

### 1.1.9 Prognose / prognostische Parameter

Für maligne Tumoren wie das orale Plattenepithelkarzinom mit so unterschiedlichen Aussichten auf Erfolg, ist es sinnvoll eine Prognose als 5-Jahres-Überlebensrate zu ermitteln, die von einigen prognostischen Parametern abhängig ist (1).

Für Tumoren der Stadien T1 und T2, die also früh entdeckt werden und chirurgisch bzw. mit alleiniger Strahlentherapie behandelt werden können, ist die Prognose günstig und es werden in der Literatur 5-Jahres-Überlebensraten von 80-100% angegeben (4) (6) (30) (41). Orale Plattenepithelkarzinome, die allerdings erst in den fortgeschrittenen Stadien T3 oder T4 diagnostiziert werden, haben deutlich schlechtere Chancen auf ein tumorfreies Überleben in den kommenden fünf Jahren - hier liegen die Zahlen nur noch bei ca. 43-62 % (6) (4) (33) (42) (43) (5) (44). Daraus ersichtlich ist eine klare Korrelation zwischen höherem Tumorgrading und schlechterer Prognose (2) (45) (43).

Weiterhin spielen auch Tumorgröße und Invasionstiefe eine signifikante Rolle (2) (7) (46) (30) (44) (42) bei der Prognosestellung, ebenso wie die Tumorinvasion in benachbarte Strukturen, Nerven, Blut- und Lymphgefäß(e) (2) (45). Mit zunehmender Tumorgröße steigt auch das Risiko für das Vorhandensein von Metastasen in den

regionalen Lymphknoten (7) (47), was einen weiteren höchst signifikanten Faktor in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate des betroffenen Patienten ausmacht (43) (2) (30) (33) (42) (5). Dabei verschlechtert sich die Prognose noch zusätzlich mit höherer Anzahl der befallenen Lymphknoten, bei kapselüberschreitendem Wachstum oder dem Vorhandensein von Fernmetastasen (2) (33) (46) (48) (43) (42) (30).

Weiterhin scheint auch die Lokalisation des Tumors einen Einfluss auf die Prognosestellung zu haben (30) (48) (42) (7) (5), wobei Tumoren im Bereich der Zunge, des Mundbodens und des hinteren Anteils des Oropharynx mit einem höheren Risiko für Lymphknotenmetastasierung verbunden sind als vergleichbare Tumorstadien in der Gegend des harten Gaumens oder der anterioren Mundhöhle (2) (7) (30).

Knappe oder sogar positive Resektionsränder beeinflussen das lokale Rezidivverhalten der malignen Geschwulst und gehen damit ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose einher (1) (2) (33) (46) (49).

Ebenfalls in der Literatur erwähnt und diskutiert werden prognostische Faktoren wie das Vorliegen einer HPV-Infektion, die mit einem günstigen Krankheitsverlauf zu korrelieren scheint (2) (10) (13), sowie Proliferationsindizes und molekulare Biomarker, deren Signifikanz bezüglich der prognostischen Vorhersage teilweise noch sehr unklar ist (2) (50) (5). Eine hohe Expression des Proliferationsindex Ki-67 scheint dabei allerdings mit dem Risiko einer schnellen Tumorprogression assoziiert zu sein (2) (45) (50). Zahlreiche weitere mögliche prognostische Parameter werden diskutiert.

Beispielhaft kann dafür das Typ I Transmembran-Glykoprotein Podoplanin genannt werden, das als prognostischer Faktor ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms spielen könnte, wobei die genaue biologische Funktion noch zu erforschen bleibt (50) (51) (52).

### 1.1.10 Nachsorge & Rehabilitation

Die systematische und regelmäßige Tumornachsorge ist ein bedeutender Bestandteil der gesamten Therapie zur Früherkennung von Rezidiven, Metastasen oder Zweitkarzinomen, da Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen prinzipiell ein hohes Risiko dafür haben (1) (2) (33).

Daher werden in der Literatur auch bei Beschwerdefreiheit in den ersten beiden Jahren nach der primären Behandlung je nach Prognosestellung Nachsorgeintervalle von vier bis acht Wochen empfohlen, ab dem dritten Jahr vierteljährliche und danach halbjährliche Kontrollabstände mit entsprechenden bildgebenden Verfahren (1) (33) (53) (54) (55). Dabei ist auch regelmäßig die allgemeine Lebensqualität, die psychosoziale Verfassung, sowie der funktionelle Folgezustand zu kontrollieren und gegebenenfalls sind supportive Maßnahmen zu ergreifen bzw. die Patienten dahingehend adäquat zu beraten (1) (2).

## **1.2 Tumorkomplikationen**

Aber selbst nach zunächst erfolgreicher Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms können im weiteren Verlauf der Nachsorge Tumorkomplikationen auftreten (1): dazu gehören zum einen metachron auftretende Primärtumoren des oberen Aerodigestivtraktes (1) (56) (57) (58); weiterhin zählen dazu Tumorpersistenzen, also das Verbleiben von Tumorzellen am Entstehungsort des Primärtumors trotz entsprechender Therapie und zum anderen das Auftreten eines Rezidivtumors (1). Darunter versteht man das Wiederauftreten des Tumors nach zunächst erfolgreicher individueller Tumortherapie am ursprünglichen Ort des Primärtumors (lokales Rezidiv), entlang des lymphatischen Systems in den ersten nachgeschalteten Lymphknoten des Halses (regionäres Rezidiv) oder beides (lokoregionäres Rezidiv) (1) (47) (59) (60) (61).

### 1.2.1 Zweittumor

Trotz großer Fortschritte in der Therapie von oralen Plattenepithelkarzinomen konnten die Überlebensraten der Patienten langfristig gesehen nur wenig verbessert werden (57) (62) (63) (64). Einer der Hauptgründe für die hohe Todesrate nach zunächst erfolgreicher Tumorkontrolle ist das Auftreten eines Zweittumors mit einer in der Literatur stark variierenden Inzidenz von 10-40% (65) (63), wobei die jährliche Rate neuer Fälle mit 2-5% konstant zu sein scheint (56) (62) (57) (58). Dabei sind vor allem Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung betroffen, bei denen Prognose und Überlebensrate am besten sind (65) (62) (56), und daher steigt auch die Inzidenz für die Entwicklung eines zweiten Tumors mit der Anzahl der tumorfreien Jahre an (56) (64). Die Zweitkarzinome entwickeln sich hierbei am häufigsten in Lunge, Ösophagus und in der Kopf- und Halsregion (2) (65) (56) (57).

Eine Definition des Begriffs „Zweittumor“ wurde bereits 1932 durch die Kriterien von Warren und Gates vorgenommen und etwas erweitert (64) (65) (66) (57) (59):

1. Histologisch bestätigte Malignität des Primär- und des Zweittumors
2. Mindestens 2 cm physiologischer Mukosa zwischen beiden Tumoren oder - bei identischer Lokalisation - ein zeitlicher Abstand von mindesten 3 Jahren
3. Ausschluss, dass ein Tumor eine Metastase des anderen Tumors darstellt

Dabei wird ein Sekundärtumor, der sich innerhalb der ersten sechs Monate nach der Diagnosestellung des Primärtumors entwickelt, als „synchron“ bezeichnet, und einer, die erst später entsteht, als „metachron“ (65) (57) (64).

### 1.2.2 Zweiter Feldtumor

In der Literatur werden verschiedene Entstehungstheorien diskutiert und auch dementsprechend unterschiedliche Begrifflichkeiten zur Differenzierung vorgeschlagen. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei der Begriff der „Feldkanzerisierung“, der bereits

1953 von Slaughter et al. (67) erstmals geprägt wurde im Rahmen ihrer Untersuchungen zum oralen Plattenepithelkarzinom: es wird postuliert, dass die gesamte epitheliale Oberfläche des Aerodigestivtrakts bei chronischem Alkohol- und Tabakabusus ständig karzinogenen Substanzen ausgesetzt ist und somit das Risiko erhöht ist, dass sich innerhalb dieses vorbelasteten Epithels mehrere, voneinander unabhängige (prä-)maligne Läsionen entwickeln (65) (56) (62) (63) (57) (64). Dabei entsteht im ersten Schritt aus einer Stammzelle, die genetische Veränderungen erfahren hat, eine klonale Einheit aus gleichermaßen abgeänderten Tochterzellen, die sich im weiteren Verlauf zu einem präneoplastischen Feld entwickeln, sukzessive expandieren und das normale epitheliale Gewebe ersetzen (57) (62) (63) (58) (59) (68). Die karzinogene Potenz dieses Feldes, das den Primärtumor umgibt, ist direkt proportional zur Anzahl der genetisch veränderten Zellen und die Felder können sich hierbei zu einer Größe von mehr als 7cm im Durchmesser ausdehnen, weshalb Teile dieses präneoplastischen Gewebes nach vollständiger Resektion des Primärtumors unbemerkt zurückbleiben können (57) (59) (62) (63) (58). Karzinome, die sich aus einem ebensolchen Feld entwickeln und somit genetisch verwandt sind mit dem Primärtumor werden als „zweite Feldtumoren“ („second field tumors“) bezeichnet und sind von den gänzlich unabhängig entstehenden Zweittumoren zu unterscheiden (62) (57) (58) (59).

Im Folgenden werden drei in der Literatur diskutierte Theorien vorgestellt zur Erklärung der Entstehung mehrerer genetisch verwandter Tumoren aus einer gemeinsamen, klonalen Vorläuferzelle (58) (57) (63) (62):

1. Ablösung (prä-)maligner Zellen in den Speichel und Eingliederung andernorts
2. Lateralwanderung isolierter (prä-)maligner Zellen in der Submucosa
3. Entwicklung vieler klonal verwandter neoplastischer Cluster innerhalb eines großen zusammenhängenden genetisch veränderten Feldes

### 1.2.3 Lokales Rezidiv

Weiterhin zu unterscheiden ist das lokale Rezidiv, das trotz tumorfreier Resektionsränder mit einer Rate von 10-30% auftritt und die Überlebensrate der betroffenen Patienten drastisch verringert (63) (57) (59) (69) (60) (70) (66) (32) (71).

Das lokale Rezidiv wird durch die beiden folgenden Kriterien klinisch definiert (57) (71) (59):

1. Entwicklung innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung des Primärtumors
2. Entfernung < 2cm vom Primärtumor

Auch hierzu gibt es Entstehungstheorien, die in der Literatur diskutiert werden: einerseits das Zurückbleiben nur sehr weniger Tumorzellen, die bei der histopathologischen Untersuchung der Exzisionsränder übersehen wurden, ein sog. „minimal residual cancer“ (MRC), oder andererseits die Entwicklung eines neuen invasiven Karzinoms durch weitere genetische Veränderung zurückgelassener Felder nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors (59) (57) (58) (63) (32) (71) (68).

Trotz histopathologisch gesichert tumorfreier Resektionsränder konnte die Rate an erneuten lokalen Tumorereignissen nicht gesenkt werden (57) (58) (63) (62) (32), weshalb eine routinemäßig durchgeführte molekulare Analyse in der Literatur postuliert wird, um durch mehr Objektivität und bessere Reproduzierbarkeit den Wert der Risikoeinschätzung für die Entstehung eines lokalen Rezidivs zu steigern und somit bessere Ergebnisse zu erzielen (57) (58) (62) (32) (68).

## **1.3 Lymphknotenmetastasierung und das regionäre Rezidiv**

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit dem Auftreten des regionären Rezidivtumors in den Lymphknoten, isoliert oder in Kombination mit einem lokalen Rezidiv, das differenziert von den zuvor beschriebenen Rezidivarten betrachtet werden muss. Daher soll im folgenden Kapitel für ein besseres Verständnis genauer auf die Anatomie und Funktion des lymphatischen Systems, insbesondere in der Kopf- und Halsregion, und die therapeutischen Möglichkeiten der Neck Dissection eingegangen werden.

### **1.3.1 Grundlagen des lymphatischen Systems**

Das lymphatische System - bestehend aus Thymus, Lymphknoten, Milz, Tonsillen und Mucosa-assoziiertem lymphatischen Gewebe - nimmt eine zentrale Rolle im Immunsystem des Organismus ein bei der Abwehr von Krankheitserregern und Fremdzellen einschließlich Tumorzellen (72) (73).

Die Aufgabe der Lymphknoten besteht allgemein in Filterfunktion und Immunreaktion und dabei werden Lymphknoten, die die erste Filterstation eines Organs bilden, als regionär bezeichnet (72). In der Literatur findet sich keine Angabe zur genauen Anzahl im gesamten Körper, es scheinen aber zwischen 300 und 700 Lymphknoten zu sein (72), von denen sich ca. 300 im Kopf- und Halsbereich befinden (74).

### **1.3.2 Anatomie und Einteilung im Kopf-Hals-Bereich**

Im Bereich von Kopf und Hals finden sich in großer Zahl Gruppen von regionären Lymphknoten, zu denen neben anderen die Folgenden gehören:

Nodi lymphoidei (=Lnn.) occitales mit Zufluss von Hinterhaupt und Nacken, Lnn. mastoidei mit Zufluss aus Ohr und Skalp, Lnn. parotidei mit Zufluss aus Parotis, lateralem Augenwinkel, äußerem Gehörgang und Nase, Lnn. submandibulares mit

Zufluss aus Mittelgesicht, Zähnen, Gingiva, Zunge und Mundboden samt zugehöriger Drüsen, Lnn. submentales mit Zufluss aus Unterlippe, Zungenspitze und Kinn, Lnn. retropharyngeales und prelaryngeales mit Zufluss aus hinterer Nasenhöhle, Pharynx und Larynx und Lnn. cervicales superficiales (laterales) mit Zuflüssen aus retroaurikulären und okzipitalen Regionen (72) (75) (74) (76) (77) (1).

Die genannten regionären Lymphknoten drainieren alle in die drei Ketten der Lnn. cervicales profundi (72) (75):

1. Nodi jugulares interni entlang der V. (Vena) jugularis interna
2. Nodi accessorii entlang des N. (Nervus) accessorius
3. Nodi supraclavicularis in der Fossa supraclavicularis

Das Lymphbahnsystem des Halses wird dabei in 6 Ebenen (Levels) mit 6 Untergruppen (Sublevels) nach Robbins eingeteilt (1) (2) (78) (79) (75) (80) (81):

Level	Bezeichnung	Anatomische Begrenzung
I	IA submentale LK IB submandibuläre LK	zwischen vorderem Digastricusbauch und Os hyoideum zwischen vorderem und hinterem Bauch des M. digastricus und Körper der Mandibula
II	IIA kraniojuguläre LK IIB kraniojuguläre LK	um oberes Drittel der V. jugularis interna (IIA ventral, IIB dorsal) und N. accessorius herum, zwischen Schädelbasis (kranial), Hyoid (kaudal), M. sternohyoideus (ventral), M. sternocleidomastoideus (dorsal)
III	mediojuguläre LK	um mittleres Drittel der V. jugularis interna herum, zwischen Hyoid (kranial), M. omohyoideus (kaudal), M. sternohyoideus (ventral), M. sternocleidomastoideus (dorsal)
IV	kaudojuguläre LK	um unteres Drittel der V. jugularis interna, zwischen M. omohyoideus (kranial), Clavicula (kaudal), M. sternohyoideus (ventral), M. sternocleidomastoideus (dorsal)
V	VA dorsale zervikale LK VB dorsale zervikale LK	entlang des N. accessorius und der A. cervicalis transversalis, zwischen Clavicula (kaudal), M. sternocleidomastoideus (ventral), M. trapezius (dorsal), oberhalb (VA) und unterhalb (VB) des M. omohyoideus
VI	LK vorderes Kompartiment	zwischen Os hyoideum (kranial), suprasternalem Knoten (kaudal) und den Carotisfaszien lateral

Tabelle 2: Einteilung der Lymphknotenlevel des Halses nach Robbins

### 1.3.3 Pathogenese der Halslymphknotenmetastasierung

Die lymphogene Metastasierung von oralen Plattenepithelkarzinomen entlang der zuvor genannten lymphatischen Strukturen des Halses ist ein wichtiger Mechanismus der Tumorausbreitung im Körper und nimmt damit eine herausragende Rolle bezüglich der prognostischen Signifikanz ein (82) (83) (84). In der Literatur wird berichtet, dass alle Erkrankungen mit auf Metastasierung positiv getesteten Lymphknoten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 50% zur Folge haben (60) (85) (86) (87) und dass mindestens ein Drittel aller Patienten mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich bereits bei der Erstvorstellung Lymphknotenmetastasen aufweist (87) (88).

Der Mechanismus der Lymphknotenmetastasierung erfolgt etappenweise und kann folgendermaßen beschrieben werden (83) (77) (89) (90) (91) (92):

1. Prämetastatische Invasion: Penetration der Tumorzellen durch Lücken zwischen den epithelialen Zellen der Basallamina der lymphatischen Kapillaren
2. Annäherung: enger Kontakt zwischen Tumorzelle und lymphatischem Endothelium
3. Penetration: Überwindung der endothelialen Barriere
4. Translokation: Treiben der Tumorzellen mit dem Lymphstrom in den nächsten regionären Lymphknoten
5. Intranodale Niederlassung: Anwachsen im subkapsulären Sinus mit Proliferation
6. Wachstum und Destruktion des Lymphknotens
7. Metastasierung zu weiteren Lymphknoten

Generell ist nur sehr wenig über die pathophysiologischen Mechanismen der genannten Stadien der lymphatischen Metastasierung bekannt und besonders die frühen Phasen scheinen beim Menschen sehr schwierig zu identifizieren und damit zu erforschen zu sein (83) (91). Ganz generell weisen Tumoren, deren Zellen frühzeitig die Potenz zur

epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) zeigen, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Metastasierung auf.

Allerdings werden in der Literatur bestimmte Metastasierungsmuster entlang des entsprechenden Lymphabstromgebiets abhängig von der Lokalisation des oralen Plattenepithelkarzinoms beschrieben, wobei die Lymphknoten der Level I, II und III am häufigsten betroffen zu sein scheinen (79) (87) (93):

Dabei drainieren Tumoren der anterioren Mundhöhle bevorzugt in das Level I, wohingegen Tumoren aus den dorsalen Bereichen frühzeitig in die Lymphknoten des Levels II metastasieren können (77) (94). Plattenepithelkarzinome der Zunge, die ca. 25-40% der Mundhöhlenkarzinome ausmachen, bilden aber eine Ausnahme und streuen in die Level III und IV, mitunter auch ohne Beteiligung der Level I oder II (79) (95) (77) (94). Bei Tumoren im Bereich der anterioren Mundhöhle können auch linguale Lymphknoten betroffen sein, deren genaue Beteiligung noch nicht ausreichend bekannt ist, die aber bei Verdacht auf metastatischen Befall ebenfalls dissektiert werden sollten, um einem Rezidiv vorzubeugen (77).

Im Allgemeinen folgt die Metastasierungsrichtung dem physiologischen Lymphabfluss (74) (94). Dieser kann aber aufgrund von Entzündungsgeschehen, Radiatio, Vernarbung des Gewebes durch vorherige chirurgische Eingriffe oder durch das Karzinom selbst verändert sein und so zu einer Metastasierung in für die Tumorlokalisierung untypische Regionen führen (74).

### 1.3.4 Symptome und Diagnostik

Metastasen in den Lymphknoten der Halsregion können sich klinisch bei Palpation als schmerzlose Vergrößerungen darstellen, die sowohl ein- als auch beidseitig anzutreffen sind (2) (76) (87) (96). Allerdings werden in der Literatur für die Inzidenz okkulter Lymphknotenmetastasen Zahlen in Höhe von 30-40% für die Kategorien T1 und T2 angegeben, die eine weiterführende bildgebende Diagnostik unerlässlich machen (77) (96) (2).

Hierzu zählen - wie unter dem Punkt 1.5.2 bereits ausführlich beschrieben - CT, MRT, FDG-PET/CT, Ultraschalldiagnostik bzw. Sonographie, ultraschallgestützte Feinnadelbiopsie und Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.

### 1.3.5 Neck Dissection

Therapeutisch wird eine Lymphadenektomie durchgeführt mit chirurgischer Entfernung des lokalen Lymphabflusgsgebietes entsprechend der Tumorlokalisierung, die im Bereich des Halses auch Neck Dissection genannt wird (1).

Diese Methode der kurativen Therapie von Lymphknotenmetastasen wurde erstmals 1906 von George Crile (97) beschrieben und durchgeführt und seitdem war die radikale Neck Dissection (=RND) als Standardprozedur für Jahrzehnte etabliert (77) (98) (87) (30) (76) (85) (99). Etwa ab Mitte des 19. Jahrhunderts wurden zahlreiche konservative Modifikationen zum Erhalt von Funktion und Ästhetik entwickelt, weshalb Klassifikationen für die Neck Dissection unter Berücksichtigung von Anatomie und Grundlagen der Operationstechnik erarbeitet wurden (85) (76) (99).

Um Verwirrung und Missverständnisse zu vermeiden und die interdisziplinäre Kommunikation zu vereinfachen, entwickelten die „American Head and Neck Society“ und die „American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery“ gemeinsam 1991 ein standardisiertes Klassifikationssystem für die Therapieform der Neck

Dissection, das 2001 noch kleinere Änderungen erfuhr (99) (79) (78).

Demnach versteht man unter einer radikalen Neck Dissection die ipsilaterale Lymphknotenausräumung der Level I-V mit zusätzlicher Entfernung folgender nicht-lymphatischer Strukturen: Musculus sternocleidomastoideus, Musculus omohyoideus, Vena jugularis interna, gesamtes Binde- und Fettgewebe der Halsgefäßscheide, Nervus accessorius und Ansa cervicalis (1) (79) (76) (85) (77) (99).

Werden die Lymphknoten der Level I-V entfernt und eine oder mehrere nicht-lymphatische Strukturen erhalten, spricht man von einer modifiziert radikalen Neck Dissection, hingegen bei zusätzlicher Resektion von Lymphknotengruppen und/oder nicht-lymphatischen Gewebes von einer erweiterten Neck Dissection (99) (79) (85) (78).

Bei einer selektiven Neck Dissection (= SND) wird mindestens ein Level nicht ausgeräumt, das hingegen bei einer radikalen Neck Dissection routinemäßig entfernt wird (79) (78) (99). Die frühere Fassung des Klassifikationssystems von 1991 benannte die folgenden Subtypen einer SND: supraomohyoidal, lateral, posterolateral und anterior - in der aktuellen Fassung von 2001 werden allerdings zur Vereinfachung und Präzisierung hinter dem Begriff „SND“ in Klammern nur noch die entsprechenden, ausgeräumten (Sub-)Level angeführt (79) (78).

Klassifikation 1991	Klassifikation 2001
1. Radikale Neck Dissection	1. Radikale Neck Dissection
2. Modifiziert radikale Neck Dissection	2. Modifiziert radikale Neck Dissection
3. Selektive Neck Dissection (a) supraomohyoidal (b) lateral (c) posterolateral (d) anterior	3. Selektive Neck Dissection: Bezeichnung mit „SND“ und dahinter in Klammern gesetzt die (Sub-)Level, die entfernt wurden
4. Erweiterte Neck Dissection	4. Erweiterte Neck Dissection

Tabelle 3: Klassifikation der Neck Dissection (79)

Die lymphogene Metastasierung, ausgehend von den verschiedenen Tumorlokalisationen in der Mundhöhle, erfolgt zu dafür spezifischen Wächterlymphknoten entsprechend der Anatomie des lymphatischen Drainagesystems (77). Diese Metastasierungsmuster entlang der zervikalen Lymphknoten wurden erstmals 1972 von Lindberg im Detail untersucht (100) (77).

Grundsätzlich wird bei Vorliegen eines oralen Plattenepithelkarzinoms - unabhängig von der T-Kategorie des Tumors - die routinemäßige Ausräumung der Halslevel I-III empfohlen, auch wenn klinischer Befund und Bildgebung negativ sind, da hier das Vorkommen von okkulten Lymphknotenmetastasen am häufigsten beobachtet werden kann (101) (102) (98) (103). Werden in der Schnellschnittdiagnostik positive Lymphknoten entdeckt, sollte eine zusätzliche Lymphadenektomie der Level IV und V mit adjuvanter Radiatio erfolgen (104) (105).

Sobald die Tumorlokalisierung eine Beteiligung der Zunge mit einschließt, sind häufig die Level IV und IIB von Lymphknotenmetastasen betroffen, sodass diese Level bei einer Ausräumung inkludiert werden sollten (106) (102) (107) (108).

Das Risiko einer kontra- oder bilateralen Metastasierung ist vor allem bei Tumoren nahe der Mittellinie und im Bereich des Mundbodens erhöht und auch eine höhere T-Kategorie und der Befall mehrerer ipsilateraler Lymphknoten stellen wichtige prognostische Parameter dar - in diesen Fällen wird eine Ausräumung der Level I-III auf beiden Seiten empfohlen (109) (110).

### **1.3.6 Regionäres Rezidiv und Therapie**

Das Auftreten eines regionären Rezidivs nach tumorfreiem Intervall eines oralen Plattenepithelkarzinoms in den nachgeschalteten Lymphknoten des Kopf-Hals-Bereichs geht mit einer sehr schlechten Prognose einher und eine vollständige Heilung der Krebserkrankung ist zu diesem Zeitpunkt und bei dieser Diagnosestellung quasi unmöglich, wie in den vorherigen Kapiteln der Doktorarbeit gezeigt werden konnte (60) (111) (112) (113). Hierbei wirken sich vor allem positive Resektionsränder nach chirurgischer Primärtherapie, kapselüberschreitende Tumorausbreitung in den Lymphknoten und eine größere Anzahl betroffener Lymphknoten nach primärer Neck Dissection negativ aus (33) (114) (115) (46).

Die Therapieoptionen bei einer solchen Diagnosestellung entsprechen dabei den bereits genannten unter dem Punkt 1.8 Therapie.

### **1.4 Fragestellung / Zielsetzung**

Trotz Weiterentwicklung von chirurgischen Vorgehensweisen, Bestrahlung und Chemotherapien konnten die Überlebensraten von an oralen Plattenepithelkarzinomen erkrankten Patienten in den letzten Jahrzehnten kaum verbessert werden (116).

Dabei bedingen vor allem großflächige Tumoren, regionale Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und das Auftreten von Fernmetastasen und Rezidiven einen sehr ungünstigen Krankheitsverlauf (117) (118) (119).

Erschwerend hinzu kommt, dass Pathophysiologie, genaue Lokalisation und Entstehungsmuster des regionären Rezidivs in den Halslymphknoten zum jetzigen Zeitpunkt nur begrenzt bekannt sind, obwohl diese Faktoren eine signifikante Rolle für die Prognose spielen (116) (120) (114).

Weiterhin unterscheiden nur wenige Studien in der Literatur zwischen den verschiedenen Formen des Rezidivs (lokal, regionär und lokoregionär) und besonders die Differenzierung zwischen echten lokalen Rezidiven und Zweitkarzinomen stellt sich schwierig dar (116) (119) (121) (95) (66).

Zweck der vorliegenden Studie war es, das regionäre Rezidiv des oralen Plattenepithelkarzinoms in den Halslymphknoten zu analysieren und mögliche klinische und pathologische Risikofaktoren zu identifizieren.

Die folgenden spezifischen Ziele wurden gesetzt (122):

1. Auswahl eines geeigneten Patientenkollektivs
2. Beschreibung und Untersuchung des Primärtumors in dem Patientenstamm
3. Ermittlung von Häufigkeit und anatomischer Lage des Rezidivs im Allgemeinen
4. Analyse der Pathologie des regionären Rezidivs im Detail
5. Identifikation möglicher klinischer oder pathologischer Parameter in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs in den Halslymphknoten

Folgende Null-Hypothese wurde formuliert (122):

Das orale Plattenepithelkarzinom besitzt keine klinischen oder pathologischen Charakteristiken, die in Zusammenhang mit dem Auftreten eines regionären Rezidivs stehen.

## **2. Material und Methode**

### **2.1 Studiendesign und Auswahlkriterien der Patienten**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde zur Beantwortung der zuvor formulierten Fragestellung eine mono-institutionale, retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Hierbei wurden Patienten, die in dem Zeitraum von Januar 2010 bis März 2015 an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit einem primären, oralen Plattenepitheltumor vorstellig wurden, bei Zutreffen bestimmter Kriterien ausgewählt. (122)

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt (122):

1. Patientenalter von mindestens 18 Jahren
2. Chirurgische Tumorresektion und Neck Dissection von entsprechendem Ausmaß gemäß dem Behandlungsprotokoll (6)
3. Teilnahme an klinischen und röntgenologischen Nachuntersuchungen (53)
4. Zeitraum der Nachuntersuchung von mindestens 3 Jahren (116) (66)

Folgende Kriterien führten zum Studienausschluss (122):

1. Verdacht auf oder Diagnose von Feldkanzerisierung oder Fernmetastasierung bei Erstvorstellung
2. Früheres orales Plattenepithelkarzinom
3. Frühere Behandlung (Bestrahlung oder Chemotherapie) einer onkologischen Erkrankung anderen Ursprungs
4. Unvollständige Daten der klinischen Nachuntersuchungen

Die untersuchte Kohorte wurde bereits in Vorstudien hinsichtlich unterschiedlicher tumorbiologischer Charakteristika untersucht und zum Zweck dieser Studie erweitert und modifiziert (3) (123) (124) (122).

Besonders die Studie „What Factors Are Associated With Regional Recurrence After Operative Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma?“ von Troeltzsch et al. (122), an deren Entstehen ich mitgearbeitet habe, dient als Grundlage für die hier vorliegende Dissertation. Sie zeigt somit auch in großem Umfang Überschneidungen in Material und Methodik, sowie im Ergebnisteil, was entsprechend kenntlich gemacht wurde. Im Folgenden erfolgt eine Auflistung der an dem Paper beteiligten Autoren und ihres entsprechenden Beitrags an der Studie: (122)

Dr. Dr. Matthias Tröltzsch und PD Dr. Dr. Sven Otto verfassten das Manuskript, Dr. Dr. Matthias Tröltzsch, Dr. Selgai Haidari, Dr. Dr. Florian Probst und ich überprüften alle Patienten, die für die Studie in Betracht gezogen wurden, Dr. Dr. Matthias Tröltzsch und Dr. Dr. Markus Tröltzsch führten die statistischen Analysen durch und das Studienprotokoll wurde von PD Dr. Dr. Sven Otto, Prof. Dr. Dr. Michael Ehrenfeld und Dr. Dr. Matthias Tröltzsch entworfen. (122)

Die Rechte und die Zustimmung des Publishers zur Verwendung der Tabellen aus dem Paper liegen vor.

Das Studienprotokoll wurde unter Berücksichtigung der akzeptierten qualitativen und ethischen Anforderungen erstellt und erhielt ein positives Ethikvotum von der Ethikkommission der LMU München (Nr. 18 - 129) (125) (126).

## **2.2 Behandlungsprotokoll und Nachuntersuchungen**

Der Behandlungsplan eines jeden Patienten bestand gemäß der Empfehlung der deutschen Leitlinie (6) aus chirurgischer Resektion des oralen Plattenepithelkarzinoms unter Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstandes, Lymphadenektomie des Halses und ggf. adjuvanter Behandlung (Radiatio und/oder Chemotherapie). (122)

Bei Vorhandensein histologisch bestätigter Lymphknotenmetastasen, kapselüberschreitender Ausbreitung in den zervikalen Lymphknoten oder ausgeprägter

lokaler Tumorbelastung wurde eine postoperative Bestrahlung oder Radiochemotherapie angeraten. (122)

In den meisten Fällen wurde eine selektive Lymphknotenausräumung (Level I-III) (79) nur einer Seite durchgeführt, eine beidseitige Ausräumung der Level I bis III erfolgte bei einer Tumorlokalisierung nahe der Mittellinie, bei Beteiligung der Zunge oder bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen in der kontralateralen Halsseite (127). Eine modifizierte radikale Neck Dissection (MRND) mit Einschluss der Level IV und V wurde nur bei entsprechendem Verdacht auf Metastasierung durchgeführt (6).

Nach Beendigung der primären Tumortherapie wurden die Patienten in einem Intervall von drei Monaten klinisch und alle sechs Monate röntgenologisch mithilfe eines CTs in der Kopf-Hals-Region mit Kontrastmittelgabe nachuntersucht. (122)

Nach Ablauf der ersten zwei postoperativen Jahre fanden die klinischen Untersuchungen noch halbjährlich, die radiologischen lediglich jährlich statt. Bei Verdacht auf Vorliegen eines lokalen, lokoregionären oder regionären Rezidivs erfolgten umgehend entsprechende Diagnostiken - CT, PET-CT, Ultraschall, MRT - zur Stadienbestimmung (53).

Wenn innerhalb von 5 Jahren nach primärer Tumortherapie kein Rezidiv auftrat, wurden die Nachuntersuchungen beendet (122).

## **2.3 Datenerhebung**

Die vorliegenden Studienvariablen entstammen alle den verwendeten Patientenakten.

Hierbei wurden Arztbriefe, Operationsberichte, röntgenologische, nuklearmedizinische und pathohistologische Untersuchungsberichte ausgewertet und tabelliert.

Folgende Daten wurden erhoben (122):

1. demographische Daten: Alter; Geschlecht; Daten der ersten Operation und der Nachuntersuchungen
2. klinische und histologische Daten der primären Tumortherapie: anatomische Lokalisation; histopathologische Stadieneinteilung gemäß der 8. Ausgabe des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (26); Gesamtzahl der resezierten Lymphknoten; Anzahl aller positiven Lymphknoten; genaue anatomische Lage der betroffenen Halslymphknoten entsprechend der Einteilung nach Robbins (79); Lymphknotenverhältnis (lymph node ratio = LNR) (120) (128); Chancenverhältnis positiver Lymphknoten (log odds = LODDS) (129) (130); histologischer Differenzierungsgrad; Befall von Lymph- und Blutgefäßen beim Primärtumor
3. Recalldaten: Gesamtdauer der Nachuntersuchungen; Zeitraum zwischen Erstdiagnosestellung eines oralen Plattenepithelkarzinoms und Auftreten eines regionären Rezidivs, falls vorhanden
4. Klinische und histologische Angaben zum Rezidiv: genaue Rezidivart; Lokalisation und Ausmaß; anatomische Lokalisation des regionären Rezidivs, falls vorhanden

## **2.4 Studienvariablen**

Bei der hier durchgeführten Kohortenstudie wurde das Vorliegen positiver zervikaler Lymphknotenmetastasen bei Primärdiagnosestellung („pN+“) als Prädiktorvariable ausgewählt (122).

Das Auftreten eines regionären Rezidivtumors („Regionäres Rezidiv“) diente als primäre Outcome-Variable (122).

Die Variablen „Alter“, „Gesamtzahl resezierter Lymphknoten“, „Anzahl positiver Lymphknoten“, „LNR“ und „LODDS“ wurden an der Intervallskala angeordnet, alle anderen Variablen an der Ordinalskala (122).

<b>Erhobene Parameter</b>	<b>Skalenniveau</b>	<b>Variable</b>
pN+ bei Primärdiagnosestellung	Ordinalskala	Prädiktorvariable
Auftreten eines regionären Rezidivs	Ordinalskala	Primäre Outcome-Variable
Alter	Intervallskala	Sekundäre Outcome-Variable
Gesamtzahl resezierter LK	Intervallskala	Sekundäre Outcome-Variable
Anzahl positiver LK	Intervallskala	Sekundäre Outcome-Variable
LNR	Intervallskala	Sekundäre Outcome-Variable
LODDS	Intervallskala	Sekundäre Outcome-Variable

Tabelle 4: Übersicht der erhobenen Parameter und Variablen

## **2.5 LNR und LODDS**

Die Variablen LNR und LODDS wurden als sensitive prognostische Indikatoren angenommen, die in ihrer Aussagekraft den Variablen pN, Gesamtzahl der resezierten Lymphknoten (total number of harvested lymph nodes = TNLN) und Anzahl aller positiver Lymphknoten (total number of positive lymph nodes = NPLN) verschiedener Tumoren überlegen sind (129) (130) (131). Die Datenlage in der Literatur zur Einschätzung der Wertigkeit dieser Variablen in Bezug auf orale Plattenepithelkarzinome ist allerdings sehr dünn (131).

In der vorliegenden Studie wurden LNR und LODDS beide als kontinuierliche Variablen betrachtet und wie folgt definiert (132) (122):

$$\text{LNR} = \frac{NPLN}{TNLN} \quad (120) \quad (128) \quad (131)$$

$$\text{LODDS} = \log \frac{NPLN + 0,5}{TNLN - NPLN + 0,5} \quad (129) \quad (130)$$

## **2.6 Statistische Analyse**

Alle erhobenen Daten wurden statistisch analysiert unter Zuhilfenahme des statistischen Softwareanalyseprogramms SPSS für Windows, Release 23.0, IBM, USA. Dabei wurden inferentielle und deskriptive Statistiken berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der folgenden Tests (122):

T-Test, „Analysis of variance“ (ANOVA), Mann-Whitney U Test and Chi-Square Test. Außerdem wurden entsprechend ihrer Indikation Cramer-V und Phi Koeffizienten berechnet. Das Signifikanzlevel wurde bei  $p = 0,05$  festgelegt. Eine Typ I Fehlerkorrektur nach Bonferroni wurde nicht durchgeführt (133). Für die a-priori Poweranalyse (statistical power 0.8) wurde das validierte Software-Programm G-Power 3.1 benutzt unter der Verwendung verschiedener Effektgrößen und variabler Freiheitsgrade (small effect size: 133, medium effect size: 48, strong effect size: 19) (134) (122).

### 3. Ergebnisteil

#### 3.1 Allgemeine Beschreibung des Studienkollektivs

##### 3.1.1 Patientendaten

Die zuvor definierten Einschlusskriterien der vorliegenden Kohortenstudie wurden von insgesamt 171 Patienten erfüllt. Dabei handelte es sich um 70 Frauen und 101 Männer, deren Altersdurchschnitt bei 62,4 Jahren lag. (122)

Patientendaten	Details	n (%)
<b>Patienten gesamt</b>		171 (100)
<b>Geschlecht</b>	weiblich männlich	70 (41) 101 (59)
<b>Alter</b>	Durchschnitt	62,4 +/-14

Tabelle 5: Grunddaten des Patientenkollektivs (122)

##### 3.1.2 anatomische Tumorlokalisation

Der Großteil der untersuchten oralen Plattenepithelkarzinome befand sich im Bereich des Mundbodens, der Zunge und des Alveolarfortsatzes im Unterkiefer (122).

Tumorlokalisationen	Details	n (%)
<b>Maxilla</b>	harter/weicher Gaumen, Alveolarfortsatz	44 (26)
<b>Mundboden</b>	—	49 (28)
<b>Zunge</b>	—	40 (23)
<b>Mandibula</b>	Alveolarfortsatz	20 (12)
<b>Mundschleimhaut</b>	bukkal	18 (11)

Tabelle 6: Daten zur Tumorlokalisation (122)

### 3.1.3 pTNM-Verteilung

Der Großteil des Patientenkollektivs wurde mit kleineren Tumoren vorstellig (pT1 und pT2), allerdings ein Viertel auch mit sehr großen (pT4). Fast die Hälfte aller Patienten war dabei bereits von Lymphknotenmetastasen betroffen. (122)

pTNM	Details	n (%)
<b>pT-Status</b>	pT1 pT2 pT3 pT4	62 (36,3) 43 (25,1) 26 (15,2) 40 (23,4)
<b>pN-Status</b>	pN0 pN+	86 (51) 85 (49)
<b>M-Status</b>	—	0 (0)

Tabelle 7: Tumordaten (pTNM-Klassifikation) (122)

### 3.1.4 durchgeführte Varianten der Neck Dissection (ND)

Bei 101 der Patienten wurden unilaterale Lymphknotenausräumungen durchgeführt und bei 70 Patienten bilaterale. Dabei handelte es sich bei 21 Patienten um eine modifizierte, radikale Neck Dissection (MRND). (122)

Arten der ND	Details	n (%)
<b>ND allgemein</b>	unilateral bilateral	101 (59) 70 (41)
<b>MRND</b>		21 (12)

Tabelle 8: durchgeführte Arten der Neck Dissection (122)

### 3.1.5 Anzahl und Lokalisation positiver Lymphknoten (LK) bei Erstdiagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms (oPEC)

Etwa bei 50% des Patientenkollektivs (85 Patienten) wurden nach der primären chirurgischen Therapie positive Halslymphknoten entdeckt. Durchschnittlich konnten bei der Durchführung einer Neck Dissection 22,5 (+13,6) Lymphknoten entnommen

werden, von denen sich 1,4 (+-2) als Metastase eines oralen Plattenepithelkarzinoms darstellten. (122)

<b>positive LK je Halslevel bei Erstdiagnose</b>	<b>n (%) von insgesamt 85</b>
Level I	30 (35)
Level II	16 (19)
Level III	6 (7)
Level IV	6 (7)
Level V	1 (1)
mehrere Level	22 (26)
kontralaterale Seite	4 (5)

Tabelle 9: Topographie positiver LK bei Erstdiagnose eines oPEC (122)

### 3.1.6 weitere histopathologische Studienvariablen

Die meisten Patienten dieses Studienkollektivs wiesen weder einen Befall der Lymphgefäße (133 Patienten, 77,8%) noch der Blutgefäße (147 Patienten, 86%) auf. Eine extrakapsuläre Tumorausbreitung der Lymphknotenmetastasen wurde lediglich bei 9 Patienten (5%) diagnostiziert. (122)

<b>Variablen</b>	<b>Details</b>	<b>n (%)</b>
<b>Histologisches Grading</b>	G1 G2 G3	25 (14,6) 90 (52,6) 56 (32,8)
<b>Invasion in Lymphgefäß</b>	negativ positiv	133 (77,8) 28 (22,2)
<b>Invasion in Blutgefäß</b>	negativ positiv	147 (86) 24 (14)
<b>extrakapsuläres Wachstum</b>		9 (5)

Tabelle 10: weitere histopathologische Parameter (122)

### 3.1.7 Auftreten eines Rezidivs

Ein Wiederauftreten eines oralen Plattenepithelkarzinoms konnte bei 37 Patienten (21,6%) festgestellt werden. Das durchschnittliche Nachsorgeintervall betrug dabei 17,6

(+- 4,6) Monate. Eine Rückkehr der Erkrankung in den Halslymphknoten betraf 18 Patienten (10,5%) und nur 3 Patienten (1,8%) wiesen Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Rezidivs auf. Zum Zeitpunkt der Nachsorge drei Jahre später waren 11 Patienten (6,4%) gestorben, 7 davon aufgrund der Krebserkrankung, 4 aus anderen Gründen. (122)

Rezidiv	n (%)
<b>kein Rezidiv</b>	134 (78,4)
<b>lokal</b>	19 (11,1)
<b>lokal und regionär</b>	15 (8,8)
<b>regionär</b>	3 (1,8)

Tabelle 11: Daten zum Auftreten eines Rezidivs (122)

### 3.1.8 Anzahl und Lokalisation positiver LK bei Diagnose eines Rezidivs

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines wiedergekehrten oralen Plattenepithelkarzinoms wiesen insgesamt 18 Patienten (10,5%) befallene Halslymphknoten auf. Bei den meisten Patienten war dabei das Level V betroffen (7, 38,9%). (122)

positive LK je Halslevel bei Diagnose Rezidiv	n (%) von insgesamt 18
Level I	1 (5,6)
Level II	2 (11,1)
Level III	2 (11,1)
Level IV	4 (22,2)
Level V	7 (38,9)
mehrere Level	2 (11,1)
Kontralaterale Seite	0 (0)

Tabelle 12: Topographie positiver LK bei Diagnose Rezidiv eines oPEC (122)

## **3.2 Ergebnisse in Abhängigkeit von der primären**

### **Prädiktorvariablen „pN+“**

Wie bereits erwähnt wurde das Vorliegen positiver zervikaler Lymphknotenmetastasen bei Primärdiagnosestellung eines oralen Plattenepithelkarzinoms („pN+“) als Prädiktorvariable festgelegt. Diese war signifikant assoziiert ( $p = 0,001$ , chi-square Test) mit größeren Tumorausdehnungen (pT), einer schlechten histologischen Differenzierung (G-Status) und einer vorliegenden Invasion des Primärtumors in Lymph- oder Blutgefäße (L-/V-Status). Rezidive eines oralen Plattenepithelkarzinoms (lokal, regionär, lokoregionär) wurden bei insgesamt 37 Patienten diagnostiziert, darunter 17 Patienten mit pN0 Klassifizierung nach der chirurgischen Therapie des Primärtumors und 20 Patienten mit pN+-Status. Dabei konnten 6 Fälle (7%) mit regionärem Rezidiv in die Gruppe pN0 eingeordnet werden und 12 Patienten (14%) in die Gruppe pN+. Die genannten Ergebnisse waren allerdings nicht statistisch signifikant (s. Tabelle 13), daher konnte eine Korrelation zwischen dem Lymphknotenstatus des Primärtumors und dem Auftreten eines regionären Rezidivs nicht bestätigt werden.

(122)

Outcome Variablen	Details Outcome Variablen	keine LKM bei Primärdiagnose (pN0, n=86)	LKM bei Primärdiagnose (pN+, n=85)	p-Wert
<b>pT</b>	pT1	39 (45%)	23 (27%)	p=0,001 ( $\chi^2$ Test)
	pT2	25 (29%)	18 (21%)	
	pT3	4 (5%)	22 (26%)	
	pT4	18 (21%)	22 (26%)	
<b>anatomische Lage OSCC</b>	Maxilla (harter/weicher Gaumen, Alveolarfortsatz)	17 (20%)	27 (32%)	p=0,07 ( $\chi^2$ Test)
	Mundboden	22 (26%)	27 (32%)	
	Zunge	23 (27%)	17 (20%)	
	Alveolarfortsatz der Mandibula	15 (17%)	5 (6%)	
<b>histologisches Grading</b>	bukkale Mukosa	9 (10%)	9 (10%)	p=0,001 ( $\chi^2$ Test)
	G1	16 (19%)	9 (10%)	
	G2	54 (62%)	36 (43%)	
	G3	16 (19%)	40 (47%)	
<b>Befall Lymph-gefäße</b>	negativ	78 (92%)	55 (65%)	p=0,001 ( $\chi^2$ Test)
	positiv	8 (8%)	30 (35%)	
<b>Befall Blut-gefäße</b>	negativ	79 (92%)	68 (80%)	p=0,001 ( $\chi^2$ Test)
	positiv	7 (8%)	17 (20%)	
<b>Rezidiv</b>	negativ	69 (80%)	65 (77%)	p=0,476 ( $\chi^2$ Test)
	lokal	11 (13%)	8 (9%)	
	lokal und regionär	5 (6%)	10 (11%)	
	regionär	1 (1%)	2 (3%)	
<b>Hals-LK-Status bei Rezidiv</b>	keine positiven Hals-LK	11 (13%)	8 (9%)	p=0,134 ( $\chi^2$ Test)
	positive Hals-LK	6 (7%)	12 (14%)	

Tabelle 13: Tabelle ausgewählter Outcome-Variablen in Abhängigkeit der Prädiktorvariablen pN (122)

In Bezug auf die gesamte Patientenkohorte nach Primärtherapie betrug der durchschnittliche Wert der Variablen LNR 0,074 (+- 0,011). Weiterhin lag der Wert des Lymphknotenverhältnisses bei Patienten, die nicht vom Auftreten eines Rezidivs betroffen waren, im Schnitt bei 0,054 (+- 0,095) und war signifikant erhöht auf 0,145 (+- 0,228) bei Rezidivfällen ( $p = 0,001$ ; ANOVA). Dabei lagen die durchschnittlichen LNR-Werte für lokale Rezidive bei 0,114 (+- 0,188), für lokoregionäre Rezidive bei 0,201 (+- 0,285) und für regionäre Rezidive bei 0,062 (+- 0,073). (122)

Weiterhin führten inferentielle Statistiken zu ähnlichen Ergebnissen für den prognostischen Indikator LODDS ( $p = 0,001$ ; ANOVA). Hierbei lag der Wert für die gesamte Kohorte durchschnittlich bei -1,179 (+- 0,0397), für Patienten ohne Rezidiv bei -1,254 (+- 0,469), für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs bei -0,733 (+- 0,614), eines regionären Rezidivs bei -1,051 (+- 0,264). (122)

Des Weiteren konnten signifikant erhöhte Werte beider prognostischer Indikatoren LNR ( $p = 0,001$ , t-Test) und LODDS ( $p = 0,006$ , t-Test) beim Auftreten eines lokoregionären Rezidivs beobachtet werden. (122)

Da nur sehr wenige Patientenfälle isoliert Lymphknotenmetastasen in der Halsregion ohne gleichzeitiges Auftreten eines lokalen Rezidivs aufwiesen, konnten in Bezug darauf keine statistisch signifikanten Ergebnisse erhalten werden. (122)

### **3.3 Ergebnisse sekundärer Outcome-Variablen in Abhängigkeit von der primären Outcome-Variablen**

#### **„regionäres Rezidiv“**

In der vorliegenden Studie war die zuvor festgelegte primäre Outcome-Variable „regionäres Rezidiv“ signifikant assoziiert mit schlechter histologischer Differenzierung des Primärtumors ( $p = 0,047$ ; chi-square Test, s. Tabelle 14).

Weiterhin wurden während der Neck Dissection im Rahmen der Primärtherapie der Großteil der positiven Lymphknoten den Halsleveln I-III entnommen, wohingegen bei den Patientenfällen mit Auftreten eines regionären Rezidivs vor allem die Halslevel IV und V in Bezug auf Metastasierung betroffen waren - wohlgernekt nach vorheriger Ausräumung der Level I-III im Rahmen der Primärtherapie (s. Tabelle 12).

Bei 5 Patienten konnte ein regionäres Rezidiv in den zuvor betroffenen Halsleveln diagnostiziert werden, die kontralaterale Seite war allerdings nicht von dem Auftreten eines regionären Rezidivs betroffen. Eine Lymphknotenmetastasierung in Level V (6 von 7 Patienten) zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnosestellung trat vor allem bei Patienten auf, die schon bei der primären Diagnosestellung eine Metastasierung in den Halslymphknoten anderer Level aufwiesen (s. Tabelle 12). In Bezug auf die primäre Outcome-Variable konnte keine weitere Assoziation mit einer der anderen Variablen hergestellt werden. (122)

Outcome Variablen	Details Outcome Variablen	keine LKM bei Rezidivdiagnose (pN0, n=19)	LKM bei Rezidivdiagnose (pN+, n=18)	p-Wert
<b>pT bei Primär-diagnose</b>	pT1	10 (51%)	5 (28%)	p=0,147 ( $\chi^2$ Test)
	pT2	1 (5%)	6 (33%)	
	pT3	4 (22%)	3 (17%)	
	pT4	4 (22%)	4 (22%)	
<b>anatomische Lage OSCC bei Primärdiagnose</b>	Maxilla (harter/weicher Gaumen, Alveolarfortsatz)	5 (26%)	6 (34%)	p=0,459 ( $\chi^2$ Test)
	Mundboden	5 (26%)	8 (44%)	
	Zunge	4 (22%)	2 (11%)	
	Alveolarfortsatz der Mandibula	2 (11%)	0	
	bukkale Mukosa	3 (16%)	2 (11%)	
<b>Histologisches Grading</b>	G1	3 (16%)	1 (6%)	p=0,047 ( $\chi^2$ Test)
	G2	11 (58%)	5 (28%)	
	G3	5 (26%)	12 (66%)	
<b>Befall Lymph-gefäße</b>	negativ	12 (63%)	12 (67%)	p=0,823 ( $\chi^2$ Test)
	positiv	7 (37%)	6 (34%)	
<b>Befall Blut-gefäße</b>	negativ	14 (74%)	13 (72%)	p=0,823 ( $\chi^2$ Test)
	positiv	5 (26%)	5 (28%)	

Tabelle 14: Tabelle ausgewählter sekundärer Outcome-Variablen in Abhängigkeit von der primären Outcome-Variablen „regionäres Rezidiv“ (122)

1. chir. Terapie ->	keine LKM bei 1. chir. Th.	Level I	Level II	Level III	Level IV	Level V	mehre- re Level	LKM kontrala- teral
Level I	1	0	0	0	0	0	0	0
Level II	0	2	0	0	0	0	0	0
Level III	1	1	0	0	0	0	0	0
Level IV	0	2	0	0	1	0	1	0
Level V	1	1	1	1	1	0	2	0
mehre- re Level	2	0	0	0	0	0	0	0
LKM kon- tralate- ral	0	0	0	0	0	0	0	0
insge- samt	5	6	1	1	2	0	3	0

Tabelle 15: Topographische Verteilung von Patientenfällen mit regionärem Rezidiv (Zeilen) in Abhängigkeit vom pN-Status bei Erstdiagnosestellung (Spalten) (122)

## **4. Diskussionsteil**

### **4.1 Wiederholung der Fragestellung**

Trotz ständig verbesserter chirurgischer Therapieoptionen, intensivierter Bestrahlungsprotokollen und weiterentwickelter Chemotherapien konnte die Überlebensrate von Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen in den letzten Jahrzehnten nicht signifikant verbessert werden. Auch die Halslymphknotenausräumung spielt bei der chirurgischen Primärtherapie eine große Rolle und trotzdem tritt ein beachtlicher Teil der Rezidive in den Lymphknoten des Halsbereichs auf. Dabei sind die Chancen auf Heilung drastisch reduziert und es muss mit einem sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gerechnet werden. Obwohl die prognostische Signifikanz der Metastasierung von oralen Plattenepithelkarzinomen in die Halslymphknoten bekannt ist, ist die Pathophysiologie dieses Mechanismus bisher kaum verstanden.

Die vorliegende Studie diente daher dem Zweck, klinische und pathologische Charakteristika des regionären Rezidivs eines oralen Plattenepithelkarzinoms zu analysieren und mögliche Risikofaktoren zu identifizieren, wobei die Hypothese aufgestellt wurde, dass keine existieren.

Weiterhin sollte eine repräsentative Anzahl an Patienten untersucht werden, die zuvor nach Primärdiagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms chirurgisch therapiert wurden und für mindestens drei weitere Jahre an den klinischen und röntgenologischen Nachuntersuchungen teilnahmen.

Dabei wurden folgende Untersuchungsparameter ausgewählt:  
die klinisch-pathologischen Parameter des Primärtumors, die Identifikation der Rezidivfälle innerhalb der Kohorte, die weitere Überprüfung dieser Subgruppe hinsichtlich der verschiedenen Rezidivarten mit speziellem Fokus auf das regionäre

Rezidiv und weiterhin die Untersuchung verschiedener Eigenschaften des Primärtumors in Bezug auf deren Assoziation mit dem Auftreten eines regionären Rezidivs. (122)

## **4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Insgesamt wurden 171 Patienten (70 Frauen, 101 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren in die vorliegende retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2010 bis März 2015 in der Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München mit einem oralen Plattenepithelkarzinom vorstellig wurden. Bei insgesamt 37 Patienten (21,6%) trat ein Rezidiv auf, wobei der Großteil innerhalb der ersten 24 Monate nach primärer chirurgischer Therapie diagnostiziert wurde. Die Rückkehr des Tumors in den Halslymphknoten betraf ungefähr die Hälfte dieser Patienten, dabei wiesen 15 Patienten ein zusätzliches lokales Rezidiv auf, 3 Patienten nur ein isoliertes regionäres Rezidiv. Weiterhin waren eine gering ausgeprägte histologische Differenzierung (G-Status) des Primärtumors und erhöhte LNR- und LODDS-Werte signifikant mit dem Auftreten eines regionären Rezidivs in den Halslymphknoten assoziiert. (122)

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie ein Wiederauftreten eines oralen Plattenepithelkarzinoms in Zusammenhang mit verschiedenen klinisch-pathologischen Parametern des Primärtumors stehen und somit von prognostischer Relevanz sein können - die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen also die alternative Hypothese. (122)

## **4.3 Bewertung und Gegenüberstellung mit Ergebnissen**

### **anderer Studien und dialektische Diskussion**

In Einklang mit einigen anderen kürzlich veröffentlichten Studienergebnissen (116) (53) (120) (95) (54) (49) (13) betrug der Rezidivanteil oraler Plattenepithelkarzinome in dieser Studie ungefähr 20%, die sich größtenteils innerhalb der ersten 24 Monate nach chirurgischer Primärtherapie entwickelten. Dabei war ungefähr die Hälfte der Patienten mit einem Rezidiv von Metastasen in den Halslymphknoten betroffen, was sich so auch in den Ergebnissen anderer Studien findet (88) (85) (117).

In der vorliegenden Studie, wie auch in anderen Studien, waren mit dem Auftreten eines regionären Rezidivs ein gering ausgeprägter histologischer Differenzierungsgrad des Primärtumors (85) (116) (120) (87) und erhöhte LNR- und LODDS-Werte (120) (128) signifikant assoziiert. Allerdings findet sich beispielsweise bei Peisker et al. (54) in Bezug auf ein Tumorrezidiv nur eine signifikante Assoziation mit dem UICC-Stadium IV, jedoch nicht mit dem histologischen Grading und auch nicht mit dem Lymphknotenstatus N, wobei aber Patienten mit positiven Lymphknoten früher mit einem Rezidiv vorstellig wurden als diejenigen ohne Metastasen in den Halslymphknoten.

Des Weiteren wird im Allgemeinen vermutet, dass bestimmte klinische und pathologische Eigenschaften des Primärtumors einen ungünstigen Krankheitsverlauf prognostizieren (116) (117) (118) (48): nach dem AJCC-TNM System eingeteilte fortgeschrittene Tumorstadien (70) (131) (54), ein Befall der Halslymphknoten (43) (49) (88) (85) (127) (135) (87) (82) und die Ausbreitung des Tumors in der Tiefe (46). In erst kürzlich veröffentlichten Studien wurde das Auftreten eines Rezidivs - vor allem in Kombination mit Metastasen in den zervikalen Lymphknoten - als einer der

aussagekräftigsten Parameter für eine reduzierte Überlebenschance hervorgehoben

(116) (117) (118) (61) (60) (87). Daher erscheint es besonders sinnvoll und wichtig, ein verbessertes Verständnis von Häufigkeit, Lokalisation und Faktoren bzgl. Zeit- und Risikoeinschätzung für die Rezidiventstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms anzustreben, sodass entsprechend individualisierte adjuvante Behandlungsprotokolle und Nachuntersuchungsintervalle in einer verbesserten Überlebenschance der betroffenen Patienten resultieren.

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse bezüglich einer Korrelation verschiedener Risikofaktoren des primären oralen Plattenepithelkarzinoms mit dem Auftreten eines Rezidivtumors werden durch andere aktuelle Studienergebnisse bestätigt.

Dabei handelt es sich zum einen um klinische Parameter, wie demographische Details der Patientenkohorte, Tumorlokalisation und -größe (70) (66) (136), zweitens um therapeutische Aspekte, wie beispielsweise Ausmaß der Halslymphknotenausräumung und adjuvante Therapieoptionen (66) (114) (136), drittens um histopathologische Charakteristika wie pN-Status, extrakapsuläre Ausbreitung, Lymph- und Blutgefäßinvasion und histologische Differenzierung (116) (66) (128) (129) (114) (137) (136) und letztlich um mathematisch berechnete, von Lymphknoten abhängige Werte, nämlich LNR und LODDS (120) (128) (129) (130). Gonzales-Garcia (66), Lin (138) und Peisker (54) konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen klinischen Charakteristika des Primärtumors und dem Entstehen eines Rezidivtumors herstellen, die sich allerdings in der hier vorliegenden Arbeit in keiner Rezidivart bestätigen ließen.

Weiterhin konnten auch keine Korrelationen zwischen therapeutischen Aspekten wie postoperativer Bestrahlung oder Ausmaß der Lymphadenektomie bewiesen werden, wie beispielsweise in den Studien von Gonzales-Garcia (66), Hosal (114) und Kessler (41).

Auch die Ergebnisse einiger Studien (66) (128) (137) (136) (139), die dem Befall von

Halslymphknoten, Lymph- und Blutgefäßen eine große Aussagekraft für die Entstehung von lokoregionären Rezidiven zusprachen, trafen in dieser Patientenkohorte nicht zu. Lediglich ein gering ausgeprägter Differenzierungsgrad (G-Status) des primären oralen Plattenepithelkarzinoms war der einzige histopathologische Parameter, der in dieser Studie statistisch signifikant aufgefallen ist, um einen Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs in den Halslymphknoten herzustellen; verschiedene Autoren wie Safi (116) und Remmert (85) stimmten in ihren Studien damit überein.

Weiterhin konnten in dieser Arbeit auch die beiden statistischen Werte LNR und LODDS, die auf der Analyse von entnommenen Halslymphknoten basieren, signifikant mit dem Auftreten eines regionären Rezidivs im Bereich der zervikalen Lymphknoten in Verbindung gebracht werden (122). Die klinische Relevanz der beiden Werte hinsichtlich ausgesprochen großer Vorhersagegenauigkeit und Risikostratifizierung für die Risikoeinschätzung eines Rezidivauftrittens oder der Überlebenschance konnte in der aktuellen Literatur nicht nur für orale Plattenepithelkarzinome (120) (128) (129) (131) (140) bewiesen werden, sondern beispielsweise auch für Kolon-, Mamma- oder Magenkarzinome (132) (141) (142) (130). Diese Ergebnisse bestätigen und bekräftigen die Überlegung, eine Untersuchung der mathematischen Größen LNR und LODDS routinemäßig in die Risiko- und Prognoseabschätzung von Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen zu integrieren.

Nach ausgiebiger Literaturrecherche konnte nur eine weitere aktuelle Studie ausfindig gemacht werden, die sich genauer mit der exakten Topographie des Auftretens eines regionären Rezidivs in den Halslymphknoten beschäftigte. Hierbei handelt es sich um eine Studie von Shimamoto et al. (95), die das Auftreten von Halslymphknotenmetastasen bei 188 Patienten nach elektiver Neck Dissection (zumeist supra-omohyoidal) in Bezug auf anatomische Lage (Halslevel) und Halsseite (ipsi-/

kontralateral) untersuchten. In dieser Studie gab es 7 Fälle (4%) mit einer Wiederkehr der Erkrankung im Halsbereich, wovon sich der Großteil der befallenen Lymphknoten (5 von 7) in solchen Halsleveln befand, die zuvor nicht therapiert worden waren (Level IV ipsilateral und Level I kontralateral). Die Ergebnisse der Studie zeigten auch, dass sich die befallenen Lymphknoten in weiter entfernt liegenden Halsleveln befanden, außerhalb des dissezierten Feldes. Dies wiederum könnte bedeuten, dass ausgewählte Patienten von einer anfangs umfangreicherer Lymphadenektomie profitieren könnten und so dem Auftreten eines regionären Rezidivs erfolgreicher vorgebeugt werden könnte.

#### **4.4 Limitationen der eigenen Arbeit**

Die vorliegende Studie weist allerdings auch einige Nachteile und Limitationen auf, die an dieser Stelle diskutiert werden sollen.

Zum einen handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign, das im Gegensatz zu einer randomisierten kontrollierten Studie beispielsweise Nachteile hinsichtlich möglicher Kausalzusammenhänge, Stichprobenverzerrung oder unerwünschter Nebenwirkungen von Behandlungen aufweisen kann.

Des Weiteren ist die Studienkohorte begrenzt. Jedoch waren sowohl die demographischen Daten, als auch die Topographie des primären oralen Plattenepithelkarzinoms und die Häufigkeit des Auftretens eines Rezidivtumors den Daten in zuvor veröffentlichten Studien sehr ähnlich (116) (118) (117) (53) (66) (143).

In der Literatur lassen sich nur sehr wenige Studien mit größeren Patientenzahlen zu dem Thema finden (116) (66) (121) (129).

Die Durchführung einer A priori-Poweranalyse ergab, dass die ausgewählte Stichprobengröße der Studie ausreichend sei, um sich angemessen mit der Fragestellung der vorliegenden Arbeit auseinanderzusetzen. Daher kann angenommen werden, dass

sowohl die Fallzahlen also auch die Zusammensetzung und Gestaltung der Studie repräsentativ sind (122).

Die Ergebnisse dieser Studie ergaben signifikante Zusammenhänge zwischen klinisch-pathologischen Charakteristika des Primärtumors eines oralen Plattenepithelkarzinoms, wie geringer histologischer Differenzierungsgrad und höhere LNR- und LODDS-Werte, und dem Auftreten eines regionären Rezidivs in den Halslymphknoten (122). Auch wenn das retrospektive Design dieser Studie nicht dazu geeignet ist, aus den vorliegenden Ergebnissen Rückschlüsse auf die prognostische Relevanz zu ziehen, so erscheint es doch recht wahrscheinlich, dass die hier erlangten Erkenntnisse zumindest einen Mehrwert in Bezug auf die Risikoeinschätzung eines oralen Plattenepithelkarzinoms mit sich bringen. Schließlich ist das Auftreten eines regionären Rezidivs ein bedeutendes Anzeichen für eine deutlich reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit dieser Tumorerkrankung (117) (119), was wiederum signifikant mit den zuvor erwähnten Charakteristika in Zusammenhang steht. Im Gegensatz dazu kann eine prospektive Studie ihre vorausblickende Bedeutsamkeit gewährleisten.

Bei der statistischen Analyse der erhobenen Daten wurden verschiedene Tests durchgeführt, allerdings keine Korrektur des Fehlers 1. Art. Die vorrangige Zielsetzung dieser Arbeit war schließlich eine Vertiefung der wissenschaftlichen Kenntnisse in Bezug auf die Feinheiten und Komplikationen, die mit dem Auftreten eines regionären Rezidivs eines oralen Plattenepithelkarzinoms in den Halslymphknoten einhergehen, da dieses Wissen zum aktuellen Zeitpunkt immer noch sehr limitiert ist. Unter diesen Umständen besteht durch die Durchführung einer Bonferroni-Korrektur allerdings auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Fehlers 2. Art, wodurch eventuell

wirklich wichtige Abweichungen als nicht signifikant erachtet werden könnten, die einer weiteren Erforschung bedürften (133) (144). (122)

Unter Beachtung aller zuvor aufgeführten Einschränkungen der hier vorgestellten Studie können folgende Schlussfolgerungen gezogen worden (122):

Trotz sorgfältig durchgeföhrter Lymphadenektomien als wesentlichem Bestandteil des Behandlungsprotokolls eines primären oralen Plattenepithelkarzinoms, besteht für einen beträchtlichen Teil der Patienten das Risiko für das Auftreten eines regionären Rezidivs der Erkrankung in den Halslymphknoten.

Bei der Diagnosestellung eines regionären Rezidivs finden sich die Lymphknotenmetastasen vor allem in zuvor unbehandelten Halsleveln (vor allem Level IV und V).

Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass bestimmte Charakteristika des Primärtumors, wie gering ausgeprägte histologische Differenzierung und erhöhte LNR- und LODDS-Werte, mit dem Auftreten von Metastasen in den Halslymphknoten assoziiert sind (122).

In der Zukunft sind weitere Studien nötig, um die Anwendung dieser Parameter im klinischen Gebrauch und der Risikoeinschätzung von rezidivierenden oralen Plattenepithelkarzinomen weiter zu ergründen.

## **5. Zusammenfassung**

Trotz routinemäßiger Lymphknotenausräumung des Halsbereichs im Rahmen der Primärtherapie eines oralen Plattenepithelkarzinoms kommt es zu einem beträchtlichen Anteil an regionären Rezidiven mit ungünstigem weiteren Krankheitsverlauf. Bisher ist die Pathophysiologie des Prozesses der Metastasierung in den Halslymphknoten noch nicht hinreichend bekannt und auch die Datenlage zu Häufigkeit, Topographie und möglicher prognostischer Parameter des regionären Rezidivs beim oralen Plattenepithelkarzinom ist sehr dünn. (122)

Daher wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt mit allen Patienten, die zwischen 2010 und 2015 an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München mit einem primären oralen Plattenepithelkarzinom vorstellig und entsprechend chirurgisch behandelt wurden. Dabei wurden anamnestische, radiologische, klinische und histopathologische Parameter gesammelt und ausgewertet. Deskriptive Statistik und Interferenzstatistiken wurden für ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  berechnet. (122)

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 171 Patienten eingeschlossen (weiblich: 70, männlich: 101, Durchschnittsalter: 62,4 Jahre). Davon trat bei 37 Patienten (21,6%) ein Rezidiv nach einer durchschnittlichen Zeit von 17,6 Monaten auf (lokales Rezidiv: 19 (11,1%), regionäres Rezidiv: 3 (1,8%), lokoregionäres Rezidiv: 15 (8,8%)). (122)

Während sich der Großteil der positiven Halslymphknoten bei Primärtherapie in den Leveln I-III befand, waren vom regionären Rezidiv vor allem die ipsilateralen Level IV (4 Patienten (22,2%)) und V (7 Patienten (38,9%)) betroffen. (122)

Mit dem Auftreten eines regionären Rezidivs waren ein geringer histologischer Differenzierungsgrad des Primärtumors und erhöhte LNR- und LODDS-Werte signifikant assoziiert. (122)

Zusammenfassend lässt sich also schlussfolgern, dass aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie ein Wiederauftreten eines oralen Plattenepithelkarzinoms mit verschiedenen klinisch-pathologischen Parametern des Primärtumors assoziiert und diese somit von prognostischer Relevanz sein können.

## **6. Bibliografie**

1. Norbert Schwenzer ME. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010 2010.
2. <007-100OLL\_S3\_Mundhöhlenkarzinom\_122012-122015-abgelaufen.pdf>.
3. Troeltzsch M, Knosel T, Eichinger C, Probst F, Troeltzsch M, Woodlock T, et al. Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(7):1291-300.
4. Rasse M. [Surgical treatment options for squamous cell carcinoma of the oral cavity]. *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946). 2008;158(9-10):243-8.
5. Zhi X, Lamperska K, Goliński P, Schork NJ, Luczewski L, Kolenda T, et al. Gene expression analysis of head and neck squamous cell carcinoma survival and recurrence. *Oncotarget*. 2015;6(1):547-55.
6. Wolff KD, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(48):829-35.
7. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral oncology*. 2009;45(4-5):394-401.
8. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*. 1988;48(11):3282-7.
9. Olsen J, Sabroe S, Ipsen J. Effect of combined alcohol and tobacco exposure on risk of cancer of the hypopharynx. *Journal of epidemiology and community health*. 1985;39(4):304-7.

10. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(1):24-35.
11. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(17):2606-11.
12. Tribius S, Hoffmann M. Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(11):184-90, 90e1.
13. Gronhoj C, Jakobsen KK, Jensen DH, Rasmussen J, Andersen E, Friberg J, et al. Pattern of and survival following loco-regional and distant recurrence in patients with HPV+ and HPV- oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population-based study. *Oral oncology*. 2018;83:127-33.
14. Kansy K, Thiele O, Freier K. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality. *Oral and maxillofacial surgery*. 2014;18(2):165-72.
15. Evans M, Powell NG. The changing aetiology of head and neck cancer: the role of human papillomavirus. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(7):538-46.
16. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2007;121(8):1813-20.
17. Bertolus C, Goudot P, Gessain A, Berthet N. Clinical relevance of systematic human papillomavirus (HPV) diagnosis in oral squamous cell carcinoma. *Infect Agent Cancer*. 2012;7(1):13.
18. Laco J, Vosmikova H, Novakova V, Celakovsky P, Dolezalova H, Tucek L, et al. The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular

- study of 46 cases. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*.  
2011;458(2):179-87.
19. Goldstein AM, Blot WJ, Greenberg RS, Schoenberg JB, Austin DF, Preston-Martin S, et al. Familial risk in oral and pharyngeal cancer. *European journal of cancer Part B, Oral oncology*. 1994;30b(5):319-22.
20. Su YY, Chien CY, Luo SD, Huang TL, Lin WC, Fang FM, et al. Betel nut chewing history is an independent prognosticator for smoking patients with locally advanced stage IV head and neck squamous cell carcinoma receiving induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil. *World journal of surgical oncology*. 2016;14:86.
21. Huang J, He B, Chen F, Liu F, Yan L, Hu Z, et al. [Association between oral hygiene, chronic diseases, and oral squamous cell carcinoma]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi* [Chinese journal of preventive medicine]. 2015;49(8):688-92.
22. P. Hermanek BS, O. Wagner, B. Spiessl. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*: Springer-Verlag; 2013. 213 p.
23. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
24. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(2):93-9.
25. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2018;472(4):519-31.

26. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(2):122-37.
27. Ord RA, Blanchaert RH, Jr. Current management of oral cancer. A multidisciplinary approach. Journal of the American Dental Association (1939). 2001;132 Suppl:19s-23s.
28. Prof. Dr. Bernhard Wörmann PDTD, Prof. Dr. Andreas Dietz, Prof. Dr. Dr. Michael Ehrenfeld, Prof. Dr. Dr. Max Heiland, Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann, Prof. Dr. Ulrich Keilholz, PD Dr. Konrad Klinghammer, Prof. Dr. N. I. Cherny. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neues Anwendungsgebiet, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs). 2020;9.
29. Ord RA, Kolokythas A, Reynolds MA. Surgical salvage for local and regional recurrence in oral cancer. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2006;64(9):1409-14.
30. Hemprich A, Muller RP. Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. International journal of oral and maxillofacial surgery. 1989;18(1):39-42.
31. Schaaaij-Visser TB, Graveland AP, Gauci S, Braakhuis BJ, Buijze M, Heck AJ, et al. Differential Proteomics Identifies Protein Biomarkers That Predict Local Relapse of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2009;15(24):7666-75.
32. Graveland AP, de Maaker M, Braakhuis BJ, de Bree R, Eerenstein SE, Bloemendaal E, et al. Molecular detection of minimal residual cancer in surgical margins of head and neck cancer patients. Cellular oncology : the official journal of the International Society for Cellular Oncology. 2009;31(4):317-28.

33. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(19):1945-52.
34. Eich HT, Loschke M, Scheer M, Kocher M, Bongartz R, Wacker S, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy and radical resection for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity. Outcome of 134 patients. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2008;184(1):23-9.
35. Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA, Packer S, Kao J. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2008;112(3):535-43.
36. Brockstein B, Vokes EE. Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Seminars in oncology*. 2004;31(6):786-93.
37. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;359(11):1116-27.
38. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10167):156-67.
39. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1856-67.
40. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for

- recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10212):1915-28.
41. Kessler P, Grabenbauer G, Leher A, Bloch-Birkholz A, Vairaktaris E, Neukam FW, et al. [Five year survival of patients with primary oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study]. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2007;183(4):184-9.
42. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(19):1408-9.
43. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, Kies MS, Stenson KM, Rosen F, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2004;15(8):1179-86.
44. Tao Y, Auperin A, Graff P, Lapeyre M, Gregoire V, Maingon P, et al. Very accelerated radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy for N3 head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analysis of two GORTEC randomized trials. Oral oncology. 2017;71:61-6.
45. Hasegawa O, Satomi T, Kono M, Watanabe M, Ikehata N, Chikazu D. Correlation between the malignancy and prognosis of oral squamous cell carcinoma in the maximum standardized uptake value. Odontology. 2018.
46. Mukoyama N, Suzuki H, Hanai N, Sone M, Hasegawa Y. Pathological tumor volume predicts survival outcomes in oral squamous cell carcinoma. Oncology letters. 2018;16(2):2471-7.
47. <Oral\_Squamous\_Cell\_Carcinoma.pdf>.

48. Loeffelbein D, Ritschl LM, Gull FD, Roth M, Wolff KD, Mucke T. Influence of possible predictor variables on the outcome of primary oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 392 consecutive cases at a single centre. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2017;46(4):413-21.
49. Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Magennis P, Shaw RJ, et al. Survival following primary surgery for oral cancer. Oral oncology. 2009;45(3):201-11.
50. Seki S, Fujiwara M, Matsuura M, Fujita S, Ikeda H, Umeda M, et al. Prognostic value of podoplanin expression in oral squamous cell carcinoma--a regression model auxiliary to UICC classification. Pathology oncology research : POR. 2014;20(3):521-8.
51. Atsumi N, Ishii G, Kojima M, Sanada M, Fujii S, Ochiai A. Podoplanin, a novel marker of tumor-initiating cells in human squamous cell carcinoma A431. Biochemical and biophysical research communications. 2008;373(1):36-41.
52. Cueni LN, Hegyi I, Shin JW, Albinger-Hegyi A, Gruber S, Kunstfeld R, et al. Tumor lymphangiogenesis and metastasis to lymph nodes induced by cancer cell expression of podoplanin. The American journal of pathology. 2010;177(2):1004-16.
53. Loeffelbein DJ, Eiber M, Mayr P, Souvatzoglou M, Mucke T, von Bomhard A, et al. Loco-regional recurrence after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma: Proposals for follow-up imaging based on literature, national guidelines and institutional experience. J Craniomaxillofac Surg. 2015;43(8):1546-52.
54. Peisker A, Raschke GF, Guentsch A, Luepke P, Roshanghias K, Schultze-Mosgau S. Evaluation of a post-treatment follow-up program in patients with oral squamous cell carcinoma. Clinical oral investigations. 2017;21(1):135-41.
55. Beswick DM, Gooding WE, Johnson JT, Branstetter BFt. Temporal patterns of head and neck squamous cell carcinoma recurrence with positron-emission tomography/computed tomography monitoring. The Laryngoscope. 2012;122(7):1512-7.

56. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, Stenson KM, Mittal BB, Kies MS, et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(6):1956-62.
57. Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention? *The oncologist*. 2005;10(7):493-500.
58. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer research*. 2003;63(8):1727-30.
59. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Kummer JA, Leemans CR, Braakhuis BJ. Genetically altered fields as origin of locally recurrent head and neck cancer: a retrospective study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(11):3607-13.
60. Deschamps DR, Spencer HJ, Kokoska MS, Spring PM, Vural EA, Stack BC, Jr. Implications of head and neck cancer treatment failure in the neck. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010;142(5):722-7.
61. Kernohan MD, Clark JR, Gao K, Ebrahimi A, Milross CG. Predicting the prognosis of oral squamous cell carcinoma after first recurrence. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2010;136(12):1235-9.
62. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Van Der Wal JE, Snow GB, Leemans CR, et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *The American journal of pathology*. 2002;161(3):1051-60.
63. Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, Kummer JA, Snel MH, Snijders PJ, et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and

- clinical implications. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001;7(6):1523-32.
64. Bagri PK, Singh D, Singhal MK, Singh G, Mathur G, Jakhar SL, et al. Double primary malignancies: a clinical & pathological analysis report from a regional cancer institute in India. *Iranian journal of cancer prevention*. 2014;7(2):66-72.
65. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*. 1990;323(12):795-801.
66. Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Roman-Romero L, Sastre-Perez J, Rodriguez-Campo FJ. Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. *Head & neck*. 2009;31(9):1168-80.
67. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-8.
68. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nature reviews Cancer*. 2011;11(1):9-22.
69. Chen IH, Liao CT, Wang HM, Huang JJ, Kang CJ, Huang SF. Using SCC antigen and CRP levels as prognostic biomarkers in recurrent oral cavity squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(7):e103265.
70. Eckardt A, Barth EL, Kokemueller H, Wegener G. Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period. *Oral oncology*. 2004;40(4):427-32.
71. Graveland AP, Golusinski PJ, Buijze M, Douma R, Sons N, Kuik DJ, et al. Loss of heterozygosity at 9p and p53 immunopositivity in surgical margins predict local relapse in

- head and neck squamous cell carcinoma. International journal of cancer. 2011;128(8):1852-9.
72. Detlev Drenckhahn JW. Taschenbuch Anatomie. 16 ed. Munich: Elsevier Urban & Fischer; 1. Auflage 2008. 624 p.
73. Buettner M, Bode U. Lymph node dissection--understanding the immunological function of lymph nodes. Clinical and experimental immunology. 2012;169(3):205-12.
74. Werner JA. Untersuchungen zum Lymphgefäßsystem von Mundhöhle und Rachen. Laryngo- rhino- otologie. 1995;74(10).
75. Pilsl U, Anderhuber F. Anatomie des Lymphsystems. Journal für Ästhetische Chirurgie. 2018;12(1):51-8.
76. Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. Cancer. 1951;4(3):441-99.
77. Badwal J. Patterns of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer: implications towards prognosis and treatment. World Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2016;216-23.
78. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2008;134(5):536-8.
79. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2002;128(7):751-8.
80. <1991StandardizingNeckDissection.pdf>.
81. Werner JA. Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals-Tumoren. Laryngo- rhino- otologie. 1997;76.

82. Miyahara M, Tanuma J, Sugihara K, Semba I. Tumor lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis and clinicopathologic parameters in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2007;110(6):1287-94.
83. Carr I. Lymphatic metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1983;2(3):307-17.
84. Kawaguchi T. Pathological features of lymph node metastasis. 2) From morphological aspects. 2001;102(6):440-4.
85. Remmert S, Rottmann M, Reichenbach M, Sommer K, Friedrich HJ. [Lymph node metastasis in head-neck tumors]. *Laryngo- rhino- otologie*. 2001;80(1):27-35.
86. Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, Holsinger FC, Oakley-Girvan I, Divi V. Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*. 2016;122(9):1388-97.
87. Jones AS, Tandon S, Helliwell TR, Husband DJ, Jones TM. Survival of patients with neck recurrence following radical neck dissection: utility of a second neck dissection? *Head & neck*. 2008;30(11):1514-22.
88. Xing Y, Zhang J, Lin H, Gold KA, Sturgis EM, Garden AS, et al. Relation between the level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2016;122(4):534-45.
89. Carr I, Orr FW. Invasion and metastasis. *Canadian Medical Association journal*. 1983;128(10):1164-7.
90. Werner JA. *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich Onkologie und Differenzialdiagnostik*. Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hongkong; London; Mailand; Paris; Tokio: Springer Verlag; 2002.
91. Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer*. 2003;98(2):413-23.

92. Harish K. Sentinel node biopsy: concepts and current status. *Front Biosci*. 2005;10:2618-44.
93. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *American journal of surgery*. 1990;160(4):405-9.
94. Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. *Head & neck*. 2001;23(11):995-1005.
95. Shimamoto H, Oikawa Y, Osako T, Hirai H, Mochizuki Y, Tanaka K, et al. Neck failure after elective neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2017;124(1):32-6.
96. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Diagnostic evaluation of the neck. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1998;31(4):601-20.
97. Crile G. Landmark article Dec 1, 1906: Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. By George Crile. *Jama*. 1987;258(22):3286-93.
98. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 1990;66(1):109-13.
99. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991;117(6):601-5.
100. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. 1972;29(6):1446-9.
101. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1994;120(7):699-702.

102. De Zinis LO, Bolzoni A, Piazza C, Nicolai P. Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2006;263(12):1131-5.
103. Jin WL, Ye WM, Zheng JW, Zhou L, Zhu HG, Zhang ZY, et al. Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer. Chin Med J (Engl). 2008;121(19):1871-4.
104. Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal PG, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. Oral oncology. 2008;44(12):1134-8.
105. Liaw GA, Yen CY, Chiang WF, Lee CH, Yang C, Chiou CT, et al. Outcome of treatment with total main tumor resection and supraomohyoid neck dissection in oral squamous cell carcinoma. J Formos Med Assoc. 2006;105(12):971-7.
106. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. Head & neck. 1997;19(1):14-9.
107. Elsheikh MN, Mahfouz ME, Elsheikh E. Level IIb lymph nodes metastasis in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: a molecular-based study. The Laryngoscope. 2005;115(9):1636-40.
108. Lim YC, Song MH, Kim SC, Kim KM, Choi EC. Preserving level IIb lymph nodes in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2004;130(9):1088-91.

109. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, Santos RL, Tagawa EK, Santos IR. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head & neck.* 1999;21(2):104-10.
110. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & neck.* 2006;28(10):896-901.
111. Godden DR, Ribeiro NF, Hassanein K, Langton SG. Recurrent neck disease in oral cancer. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2002;60(7):748-53; discussion53-5.
112. Kurzweg T, Möckelmann N, Laban S, Knecht R. Current treatment options for recurrent/metastatic head and neck cancer: a post-ASCO 2011 update and review of last year's literature. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2012;269(10):2157-67.
113. Ho AS, Kraus DH, Ganly I, Lee NY, Shah JP, Morris LG. Decision making in the management of recurrent head and neck cancer. *Head & neck.* 2014;36(1):144-51.
114. Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *The Laryngoscope.* 2000;110(12):2037-40.
115. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau WF. Treatment of neck nodes in oral cancer. *Surg Oncol.* 1992;1(1):73-8.
116. Safi AF, Kauke M, Grandoch A, Nickenig HJ, Zoller JE, Kreppel M. Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma - Retrospective analysis of 517 patients. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2017;45(10):1749-53.

117. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral oncology*. 1999;35(3):257-65.
118. Woolgar JA, Scott J, Vaughan ED, Brown JS, West CR, Rogers S. Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1995;77(5):325-31.
119. Hamoir M, Holvoet E, Ambroise J, Lengele B, Schmitz S. Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: Oncologic outcome and predictors of disease free survival. *Oral oncology*. 2017;67:1-9.
120. Safi AF, Grandoch A, Nickenig HJ, Zoller JE, Kreppel M. The importance of lymph node ratio for locoregional recurrence of squamous cell carcinoma of the tongue. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2017;45(7):1058-61.
121. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(6):521-9.
122. Troeltzsch M, Haidari S, Boser S, Troeltzsch M, Probst FA, Ehrenfeld M, et al. What Factors Are Associated With Regional Recurrence After Operative Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(12):2650-9.
123. Troeltzsch M, Knosel T, Woodlock T, Troeltzsch M, Pianka A, Probst FA, et al. Are There Clinical or Pathological Parameters of Maxillary Oral Squamous Cell Carcinoma With an Influence on the Occurrence of Neck Node Metastasis? An Appraisal of 92 Patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2016;74(1):79-86.

124. Troeltzsch M, Probst FA, Rominger A, Muller-Lisse U, Probst M, Obermeier K, et al. Comorbidity Assessment in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma: Can Imaging Techniques (Fludeoxyglucose Positron-Emission Tomographic Computed Tomography and Contrast-Enhanced Computed tomography) Provide Additional Information? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2018;76(1):190-8.
125. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandebroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
126. Dodson TB. A guide for preparing a patient-oriented research manuscript. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;104(3):307-15.
127. Capote-Moreno A, Naval L, Munoz-Guerra MF, Sastre J, Rodriguez-Campo FJ. Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2010;68(2):268-75.
128. Safi AF, Grandoch A, Nickenig HJ, Zoller JE, Kreppel M. Importance of lymph node ratio for locoregional recurrence of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Head & neck*. 2017;39(12):2488-93.
129. Safi AF, Kauke M, Grandoch A, Nickenig HJ, Drebber U, Zöller J, et al. The importance of log odds of positive lymph nodes for locoregional recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2017;72:48-55.
130. Sun Z, Xu Y, Li de M, Wang ZN, Zhu GL, Huang BJ, et al. Log odds of positive lymph nodes: a novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based N category for gastric cancer patients with R0 resection. *Cancer*. 2010;116(11):2571-80.

131. Yildiz MM, Petersen I, Eigendorff E, Schlattmann P, Guntinas-Lichius O. Which is the most suitable lymph node predictor for overall survival after primary surgery of head and neck cancer: pN, the number or the ratio of positive lymph nodes, or log odds? *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2016;142(4):885-93.
132. Persiani R, Cananzi FC, Biondi A, Paliani G, Tufo A, Ferrara F, et al. Log odds of positive lymph nodes in colon cancer: a meaningful ratio-based lymph node classification system. *World journal of surgery*. 2012;36(3):667-74.
133. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;316(7139):1236-8.
134. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*. 2007;39(2):175-91.
135. Sun LM, Leung SW, Su CY, Wang CJ. The relapse patterns and outcome of postoperative recurrent tongue cancer. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1997;55(8):827-31.
136. Huang TY, Hsu LP, Wen YH, Huang TT, Chou YF, Lee CF, et al. Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins. *Oral oncology*. 2010;46(1):49-55.
137. Lanzer M, Gander T, Kruse A, Luebbers HT, Reinisch S. Influence of histopathologic factors on pattern of metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*. 2014;124(5):E160-6.
138. Tzu-Chieh Lin Y-AT, Da-Tian Bau, Ming-Hsui Tsai. Factors influencing contralateral neck metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Formosan Journal of Surgery*. 2012;45(3):83-7.

139. Suton P, Salaric I, Granic M, Mueller D, Luksic I. Prognostic significance of extracapsular spread of lymph node metastasis from oral squamous cell carcinoma in the clinically negative neck. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2017;46(6):669-75.
140. Lee CC, Su YC, Hung SK, Chen PC, Huang CI, Huang WL, et al. Recommendation for incorporation of a different lymph node scoring system in future AJCC N category for oral cancer. Scientific reports. 2017;7(1):14117.
141. Arslan NC, Sokmen S, Canda AE, Terzi C, Sarioglu S. The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer. Colorectal Dis. 2014;16(11):O386-92.
142. Chen LJ, Chung KP, Chang YJ, Chang YJ. Ratio and log odds of positive lymph nodes in breast cancer patients with mastectomy. Surg Oncol. 2015;24(3):239-47.
143. Yanamoto S, Yamada S, Takahashi H, Yoshitomi I, Kawasaki G, Ikeda H, et al. Clinicopathological risk factors for local recurrence in oral squamous cell carcinoma. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2012;41(10):1195-200.
144. Armstrong RA. When to use the Bonferroni correction. Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists). 2014;34(5):502-8.

## **7. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: TNM-Schema der UICC.....	17
Tabelle 2: Einteilung der Lymphknotenlevel des Halses nach Robbin.....	28
Tabelle 3: Klassifikation der Neck Dissection (79).....	32
Tabelle 4: Übersicht der erhobenen Parameter und Variablen.....	39
Tabelle 5: Grunddaten des Patientenkollektivs.....	41
Tabelle 6: Daten zur Tumorlokalisation.....	41
Tabelle 7: Tumordaten (pTNM-Klassifikation).....	42
Tabelle 8: durchgeführte Arten der Neck Dissection.....	42
Tabelle 9: Topographie positiver LK bei Erstdiagnose eines oPEC.....	43
Tabelle 10: weitere histopathologische Parameter.....	43
Tabelle 11: Daten zum Auftreten eines Rezidivs.....	44
Tabelle 12: Topographie positiver LK bei Diagnose Rezidiv eines oPEC ..	44
Tabelle 13: Tabelle ausgewählter Outcome-Variablen in Abhängigkeit der Prädiktorvariablen pN.....	46
Tabelle 14: Tabelle ausgewählter sekundärer Outcome-Variablen in Abhängigkeit von der primären Outcome-Variablen „regionäres Rezidiv“.....	49
Tabelle 15: Topographische Verteilung von Patientenfällen mit regionärem Rezidiv (Zeilen) in Abhängigkeit vom pN-Status bei Erstdiagnosestellung (Spalten).....	50

## **8. Anhang**

### **8.1 Abkürzungsverzeichnis**

CUP	cancer of unknown primary
HPV	humane Papillomviren
OPT	Orthopantomogramm
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztonographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
FDG	Fluor-Desoxy-Glucose
SLNB	sentinel lymph node biopsy
WHO	World Health Organization
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ENE	extranodal extension
DOI	depth of invasion
LK	Lymphknoten
ND	Neck Dissection
RND	radikale Neck Dissection
MRND	modifiziert radikale Neck Dissection
SND	selektive Neck Dissection
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
EGFR	epidermal growth factor receptor
PD-L	programmed cell death ligand
CPS	complete positive score
EMA	European Medicines Agency
MRC	minimal residual cancer
Lnn.	nodi lymphoidei
V./N./M.	Vena/Nervus/Musculus
LNR	lymph node ratio
LODDS	Chancenverhältnis positiver LK (log odds)
oPEC	orales Plattenepithelkarzinom
TNLN	total number of harvested lymph nodes
NPLN	total number of positive lymph nodes
DGHNO/DGMKG/	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-
DGHO	Ohren-Heilkunde/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie/Hämatologie + Onkologie

## **8.2 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich gerne bei all denen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ein herzliches Dankeschön gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Ehrenfeld, der mir die Möglichkeit gegeben hat, an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München zu promovieren.

Mein aufrichtiger Dank gilt weiterhin meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. Matthias Tröltzscher für die Geduld, seine wissenschaftliche Expertise, kompetente Betreuung und seine stets motivierenden Worte.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern und Geschwistern, die mir immer mit Unterstützung, motivierenden Worten und viel Liebe zur Seite stehen und auf die ich mich immer und jederzeit verlassen kann.

Ihr seid das Wichtigste in meinem Leben.

## **9. Eidesstattliche Versicherung**

**Boser, Sophie Therese**

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Lymphknotenmetastasierung nach Neck dissection bei Rezidiven  
oraler Plattenepithelkarzinome:**

**Topographie und mögliche prognostische Parameter**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Frankfurt, den 05.04.2022

Sophie Therese Boser

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin