

Aus der Klinik und Poliklinik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Prognostische Bedeutung alternativer Klassifikationssysteme für das
N-Stadium bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Fabienne Trautner

aus

Schwabach

Jahr

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Dr. Wenko Smolka
Zweiter Gutachter: PD Dr. Dr. Oliver Schubert
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Philipp Baumeister

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Dr. Paris Liokatis
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung:	5
Abstract (English):	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	11
1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	11
1.2 Diagnostik.....	12
1.3 TNM-Staging.....	13
1.4 Therapie	20
1.5 Prognose und Nachsorge	21
1.6 Lymphknotenmetastasen als Prognosefaktor	21
1.6.1 Neuerungen in der N-Klassifikation der 8. Auflage.....	22
1.6.2 Alternative N-Klassifikationssysteme.....	24
1.6.3 Limitationen der alternativen N-Klassifikationsmodelle	28
1.6.4 Ziele der vorliegenden Studie	28
2. Material und Methoden	30
2.1 Datenanalyse.....	31
2.2 Statistische Auswertung.....	32
3. Ergebnisse	34
3.1 Patientenkohorte	34
3.2 Analyse	36
3.2.1 DFS und OS	36
3.2.2 Univariate Analyse	38
3.2.3 Multivariate Analyse	41
3.2.4 AUC.....	44

Inhaltsverzeichnis	4
3.2.5 Paarvergleich.....	45
3.2.6 Hazard-Ratio-Diagramm.....	46
4. Diskussion	48
5. Literaturverzeichnis	56
Danksagung.....	64
Affidavit	65
Publikationsliste.....	66
Anhang	67

Zusammenfassung:

Obwohl das orale Plattenepithelkarzinom (OSCC) zu den häufigsten Kopf- und Halstumoren gezählt wird, liegt die allgemeine Überlebensprognose trotz verbesserter Diagnose- und Therapieansätzen weiterhin bei ca. 50 % [1]. Insbesondere das Auftreten von zervikalen Lymphknotenmetastasen senkt die Überlebenswahrscheinlichkeit erheblich [2]. Man hielt deshalb das N-Stadium der TNM-Klassifikation unabdinglich für die Prognose und Therapie der Patienten. In der aktuellen Literatur wird jedoch vermehrt auf alternative N-Klassifizierungssysteme hingewiesen, die eine einfachere und genauere Risikostratifizierung als das derzeit gültige N-Stadium der 8. Auflage der AJCC bei Patienten mit OSCC bieten. In der hier vorliegenden Dissertation sollen drei vorgeschlagene Modelle, die entweder die Anzahl der positiven Lymphknoten (LNB), den Lymphknotenquotienten (LNR) oder die Log Odds der betroffenen Lymphknoten (LODDS) berücksichtigen, im Hinblick auf das rezidivfreie (DFS) und Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit einem OSCC verglichen werden.

Hierzu wurden 231 Patienten, die 2013 bis 2019 aufgrund eines OSCC in der Klinik und Poliklinik für Mund, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden, retrospektiv anhand von Patientenakten und Telefoninterviews analysiert. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 3 Jahre. Um die Vorhersagegenauigkeit und die Risikostratifizierungsfähigkeit der drei Modelle zu vergleichen, wurden die Cox-Regressionsanalyse, die Kaplan-Meier-Kurven, der Log-Rank-Test und die Flächenanalyse unter der Kurve (AUC) herangezogen. Die Berechnung eines Hazard-Ratio-Diagrammes zeigt den Zusammenhang zwischen der insgesamten Lymphknotenausbeute (Nodal Yield) und dem krankheitsfreien Überleben.

Die 5-Jahres-DFS und OS-Raten lagen bei 65,8 % und 61,9 %. In der multivariaten Analyse korrelierten alle drei untersuchten Klassifikationsmodelle mit der Prognose der Patienten. Durch den Log-Rank-Test wurde gezeigt, dass das aktuelle N-Klassifikationssystem zu Patientengruppen führt, die in der Regel keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich Gesamt- und krankheitsspezifischem Überleben zeigten. Anhand der AUC-Analyse kann jedoch die LNB sowohl bei der DFS- als auch bei der OS-Prognose eine präzisere Vorhersagegenauigkeit aufweisen. Außerdem konnte eine Abnahme der Hazard Ratio mit jedem zusätzlich entfernten Lymphknoten festgestellt werden, was auf

eine verbesserte Prognose bei mehr resezierten Lymphknoten schließen lässt. Ein gegenteiliger Effekt lässt sich allerdings ab 39 entnommenen Lymphknoten beobachten. Dieser nichtlineare Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl resezierter Lymphknoten und dem Gesamtüberleben scheint der Grund für die schlechtere Prognosefähigkeit der LNR und LODDS zu sein.

Abstract (English):

Although oral squamous cell carcinoma (OSCC) is considered one of the most common head and neck tumors, survival prognosis remains at approximately 50% despite improved diagnostic and therapeutic approaches [1]. In particular, the presence of cervical lymph node metastases significantly lowers the probability of survival [2]. Therefore, the N-stage of the TNM classification was considered indispensable for the prognosis and therapy of the patients. However, the current literature increasingly points to alternative N-staging systems that provide simpler and more accurate risk stratification than the currently valid AJCC 8th edition N-stage in patients with OSCC. The aim of this study is to compare three commonly proposed models incorporating lymph node ratio, log odds of positive lymph nodes and number of positive lymph nodes in relation to disease-free and overall survival in patients with HPV-negative OSCC. For this purpose, 231 patients treated due to an OSCC at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany, from 2013 to 2019 were retrospectively analyzed using patient records and telephone interviews. The minimum length of follow-up was 3 years. Cox proportional hazard ratios, Kaplan-Meier curves, Log-rank-test and area analysis under the curve (AUC) were used to compare the predictive accuracy and risk stratification ability of the three models. A hazard ratio plot was calculated. This plot shows the relationship between total lymph node yield and disease-free survival.

The 5-year DFS and OS rates were 65.8% and 61.9%, respectively. On multivariate analysis, all three classification models had a correlation with patient prognosis. Using the log-rank test it was shown that the current N classification system results in patient groups that generally showed no statistically significant difference in overall and disease-specific survival. However, based on AUC analysis, the LNB may have more accurate predictive accuracy in both DFS and OS prediction. Furthermore, a decrease in the

hazard ratio with each additional lymph node removed was observed, suggesting an improved prognosis with more lymph nodes resected. However, an opposite effect can be observed from 39 removed lymph nodes. This non-linear relationship between the total number of resected lymph nodes and overall survival seems to be the reason for the poorer prognostic ability of LNR and LODDS.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TNM-Klassifikation des oralen Plattenepithelkarzinoms der AJCC 8.Edition	17
Abbildung 2: Prognostische Stadieneinteilung	18
Abbildung 3: Staging des HPV-positiven und HPV-negativen OPSCC gemäß der 8. Auflage der AJCC.....	19
Abbildung 4: Mathematische Definition des LNR	26
Abbildung 5: Mathematische Definition des LODDS.....	27
Abbildung 6: Veränderung der Hazard Ratio (HR) bei steigendem Lymphknotenbefall. Das Konfidenzintervall wird durch die blaue Fläche dargestellt. Die Verteilung der Patienten ist durch die graue Fläche gekennzeichnet.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und onkologische Charakteristika der Patientenkohorte.....	36
Tabelle 2: Grenzwerte für die alternativen N-Stagingsysteme gemäß der Definition des CART-Algorithmus	36
Tabelle 3: DFS- und OS-Raten für die verschiedenen Patientengruppen gemäß den vorgeschlagenen Lymphknotenklassifizierungsmodellen; berechnet mittels der Caplan-Meier-Analyse	37
Tabelle 4: Univariate Cox-Regression-Analyse bezüglich der DFS. Die N-Modelle wurden als metrische und kategoriale Variablen untersucht.	40
Tabelle 5: Multivariate COX-Analyse für die drei Lymphknotenklassifikationsmodelle bezüglich der DFS.....	42
Tabelle 6: Multivariate COX-Analyse für die drei Lymphknotenklassifikationsmodelle bezüglich der OS.	44
Tabelle 7: Werte der AUC für die verschiedenen Lymphklassifikationsmodelle	44
Tabelle 8: Paarvergleich mittels des Log-Rank-Tests zwischen der derzeit gültigen N-Stadieneinteilung und den drei alternativen Klassifikationsmodellen.....	46

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
DFS	Rezidivfreie Überleben
DOI	Depth of invasion (Tiefeninfiltration)
ENE	Extranodale Ausdehnung
HPV	Humanes Papillomavirus
LKN	Lymphknoten
LNB	Lymph node burden (Anzahl aller positiven Lymphknoten)
LNR	Lymph node ratio (Lymphknotenquotient)
LODDS	Logg Odds der betroffenen Lymphknoten
M	Fernmetastase
N	Nodus
OPSCC	Oropharynxkarzinom
OS	Gesamtüberlebensrate
OSCC	Orales Plattenepithelkarzinom
SD	Standartabweichung
T	Tumor

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Maligne Tumore sind zu 2-3 % in der Mundhöhle einschließlich der Lippen lokalisiert [3]. Davon lassen sich wiederum 90 % in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie den epithelialen Tumoren, zu denen auch das Plattenepithelkarzinom gehört, zuteilen [4]. Unter den Kopf- und Halstumoren tritt dieses Karzinom global gesehen am häufigsten auf, wobei eine wachsende Inzidenz vermerkt werden kann [5]. So steigerten sich die Neuerkrankungen in Europa von 2018 auf 2020 von 61 885 auf 65 279 neue Fälle pro Jahr. Damit belegt das orale Plattenepithelkarzinom den achtzehnten Rang der häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen in Europa und den siebzehnten in Deutschland [6, 7]. Statistiken des Robert-Koch-Instituts zufolge sind in Deutschland Männer fast doppelt so oft betroffen wie Frauen. Außerdem liegt ihr mittleres Erkrankungsalter mit 64 Jahren geringfügig unter dem der Frauen, welche im Durchschnitt erst mit 66 Jahren an oralen Plattenepithelkarzinomen erkranken [8].

Die Kanzerogenese wird insbesondere durch Rauchen und Alkohol begünstigt. Einzelnen erhöhen diese Risikofaktoren die Tumorentstehung um das sechsfache, wohingegen der kombinierte Missbrauch beider Kanzerogene das Risiko um das 30-fache steigert. Dieser synergistische Effekt beruht vor allem auf der alkoholinduzierten Permeabilitätssteigerung der Mukosa. Dadurch können die im Tabak enthaltenen Kanzerogene nun besser in die Zellen eindringen und diese durch Genmutationen, Eingriff in den Zellzyklus und Störungen der Apoptose entarten lassen [9, 10].

Des Weiteren wird das Kauen von Betelnuss als Risikofaktor deklariert [11]. Auch wenn der Konsum dieser Pflanze in den europäischen Ländern nicht weit verbreitet ist, ist es vor allem in Indien ein allgegenwärtiger Brauch [12].

Neben den bisher dargelegten habituellen Noxen kann die Dysplasie des Epithels mit konsekutiver Tumorentstehung auch viraler Natur sein. So wurde bereits 1983 eine orale Infektion mit HPV mit Plattenepithelkarzinomen in Verbindung gebracht [13]. Insbesondere die oropharyngeale Lokalisation des Tumors an Tonsillen und Zungengrund ist von dieser Entität. Vor allem bei Oropharynxlokalisation sollte der virusbedingte Tumor von Nicht-HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen abgegrenzt werden, da Papillomaviren vor allem durch das moderne Sexualverhalten übertragen werden und die

Prognose aufgrund höherer Strahlensensitivität der entarteten Zellen und gesünderen Lebensgewohnheiten der Patienten steigt [14-16].

Im Gegensatz zu dem Oropharynxkarzinomen (OPSCC) kommt dem HPV-Status keine prognostische Bedeutung beim OSCC zu. Derzeit können auch nur maximal 5% aller Mundhöhlenkarzinome einen positiven HPV-Status vorweisen, wobei das Virus oft gar nicht biologisch aktiv ist. Eine generalisierte HPV-Diagnostik beim oralen Plattenepithelkarzinom hat deshalb keine therapeutische Relevanz und wird in der Leitlinie auch nicht empfohlen [17].

Plattenepithelkarzinome können außerdem auf dem Grund einer vorbestehenden Präkanzerose entstehen. Definitionsgemäß entspricht eine Präkanzerose einer Reihe von Hauterkrankungen, die mit dem Risiko einhergehen maligne zu entarten [18]. Zu den wichtigsten fakultativen Präkanzerosen werden vor allem die Leukoplakie und der Lichen ruber planus, eine Autoimmunkrankheit, gezählt. Weitere Präkanzerosen sind Erythroplakie, Aktinische Cheilitis an den Lippen und submuköse Fibrose, welcher vor allem in Asien eine wichtige Bedeutung zukommt.

1.2 Diagnostik

Ein Plattenepithelkarzinom kann in der Mundhöhle sowohl exophytisch als auch endophytisch wachsen und deswegen klinisch sehr unterschiedlich imponieren. Typische Erscheinungsbilder liegen vor allem in Ulzerationen mit erhabenen leukoplakischen Randwällen und zerklüfteten, bei Berührung leicht blutenden, Oberflächen. Zu Beginn verspüren die Patienten häufig keine Schmerzen, was sich allerdings im Verlauf der Tumorentwicklung ändern kann. Patienten klagen dann oft über lokal brennende Beschwerden. Mit Wachstumsfortschritt kann es des Weiteren zu Taubheitsgefühl, Verlust des Nachbarzahnes und funktionellen Einschränkungen kommen. Allgemeinsymptomatisch können Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, die sogenannte B-Symptomatik, auftreten [17, 19].

Prinzipiell kann ein Plattenepithelkarzinom in der gesamten Mundhöhle vorkommen. Besonders häufig ist dieses jedoch am Mundboden, in der Retromolarregion oder am

seitlichen Zungenrand lokalisiert. Daher ist eine gewissenhafte Inspektion dieser Areale wichtiger Bestandteil der halbjährlichen zahnärztlichen Routineuntersuchung. Dabei sollte jede Schleimhautveränderung, die länger als zwei Wochen besteht, histologisch abgeklärt werden, um ein malignes Geschehen möglichst frühzeitig zu entdecken. Denn je früher adäquate kurative Maßnahmen ergriffen werden, desto besser ist die jeweilige Prognose der Patienten [19-21].

Goldstandard der Primärdiagnostik ist die Biopsieentnahme, mit anschließender histopathologischen Untersuchung [22]. Bei positivem Befund findet eine Bildgebung mittels CT oder MRT statt, wodurch die genaue Lokalisation und Größe des Tumors bestimmt werden können. Nachdem Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut frühzeitig lymphogen metastasieren, ist außerdem die radiologische Untersuchung der zervikalen Lymphknoten besonders wichtig. Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen reduziert die Prognose des Patienten erheblich, weshalb eine genaue und aussagekräftige Diagnostik in Form einer Bildgebung unumgänglich ist [23].

Auch wenn Karzinome des Kopfes und Halses gerade in anfänglichen Stadien nur eine relativ geringe Fernmetastasierungsrate aufweisen, so können in Stadium IV doch bis zu 55 % entfernte Organe betroffen sein. Dabei steht insbesondere die Lunge mit 80 % aller manifestierten Fernmetastasen im Vordergrund [24]. Aus diesem Grund und zum Ausschluss möglicher Zweitkarzinome ist es bei fortgeschrittener Tumorgroße unabkömmlich, ein Thorax- und Abdomen-CT sowie eine Panendoskopie durchzuführen, um die Prognose und Therapie bestmöglich anzupassen.

1.3 TNM-Staging

Beim Staging wird der Tumor in vollem Umfang untersucht, um eine Einschätzung des Krankheitsausmaßes zu erlangen. Dies dient sowohl zur genauen Therapieplanung und -umsetzung als auch zur Prognoseeinschätzung. Dadurch wird zwischen den verschiedenen kurativen und palliativen Therapieoptionen abgewogen und diese individuell an den Patienten angepasst [25]. Zur Klassifikation des Karzinoms wird das TNM-System herangezogen, das aufgrund neuer medizinischer Erkenntnisse durch die AJCC regelmäßig

überarbeitet und erweitert wird. Hierbei kann man ein klinisches und pathologisches Staging unterscheiden. Das initial durchgeführte klinische Staging basiert auf den klinischen Symptomen, körperlicher Untersuchung, Bildgebungen und möglichen Endoskopien. Anhand dieser Parameter erfolgt die Entscheidung der passenden Therapie für den Patienten. Im Unterschied dazu kann das pathologische Staging erst nach der Operation durch mikroskopische Untersuchungen des entnommenen Gewebes festgestellt werden. Dadurch kann die histologische Art des Tumors, seine Ausdehnung und die Beteiligung von Lymphknoten eindeutig bestimmt werden. Im pathologischen Staging wird außerdem die Invasion in Lymphgefäße, Venen und in die perineuralen Strukturen (L-, V- und Pn-Status) klassifiziert. Dadurch kann der weitere Verlauf der Therapie nach Tumoresektion angepasst werden [17, 25].

Sowohl das klinische als auch das pathologische Staging betrachten insbesondere Aspekte des Tumors (T), der Lymphknoten (N) und der Fernmetastasen (M) (s. Abb. 1).

In der aktuellen achten Auflage des AJCC-Stagings der oralen Plattenepithelkarzinome aus dem Jahr 2018 repräsentiert T sowohl den Durchmesser des Tumors als auch die maximale Infiltrationstiefe (DOI), welche in den vorangegangenen Auflagen unbeachtet blieb.

N beschreibt das Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Bis 2017 wurde das N-Stadium hierbei vor allem anhand des solitären oder multiplen Auftretens, der Lateralität und der Größe der Lymphknotenmetastase festgemacht [26]. In einigen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass eine schlechte Prognose insbesondere mit extranodalem Wachstum zusammenhängt [27]. Dieses liegt vor, sobald der Tumor die fibröse Kapsel des Lymphknotens durchbrochen hat. Deshalb wurde 2018 zusätzlich das extrakapsuläre Wachstum (ENE) sowohl im klinischen (c) als auch pathologischen (p) Staging des N-Stadiums eingeführt. Dabei spielt die Ausdehnung des ENE jedoch in der klinischen Beurteilung keine Rolle. Lediglich in der pathologischen Untersuchung wird zwischen mikroskopischen und makroskopischen extrakapsulärem Wachstum unterschieden. Durch die Betrachtung des ENE in der neuen Auflage der AJCC findet also ein generelles Upstaging aller Patienten mit positivem extrakapsulärem Wachstum statt, was eine intensivere Therapie zur Folge hat [28]. Außerdem ist es wichtig zu erwähnen, dass sich diese Einteilung des N-Stadiums lediglich auf das orale Plattenepithelkarzinom bezieht.

Bei dem Oropharynxkarzinom (OPSCC) ist das N-Staging vor allem von dem HPV-Status abhängig (s. unten).

Unter M wird der Befall entfernter Organe verstanden. Anhand dieser Klassifikation können die Tumore in Stadien eingeteilt werden, welche maßgeblich für die Entscheidung einer kurativen oder palliativen Therapie sind (s. Abb. 2).

Durch die langjährige und einfache Benutzung dieser allgemeingültigen Klassifikation hat das TNM-System große Akzeptanz erlangt und weist infolgedessen Effektivität auf [29]. Dabei ist jedoch die Tumorgöße weniger bedeutend als die Tiefe der Tumorf infiltration in das Gewebe [30, 31]. Zusätzlich treten bei Kopf- und Halskarzinomen zunehmend weitere klinische Parameter, beispielsweise die Assoziation mit HPV, in den Vordergrund und führen trotz ähnlicher Tumorgöße zu einer größeren Bandbreite an Therapiemöglichkeiten [32, 33]. Erste Aspekte dieser neuen Erkenntnisse wurden schon in dem derzeit aktuellen Staging der AJCC berücksichtigt, welches somit, verglichen mit den vorangegangenen Klassifikationen, individueller auf den einzelnen Patienten eingeht [28, 34, 35].

Wie bereits erwähnt, ist insbesondere die Einteilung des N-Stagings beim Oropharynxkarzinom von der Assoziation mit HPV abhängig (s. Abb. 3). Anatomisch ist der Oropharynx durch den Isthmus faucium von der Mundhöhle abgegrenzt. Diese Schlundenge wird lateral durch die Arci palatoglossus et palatopharyngeus gebildet. Nach superior und inferior stellt der weiche Gaumen beziehungsweise der Zungengrund die Begrenzung des Isthmus faucium und somit die anatomische Trennlinie zwischen Mundhöhle und Oropharynx dar [36]. Im Oropharynx selbst sind neben dem weichen Gaumen und dem distalen Drittel des Zungengrundes, die Tonsillen, die Valleculae epiglotticae und die Oropharynxwände lokalisiert [36, 37]. Gemeinsam bilden sie einen Teil des oberen Aerodigestivtrakts. Die lymphoepithelialen Gaumen- und Zungenmandeln im Oropharynx dienen häufig als Ursprung von HPV-16-positiven Oropharynxkarzinomen [37]. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass diese im Gegensatz zum HPV-negativen OPSCC kaum am weichen Gaumen oder an den Pharynxwänden auftreten [38]. Insgesamt kann mittlerweile in knapp 70 % aller OPSCC eine HPV-Infektion nachgewiesen werden [39]. Im Vergleich zum OSCC sind beim OPSCC mit positivem HPV-Status vor allem junge kaukasische Männer, die nicht rauchen, betroffen. Ist das Oropharynxkarzinom nicht mit

dem Virus infiziert, ähnelt die Risikogruppe stark der beim oralen Plattenepithelkarzinom [37]. Neben der betroffenen Patientengruppe unterscheiden sich die HPV-positiven und HPV-negativen OPSCC zusätzlich stark hinsichtlich der Prognose. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei virusinfizierten Patienten 82 %, wohingegen die OS im gleichen Zeitraum bei HPV-negativen Patienten lediglich bei 35 % liegt [40]. Das begründet sich einerseits in der höheren Strahlensensitivität des HPV-positiven Karzinoms [41]. Andererseits liegen bei diesen beiden Oropharynxkarzinomen unterschiedliche Risikofaktoren vor, wodurch sich ein HPV-positiver Status als eigene biologische Entität herausstellt. Dadurch haben die Oropharynxkarzinome generell die beste Überlebensrate unter den Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich [42].

Bis zur 8. Auflage der AJCC wurde beim Staging der Oropharynxkarzinome der HPV-Status nicht berücksichtigt (s. Abb. 3). Dennoch wurden diese aufgrund von Lymphknotenmetastasen häufig einem Stadium zugeordnet, wobei jedoch die Prognose deutlich besser war, als bei HPV-negativen Patienten im gleichen Stadium [43]. Zusätzlich zeigt extrakapsuläres Wachstum der Lymphknotenmetastasen keinen Einfluss auf das Überleben oder die Rezidivwahrscheinlichkeit. Dieser Faktor ist jedoch gerade beim HPV-negativen Karzinom besonders ausschlaggebend für die Prognose [44, 45]. Beim HPV-positiven OPSCC ist hingegen vor allem die Anzahl der Lymphknotenmetastasen von Bedeutung. Insbesondere bei mehr als 5 betroffenen Lymphknoten verschlechtert sich die Überlebensrate drastisch [46]. Nachdem sich die HPV-Assoziation, wie eben geschildert, stark auf die Prognose und folglich auch auf die Therapie auswirkt, wurde das N-Staging neu klassifiziert. Bei einem positiven HPV-Status wird das extrakapsuläre Wachstum nicht beachtet und die Einteilung erfolgt nun anhand der Anzahl der betroffenen Lymphknoten. Im Vergleich dazu wird bei einem HPV-negativen OPSCC der Fokus bei den Lymphknotenmetastasen auf die Größe, die Lateralität und die extranodale Ausdehnung gelegt [37].

Somit gleicht das N-Stadium des OSCC dem des HPV-negativen OPSCC. Wichtig ist jedoch zu betonen, dass der HPV-Status beim oralen Plattenepithelkarzinom bislang keine Rolle bei der Prognose und Therapie spielt. Folglich ändert sich das Lymphknoten-Staging hier nicht durch das Vorliegen einer HPV-Infektion [17].

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm, ≤ 5 mm depth of invasion (DOI)
T2	Tumor ≤ 2 cm und DOI > 5 mm und ≤ 10 mm Tumor > 2 cm aber ≤ 4 cm und ≤ 10 mm DOI
T3	Tumor > 4 cm oder jeder Tumor > 10 mm DOI
T4a	Tumor infiltriert nur die angrenzenden Strukturen
T4b	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis und/oder umschließt die A. carotis interna
N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem solitären, ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, Extranodales Wachstum (ENE (-))
N2	Metastase(n) in einem solitären, ipsilateralen Lymphknoten > 3 cm, aber ≤ 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten ≤ 6 cm in größter Ausdehnung oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤ 6 cm in größter Ausdehnung, ENE (-)
N2a	Metastase(n) in einem solitären, ipsilateralen Lymphknoten > 3 cm, aber ≤ 6 cm in größter Ausdehnung, ENE (-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten ≤ 6 cm in größter Ausdehnung, ENE (-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤ 6 cm in größter Ausdehnung, ENE (-)
N3	Metastase(n) in Lymphknoten > 6 cm in größter Ausdehnung, ENE (-), oder Metastase in einem/mehreren Lymphknoten und klinisch ENE (+)
N3a	Metastase in Lymphknoten > 6 cm und ENE (-)
N3b	Metastase in einem/mehreren Lymphknoten und klinisch beurteilte ENE (+)
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastase
M1	Fernmetastase

Abbildung 1: TNM-Klassifikation des oralen Plattenepithelkarzinoms der AJCC 8. Edition [47].

Stadium	
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	Ab T3 oder N1, solange M0 vorliegt
VI	Ab T4 oder N2 oder M1

Abbildung 2: Prognostische Stadieneinteilung [47].

T – Primärtumor		
	HPV-positives OPSCC	HPV-negatives OPSCC
T1	Tumorgröße ≤ 2 cm	Tumorgröße ≤ 2 cm
T2	Tumorgröße 2-4 cm	Tumorgröße 2-4 cm
T3	Tumorgröße > 4cm oder Tumorausbreitung auf linguale Fläche der Epiglottis	Tumorgröße > 4cm oder Tumorausbreitung auf linguale Fläche der Epiglottis
T4a	Tumorausbreitung auf Larynx, äußere Zungenmuskulatur, mediale Pterygoidmuskulatur, harter Gaumen oder Mandibula	Tumorausbreitung auf Larynx, äußere Zungenmuskulatur, mediale Pterygoidmuskulatur, harter Gaumen oder Mandibula
T4b	Tumorausbreitung auf laterale Pterygoidmuskulatur, Procc. Pterygoidei, Lateraler Nasopharynx, Schädelbasis oder Umschluss der A. carotis	Tumorausbreitung auf laterale Pterygoidmuskulatur, Procc. Pterygoidei, Lateraler Nasopharynx, Schädelbasis oder Umschluss der A. carotis
N – Regionäre Lymphknotenmetastasen		
	HPV-Positives OPSCC	HPV-negatives OPSCC
pN1	Metastasen ≤ 4 LKN	Metastase in einem einzigen ipsilateralen LKN, ≤ 3cm und ENE (-)
pN2	Metastasen > 4 LKN	Aufteilung in pN2a, pN2b und pN2c
pN2a		Metastase in einem einzigen ipsi- oder kontralateralen LKN, ≤ 3 cm und ENE (+) oder

		Ipsilaterale Lymphknotenmetastase 3-6cm und ENE (-)
pN2b		Metastasen in mehreren ipsilateralen LKN, ≤ 6 cm und ENE (-)
pN2c		Metastasen in bilateralen oder kontralateralen LKN, ≤ 6 cm und ENE (-)
pN3a		Metastase in einem LKN, > 6 cm und ENE (-)
pN3b		Metastase in einem einzigen ipsilateralen LKN, > 3 cm und ENE (+) oder Metastasen in mehreren LKN mit ENE (+)
M – Fernmetastase		
	HPV-positives OPSCC	HPV-negatives OPSCC
M1	Fernmetastase	Fernmetastase

Abbildung 3: Staging des HPV-positiven und HPV-negativen OPSCC gemäß der 8. Auflage der AJCC [47].

1.4 Therapie

Die Therapiewahl ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, Größe, Lokalisation und Staging des Tumors und wird nach interdisziplinärer Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachrichtungen festgestellt. Bei der kurativen Therapie ist das vorrangige Ziel die Heilung des Patienten durch die Entfernung des Tumors und gegebenenfalls seiner Metastasen. Goldstandard der kurativen Behandlung besteht in der Resektion des Tumors [48]. Außerdem kann zusätzlich oder bei kleinen Tumoren auch in Monotherapie eine Radiatio mit oder ohne Chemotherapie zur kurativen Intention eingesetzt werden. Nachdem bei oralen Plattenepithelkarzinomen oft frühe lymphogene und okkulte Metastasen vorliegen, wird standardmäßig neben der Resektion des Tumors eine chirurgische Dissektion der zervikalen Lymphknoten durchgeführt [25].

An die Resektion schließt sich zur Wiederherstellung der Funktion und Ästhetik die Rekonstruktion des entfernten Weich- und Hartgewebes an. Dadurch wird die Sprach- und Schluckfunktion durch verschiedene Haut-, Gewebe- und Knochentransplantate wieder möglichst gut hergestellt und dem Patienten so zu einer verbesserten Lebensqualität verholfen [48].

Postoperativ kann sich eine adjuvante Bestrahlung der resezierten Region anschließen. Indikationen hierfür sind insbesondere Tumorstadium 3 und 4, positive Resektionsränder oder ein positiver Lymphknotenbefall [49-51]. In den anfänglichen T-Stadien überwiegen die Nachteile der Radiatio, da kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu der chirurgischen Monotherapie ausgemacht werden kann. Zusätzlich kann eine Chemotherapie mit Cisplatin die Rezidivwahrscheinlichkeit senken und somit auch das Gesamtüberleben steigern [52, 53].

Im Gegensatz dazu fokussiert sich die palliative Behandlung auf die Schmerzlinderung und die Erhaltung einer dementsprechenden Lebensqualität. In Monotherapie können die Radiatio und die Chemotherapie als palliative Behandlungsmethode fungieren [25].

1.5 Prognose und Nachsorge

Die allgemeine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 50 % [8, 54, 55]. Sobald jedoch ein Rezidiv auftritt, vermindert sich diese drastisch. Das Rezidivrisiko steigt vor allem durch positive Resektionsränder, fortgeschrittenes T-Stadium und extranodales Wachstum der Lymphknotenmetastasen [54, 56-58]. Liegt ein positiver Lymphknoten vor, so sinkt die allgemeine Überlebensrate sogar um die Hälfte [59].

Insbesondere in den ersten beiden Jahren nach der Tumorbehandlung ist die Rezidivwahrscheinlichkeit stark erhöht. Rund 70 % aller Rezidive treten in dieser Zeit auf. Nach über 5 Jahren beträgt das Risiko einer erneuten Manifestation lediglich 10 % [54]. Aus diesem Grund wird die Nachsorge der Patienten mit oralem PLECA in den ersten 5 Jahren besonders engmaschig durchgeführt. Hierbei werden neben der ehemaligen Tumorregion die zervikalen Lymphknoten sowohl klinisch als auch mittels bildgebenden Verfahren auf maligne Raumforderungen untersucht [25]. Ziel der Nachsorge liegt in der Evaluation des therapeutischen Erfolgs, dem frühzeitigen Erkennen eines Karzinomrezidivs und der psychologischen Rehabilitation der Patienten [54]. Dadurch können erneute Läsionen bereits zu Beginn erkannt und therapiert werden, wodurch sowohl die Prognose als auch die Lebensqualität steigt.

1.6 Lymphknotenmetastasen als Prognosefaktor

Die Lymphdrainage der Mundhöhle erfolgt über ein komplexes System, welches etwa 300 Lymphknoten miteinander verknüpft [60]. Dabei werden die zervikalen Lymphknoten in verschiedene Level eingeteilt [61]. Abhängig von der Lokalisation des Tumors und folglich vom Lymphabfluss können sich Metastasen in den verschiedenen Lymphknotenleveln bilden. So ist bei einem PLECA des Mundbodens vor allem das erste und zweite Level betroffen, wohingegen bei einem Zungenkarzinom Metastasen bis Level IV auch ohne Metastasen in Leveln I-III möglich sind (sogenannte Skip Metastasis) [62]. Nachdem das zervikale Lymphsystem nicht nur sehr komplex sondern auch aus kreuzenden Gefäßen aufgebaut ist, besteht vor allem bei mittelliniennahen sowie bei Zungen- und Mundbodentumoren die Gefahr einer kontralateralen Metastasierung [63].

Die Wahrscheinlichkeit Lymphknotenmetastasen zu entwickeln ist unter anderem sowohl von der Tumorgroße als auch von seiner Infiltrationstiefe abhängig [60, 64, 65]. So besteht bei den Stadien T1 und T2 ein Metastasenrisiko von 30 %, wohingegen bei den höheren T-Stadien mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 60 % Metastasen zu finden sind [60]. Besonders bei einer Tumordicke ab 4 mm ist von einer erhöhten Lymphknoteninfiltration auszugehen und eine prophylaktische Neck Dissection sollte durchgeführt werden [64]. Nachdem rund 25 % aller Lymphknotenmetastasen nicht präoperativ festgestellt werden können, ist diese elektive Neck Dissection trotz ihres invasiven Eingriffs und den damit verbundenen Risiken gerechtfertigt [66].

Generell sind beim oralen PLECA hauptsächlich die Level I-III betroffen [67]. Eine Ausnahme bildet hier jedoch das Zungenkarzinom, da dieses in bis zu 10 % der Fälle lediglich in Level IV metastasiert [60]. Die Metastasierung in die niedrigeren Level (IV und V) geht dabei allerdings mit einer deutlich erhöhten Fernmetastasenrate bei gleichzeitig reduzierter Überlebensrate einher [68, 69]. Neben dem Auftreten von Metastasen in niedrigen Leveln begünstigen multiple oder bilaterale Metastasen ebenfalls die Metastasierung in entfernte Organe, besonders in Lunge oder Leber [70]. So haben also vor allem die Anzahl der betroffenen Lymphknoten und deren Lage eine hohe prognostische Aussagekraft [70, 71]. Dies spiegelt sich auch in der 5-Jahres-Überlebensrate wider, welche sich durch das Auftreten von bereits einer zervikalen Metastase um bis zu 50 % reduzieren kann [59, 71]. Somit sind Lymphknotenmetastasen ein elementarer prognostischer Faktor für die generelle Überlebenswahrscheinlichkeit und das rezidivfreie Überleben.

1.6.1 Neuerungen in der N-Klassifikation der 8. Auflage

Dieses Wissen wird auch im N-Staging der oralen Plattenepithelkarzinome berücksichtigt. So galt bis 2018 die 7. Auflage der AJCC, bei der jedoch das extranodale Wachstum (ENE) der Lymphknotenmetastase nicht berücksichtigt wurde. Durch viele veröffentlichte Studien, die dem extrakapsulären Wachstum immer mehr Bedeutung hinsichtlich der Prognose und Therapie zugesprochen haben, ist das ENE in der aktuellen 8. Auflage ein wichtiger Bestandteil für die Einteilung des N-Stadiums beim OSCC. Weiterhin wird dennoch die Größe, das solitäre oder multiple Auftreten und die uni- oder bilaterale Lage der Lymphknotenmetastasen zum Staging herangezogen. Dabei werden Patienten

mit extranodaler Ausdehnung der Metastase generell hochgestuft, da das Auftreten in Verbindung mit weiteren Risikofaktoren zu einer schlechteren Überlebensrate führt [72].

Derzeit spielt beim Staging des OSCC der Nachweis von HPV keine weitere Rolle. Im Vergleich hierzu kann jedoch beim OPSCC eine weitere Änderung in der achten Auflage hinsichtlich des N-Stagings vermerkt werden. Hierbei wird das N-Stadium nun anhand der HPV-Assoziation bestimmt. Liegt ein HPV-positiver Status des OPSCC vor, so wird das ENE nicht beachtet, da es lediglich auf die Anzahl der betroffenen Lymphknoten ankommt. Dabei gelten 4 Lymphknoten mit Metastasen als Grenzwert [28, 37]. Dahingegen ist das ENE jedoch beim HPV-negativen Karzinom bedeutend. Zusätzlich zum ENE-Status wird die Größe, Lateralität und das solitäre oder multiple Auftreten zur Einteilung des N-Stadiums hinzugezogen (Abb. 3) [37].

Auch wenn die derzeit aktuelle Auflage schon einige Verbesserungen hinsichtlich des N-Stagings aufzeigt, ist eine eindeutige und individuelle Prognose der OSCC-Patienten anhand des N-Stadiums noch nicht immer zufriedenstellend möglich [73-75]. Zwar können Patienten einem N-Stadium zugeordnet werden, trotzdem kann sich das individuelle Rezidivrisiko erheblich unterscheiden und Hochrisikopatienten können dadurch nicht ausgemacht werden. Um jedoch den Patienten durch die N-Klassifikation eine bestmöglich angepasste Therapie und Nachsorge anbieten zu können, müssen mögliche andere Klassifikationssysteme für das N-Staging geprüft werden [76-78]. Anhand dieser soll die Risikostratifizierung optimiert werden und den Patienten so zu einer verbesserten Überlebensrate und verringertem Rezidivrisiko verholfen werden [76]. Viele Studien beschäftigen sich derzeit mit der Suche nach dem bestmöglichen Lymphknotenklassifikationssystem für OSCC. In der Literatur werden alternative Systeme, die die Gesamtzahl der entfernten Lymphknoten und/oder die Anzahl der metastasierten Lymphknoten berücksichtigen, vorgestellt.

Die Prognosefähigkeit für die verschiedenen alternativen Lymphknotenklassifikationsmodelle wird derzeit auch für viele weitere Tumorlokalisationen, wie zum Beispiel bei Darm-, Pankreas- oder Brustkarzinomen untersucht [82, 92-94, 101, 103, 104].

1.6.2 Alternative N-Klassifikationssysteme

1.6.2.1 Anzahl positiver Lymphknoten – Lymphknotenlast (Lymph node burden)

Unter anderem wird die hohe prognostische Relevanz der Anzahl der positiven Lymphknoten postuliert [79]. Diese sogenannte Lymphknotenlast (LNB) wird bisher, wie bereits erwähnt, jedoch nicht beim oralen sondern nur beim oropharyngealen HPV-positiven Plattenepithelkarzinom in der 8.Auflage der AJCC berücksichtigt [37]. Laut Ho et al. kann die Anzahl der betroffenen Lymphknoten andere Parameter wie Lateralität, Größe und vielleicht extrakapsuläres Wachstum als unabhängiger Prädiktor auch bei oralen Plattenepithelkarzinomen ersetzen [80]. Umso mehr konnten sie die Bedeutung der gesamten Anzahl aller betroffenen Lymphknoten darlegen, da sich bei jedem zusätzlich entfernten positiven Lymphknoten das Sterberisiko erhöhte [80]. Die Prognoseverlässlichkeit des LNB könnte deshalb die des konventionellen N-Stagings der AJCC übertreffen [75, 80]. Dieses Ergebnis lässt sich nicht nur für das OSCC feststellen, sondern auch für alle HPV-negativen Plattenepithelkarzinome des Kopfes und Halses [42].

Die Prognosefähigkeit der Anzahl betroffener Lymphknoten wird derzeit auch für viele weitere Tumorlokalisationen untersucht. Insbesondere das Schilddrüsenkarzinom steht dabei im Fokus. Bei diesem zeigt das LNB ebenfalls die höchste Prognosegenauigkeit [81].

Im Gegensatz zum Schilddrüsenkarzinom verhält sich die reine Anzahl der befallenen Lymphknoten beim Kolonkarzinom anders [82]. Hier scheint sie nicht als unabhängiger Prognosefaktor ausschlaggebend. Von größerer Bedeutung scheint hier die Lymph Node Ratio (LNR) zu sein. Bei diesem und anderen alternativen Klassifikationsmodellen, welche derzeit in diversen Studien für unterschiedliche Karzinomlokalisationen kontrovers diskutiert werden, fließt die Gesamtzahl der entfernten Lymphknoten in die Berechnung ein (s. unten). Dadurch hat die Anzahl aller resezierten Lymphknoten einen indirekten Einfluss auf die Vorhersage der OS und DFS [82-84].

1.6.2.2 Lymph node Ratio (LNR)

Wie bereits dargelegt, ist vor allem das Auftreten und eine hohe Anzahl von Lymphknotenmetastasen mit einer schlechten Prognose assoziiert [59]. Allerdings kann es durch eine inadäquate Neck Dissection zur sogenannten stage migration kommen [85]. Darunter wird die falsche Zuordnung des Patienten in der TNM-Klassifikation verstanden. Vor allem aufgrund von unvollständig entfernten Lymphknoten oder unzureichender histopathologischer Untersuchung kann es zu einer falschen N-Stadieneinteilung des Patienten kommen [86]. Folglich ändert sich sowohl die Therapie als auch die Prognose des Betroffenen. Dadurch kommt es zu einer Untertherapie, welche wiederum in einer verschlechterten OS- und DFS-Prognose resultiert [77, 87]. Zur Vermeidung dieser falschen N-Klassifikation ist deshalb fraglich, ob lediglich die absolute Zahl der betroffenen Lymphknoten betrachtet werden darf [88].

Eine adäquate Neck Dissection ist also für die korrekte Einteilung des N-Stadiums unbedingt erforderlich. Dabei spielt ebenfalls die Anzahl aller entfernten Lymphknoten eine wichtige Rolle. So sollten mindestens 18 Lymphknoten reseziert werden, um eine genaue Prognose treffen zu können [73, 89, 90]. Patienten, denen weniger als diese 18 Lymphknoten entfernt wurden, haben ein 88 % höheres Sterberisiko und eine 53 % höhere Rezidivwahrscheinlichkeit. Diese Anzahl kann als mögliches zusätzliches Entscheidungskriterium einer angemessenen adjuvanten Therapie angesehen werden [73]. Um jedoch nicht von einer vorgeschriebenen absoluten Anzahl der entfernten Lymphknoten abhängig zu sein, entstanden N-Klassifikationsmodelle, bei denen die Relation von betroffenen zu entfernten Lymphknoten von Bedeutung ist.

In diesem Zusammenhang wurde der Begriff der Lymph Node Ratio (LNR) eingeführt, welche sich aus dem Verhältnis der positiven Lymphknoten zur Gesamtzahl der entfernten Lymphknoten ergibt (s. Abb. 4). Obwohl das aktuell gültige N-Stadium bei einigen Patienten ähnlich ist, kann sich ihre individuelle LNR aufgrund einer unterschiedlichen Zahl entfernter LKN maßgeblich unterscheiden. Dadurch könnten Hochrisikopatienten besser identifiziert werden, welche zur Rezidivprävention eine aggressivere adjuvante Therapie erhalten sollten [91]. So werden Patienten mit LNR-Werten ab 20 % zu den besonders Gefährdeten gezählt, auch wenn die üblichen Risikofaktoren wie positive Resektionsränder oder extrakapsuläres Wachstum nicht zwangsläufig vorliegen müssen

[2]. Ihr Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln und der Krankheit zu erliegen, erhöht sich um über das Doppelte [87].

In Bezug auf Brust-, Magen- und Darmkarzinome haben viele Studien gezeigt, dass LNR eine zuverlässigere Prognose im Vergleich zu dem klassischen pN zulässt [92-94]. Dies wurde ebenso für das orale PLECA bewiesen [2, 87, 91]. Allerdings lässt sich der Tumor der Mundhöhle aufgrund der Lokalisation in anatomische Subtypen einteilen, weshalb zunächst die allgemeine Gültigkeit für all jene Subtypen geprüft werden muss. Sowohl für Karzinomlokalisierung am Mundboden als auch an Zunge, bukkaler Mukosa und sogar bei Infiltration des Unterkiefers kann in Studien ein hoher prognostischer Wert der LNR in Bezug auf DFS und OS aufgezeigt werden [95-99]. So steigert laut Safi et al. eine LNR von über 7 % bei einer Unterkieferinfiltration das Risiko eines Rezidivs um das 11-fache [98]. Ähnliche Werte können für die Zungenkarzinome festgestellt werden [95, 97]. Es kann also festgehalten werden, dass die LNR bei vielen anatomischen Subtypen des PLECA einen hohen Stellenwert hat. Dennoch muss geprüft werden, ob eine allgemeine Gültigkeit der Korrelation zwischen LNR und der OS beziehungsweise DFS besteht.

$$LNR = \frac{pnod}{tnod}$$

pnod = Anzahl der positiven Lymphknoten

tnod = Anzahl aller entfernten Lymphknoten

Abbildung 4: Mathematische Definition des LNR.

1.6.2.3 LODDS

Obwohl die LNR zunächst als ein zuverlässiger und unabhängiger Prognosefaktor beim oralen PLECA belegt wurde, stellt vor allem die fehlende Diskriminierung der Patienten ohne positive Lymphknoten ein Problem dar [78, 88]. Durchschnittlich werden bei 40 % aller elektiven Neck Dissections keine Lymphknotenmetastasen histologisch diagnosti-

ziert, weshalb der prognostische Vorteil der LNR gegenüber der pN bei circa einem Drittel aller Patienten nicht vorhanden ist [88, 100]. Auch für LNR = 1 ist die Voraussage von Prognose und Therapie nicht eindeutig. Insbesondere für LNR-Werte unter 0,2 und über 0,6 wurde deshalb die Log odds of positive lymph nodes (LODDS) eingeführt [77, 88]. LODDS definiert sich als der Logarithmus des Quotienten aus der Anzahl aller positiven Lymphknoten und der Anzahl aller negativen Lymphknoten [101]. Zusätzlich wird der Faktor 0,5 sowohl zum Zähler als auch zum Nenner addiert, um Nullwerte zu vermeiden (s. Abb. 5). Dadurch kann auch eine aussagekräftige Prognose für Patienten ohne positive Lymphknoten getroffen werden [78]. Die LODDS zeigt sich also als Funktion der Anzahl aller negativen Lymphknoten, wohingegen die LNR eine Funktion der Anzahl aller entfernten Lymphknoten widerspiegelt. So gelingt es, LODDS zwischen Patienten mit gleicher LNR zu differenzieren [101]. Dadurch kann Understaging oder stage migration durch LODDS vermieden und eine präzisere Prognose getroffen werden [102].

Für Karzinome des Darms oder des Pankreas wurde LODDS bereits als unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf die allgemeine Überlebensrate und das rezidivfreie Überleben bestätigt [88, 101, 103, 104]. Einige Studien zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen LODDS und der 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit oralen PLECA [77, 105]. Dabei hatten Patienten mit höheren LODDS-Werten eine schlechtere Überlebensrate [77]. Im Gegensatz zur LNR konnte LODDS durch multivariate Analysen als unabhängiger Prognosefaktor für die Überlebensrate bestätigt werden [105]. Zusätzlich konnte auch die Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der LODDS kürzlich nachgewiesen werden [75, 102]. Dies wird derzeit allerdings noch kontrovers diskutiert [105].

$$LODDS = \log \frac{(pnod + 0,5)}{(tnod - pnod + 0,5)}$$

pnod = Anzahl der positiven Lymphknoten

tnod = Anzahl aller entfernten Lymphknoten

Abbildung 5: Mathematische Definition des LODDS.

1.6.3 Limitationen der alternativen N-Klassifikationsmodelle

Die oben beschriebenen alternativen N-Klassifikationssysteme, die Parameter wie die Gesamtzahl der entfernten LKN und/oder die Anzahl metastasierter Lymphknoten berücksichtigen, könnten von Faktoren beeinflusst werden, die keine Relevanz zur Prognose des Patienten zeigen. Solche Faktoren könnten vor allem die Lateralität und die Extension der Neck Dissection sein [106], da das chirurgische Ausmaß der Lymphknotenentfernung von der subjektiven Meinung des Chirurgen und/oder des Pathologen abhängt.

1.6.4 Ziele der vorliegenden Studie

Primär soll durch die hier vorliegende retrospektive Studie die Fähigkeit der aktuellen und alternativen N-Klassifikationssysteme bezüglich der Patientenstratifizierung untersucht werden. Dadurch soll das System mit der besten Prognosefähigkeit hinsichtlich der DFS und OS bei Patienten mit OSCC ausgemacht werden und eine Empfehlung des präzisesten N-Klassifikationsstadiums ausgesprochen werden können. Dazu sollen außerdem diese alternativen Systeme sowohl untereinander als auch mit der aktuellen N-Klassifikation der AJCC verglichen werden.

Neben den primären Zielen gilt es zusätzlich, sekundäre Ziele zu erreichen. So sollen die demografischen und tumorspezifischen Daten der Patientenkohorte analysiert werden. Dies bietet Aufschluss über die Hauptrisikogruppen und kann als möglicher Anhaltspunkt künftiger Vorsorgeuntersuchungen dienen. Des Weiteren soll die Bedeutung der Lateralität der Lymphknotenmetastasen und des Ausmaßes der Neck Dissection bei den alternativen N-Klassifikationssystemen untersucht werden. Anhand dieser Ergebnisse kann die Wertigkeit dieser Systeme besser eingeschätzt werden. Als letztes sekundäres Ziel ist außerdem die Untersuchung der Assoziation zwischen der Gesamtzahl entfernter Lymphknoten und der Prognose anzuführen. Diese kann künftig als mögliche Orientierungshilfe bei der Ausräumung der Lymphknotenlevel herangezogen werden.

Generell kann den Patienten dadurch in Zukunft eine verbesserte N-Klassifikation und folglich eine bessere Therapie und Nachsorge gewährleistet werden. Somit kann die DFS

und OS beim OSCC gesteigert werden. Aufgrund der kontroversen Studienlage derzeit ist dieser Studie also eine hohe Relevanz zuzuschreiben.

2. Material und Methoden

In dieser Studie wurden retrospektiv verschiedene Parameter des oralen Plattenepithelkarzinoms im Hinblick auf ihre prognostische Wertigkeit miteinander verglichen. Patienten, die zwischen Juni 2013 und Juni 2019 die Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms bekamen und deshalb kurativ in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität behandelt wurden, wurden für diese Untersuchung herangezogen. Zuvor wurde das Einverständnis der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität eingeholt (Projekt-Nr.: 21-0040).

In einer Exceltabelle wurden die Parameter zunächst systematisch dokumentiert. Dabei wurde insbesondere großes Augenmerk auf das Vorhandensein von Rezidiven und das Ableben durch den Tumor gelegt. Folgende Parameter wurden in der univariaten Analyse berücksichtigt:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Adjuvante Therapie
4. pT-Stadium gemäß der 8. Auflage der AJCC
5. pN-Stadium gemäß der 8. Auflage der AJCC
6. Differenzierungsgrad
7. Lymphbahninvasion
8. Blutgefäßinvasion
9. Extranodales Wachstum (ENE)
10. Perineurale Invasion
11. Lateralität der ND
12. Ausmaß der ND
13. LNB
14. LNR (metrisch und nominal)
15. LODDS (metrisch und nominal)

Die Parameter, die sich statistisch signifikant in der univariaten Analyse zeigten, wurden mittels der multivariaten Analyse weiter untersucht. Diese Variablen wurden anschließend mit dem Vorhandensein von etwaigen Lymphknotenmetastasen beziehungsweise

den LNR und LODDS in Relation gesetzt. Dadurch konnte die Vorhersagegenauigkeit der drei aktuell diskutierten Prognoseansätze gut miteinander und zum offiziellen System der AJCC verglichen werden.

Die Inklusionskriterien für die vorliegende Studie bestanden in [107]:

1. Die Intention einer kurativen Tumorsektion mit gleichzeitiger uni- oder bilateraler Neck Dissection in mindestens zwei der fünf Lymphknotenlevel (I-V) nach Robbins [61]
2. Vollständiges Vorliegen aller Daten hinsichtlich des N-Stadiums unter Einbeziehung des ENE (extranodales Wachstum)

Die Exklusionskriterien bestanden in [107]:

1. Neoadjuvante Behandlung
2. Vorangegangene Malignität des Oropharynx
3. Vorangegangene Neck Dissection
4. Vorangegangene Bestrahlung im Kopf-/Halsbereich
5. Tumorsektionen mit R1-Status
6. Neck Dissection mit weniger als 10 entfernten Lymphknoten

2.1 Datenanalyse

Die Daten wurden anhand der krankenhausinternen Datenbank SAP der Ludwig-Maximilians-Universität und der darauf gespeicherten Arztbriefe und Nachsorgeprotokolle erhoben. Bei Nachsorge außer Haus wurden die Hausärzte und Patienten telefonisch kontaktiert und zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt. Im Todesfall wurden die Hinterbliebenen um Auskunft über Todeszeitpunkt und -ursache gebeten.

Das TNM-Staging der Plattenepithelkarzinome fand gemäß der aktuellen 8. Auflage der American Joint Commission on Cancer aus dem Jahr 2017 statt. Wenn es möglich war, wurden die vor 2017 diagnostizierten Karzinome anhand der pathologischen Gutachten

dem aktuellen Stagingssystem angepasst. Nachdem das Vorliegen aller wichtigen Daten der Lymphknotenparameter, inklusive des ENE, ein Einschlusskriterium in der hier vorliegenden Studie war, konnte das N-Stadium immer akkurat bestimmt werden. Bei dem T-Stadium jedoch konnte nicht immer eine Anpassung stattfinden, da zur erneuten Einteilung wichtige histopathologische Daten fehlten, die damals noch nicht routinemäßig erhoben wurden. Dennoch ist ein bestmöglicher Vergleich der Plattenepithelkarzinome über die Jahre hinweg dadurch gewährleistet [107].

Als klinische Endpunkte wurden die Überlebensrate (OS) und das rezidivfreie Überleben (DFS) definiert. OS wurde als Zeitspanne von der Operation bis zum Todesdatum beziehungsweise zur letzten Nachsorgeuntersuchung festgelegt. Patienten, die aufgrund karzinomunabhängiger Ursachen verstarben, wurden zu ihrem Todeszeitpunkt zensiert. Alle anderen Patienten erschienen postoperativ mindestens 3 Jahre und höchstens 5 Jahre, regelmäßig zur Nachkontrolle. Dabei lag der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum bei 44 (SD 26) Monaten und der mediane bei 43 (1-60) Monaten.[107].

Die Datenerhebung wurde im April 2022 beendet [107].

2.2 Statistische Auswertung

Die Datensammlung wurde mithilfe von Microsoft Office Excel angelegt und anschließend mit SPSS und Statistik-Software R analysiert und statistisch ausgewertet.

Für die Univariat- und Multivariatanalyse aller relevanten Parameter wurde die Cox-Regression verwendet, um deren Rolle in Bezug auf die klinischen Endpunkte zu überprüfen. Grenzwerte der LNB, LNR und LODDS wurden durch den CART-Algorithmus definiert und gleichzeitig als stetige und kategoriale Variable untersucht. Mithilfe des CART-Algorithmus kann ein vollständiger Datensatz durch einen binären Entscheidungsbaum untersucht werden, indem dieser so lange geteilt wird, bis keine hinreichende Verbesserung der Präzision durch den Algorithmus eintritt. Dieser Klassifikationsalgorithmus kann so die verschiedenen Grenzwerte der untersuchten N-Stagingmodelle ausmachen und einen Vergleich ermöglichen. Die Kaplan-Meier-Analyse wurde zur Berechnung der Fünfjahres-OS und -DFS herangezogen. Um die statistisch signifikanten Unterschiede im

Hinblick auf die OS- und DFS-Prognose innerhalb der Gruppen zu prüfen, wurde durch den Log-Rank-Test ein Paarvergleich durchgeführt. Zusätzlich wurde die Voraussagekraft der wichtigsten Variablen durch die Fläche unter der Kurve (AUC) festgelegt. Diese AUC ist als Integral der Funktion innerhalb der gegebenen Wertemenge definiert und kann für die unterschiedlichen N-Stagingmodelle berechnet werden. Eine größere AUC korreliert unterdessen mit einer erhöhten Prognosegenauigkeit. Als deskriptives Maß zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und der DFS wurde die Hazard Ratio herangezogen. Dabei wird der Quotient aus den Erkrankungswahrscheinlichkeiten zweier Patientengruppen innerhalb unseres definierten Zeitraums gebildet. Beträgt der Wert > 1 , so hat diese Gruppe ein erhöhtes Risiko erneut zu erkranken. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

Insgesamt 231 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, welche an der Klinik und Poliklinik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU chirurgisch kurativ behandelt wurden, erfüllten letztlich alle Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Detailliertere Angaben sowohl zur demographischen Patientenverteilung als auch zu weiterführenden onkologischen Daten können Tabelle 1 entnommen werden. Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so waren 137 (59,3 %) Patienten männlich und 94 (40,7 %) weiblich. Das Medianalter lag bei 64 Jahren, wobei die Spannweite von 31 bis 93 reichte. Bei einem Großteil der Karzinompatienten lag ein OSCC am Mundboden beziehungsweise an der Zunge vor (64,9 %). Der Unterkiefer, die Retromolarregion und der Oberkiefer unterschieden sich hinsichtlich des Tumorauftretens nur um wenige Prozent. Mehrheitlich konnten niedrige T-Stadien (T1-T2) vermerkt werden (70,1 %) und 64 % konnten als pN0 eingestuft werden [107].

In Bezug auf die Neck Dissection fand bei 81,8 % aller Patienten eine beidseitige Lymphknotenausräumung statt. Dabei wurden am häufigsten Lymphknoten aus den Level I-III bilateral (49,8 %) oder unilateral (15,2 %) reseziert. In 10,4 % aller Operationen wurden Lymphknoten aus dem kontralateralen Level I zusätzlich zu den ipsilateralen Leveln I-III entfernt. In der Patientenkohorte wurden mindestens zwei (2,6 %) und maximal zehn Lymphknotenlevel nach Robbins chirurgisch ausgeräumt. Bei den meisten Patienten wurden in 6 Leveln Lymphknoten reseziert (49,8 %) [107].

Characteristic		n (%)	
Gender	male	137 (59.3)	
	female	94 (40.7)	
Age	< 65 years	122 (52.8)	
	>= 65 years	109 (47.2)	
Tumor site	mouth floor	61 (26.4)	
	tongue	79 (34.2)	
	lower jaw	16 (6.9)	
	retromolar area	22 (9.5)	
	upper jaw/palate	12 (5.2)	
	buccal plane	14 (6.1)	
	lower lip	10 (4.3)	
	Mouth floor, lower jaw, buccal plane	17 (7.4)	
	pT-stage	1	94 (40.7)
		2	69 (29.9)
3		21 (9.1)	
4		47 (20.3)	
pN-stage	0	148 (64.1)	
	1	25 (10.8)	
	2a	7 (3.0)	
	2b	24 (10.4)	
	2c	8 (3.5)	
	3a and 3b	19 (8.2)	
Laterality of ND	unilateral	42 (18.2)	
	bilateral	189 (81.8)	
Type of ND	I bilaterally	6 (2.6)	
	I-III bilaterally	115 (49.8)	
	I-III unilaterally	35 (15.2)	
	I-III unilaterally and I contralaterally	24 (10.4)	
	I-IV bilaterally	16 (6.9)	
	I-V bilaterally	24 (10.4)	
	Other	11 (4.8)	

Number of levels dissected	2	6 (2.6)
	3	33 (14.3)
	4	28 (12.1)
	5	4 (1.7)
	6	115 (49.8)
	7	7 (3.0)
	8	23 (10)
	9	2 (0.9)
	10	7 (3.0)
Adjuvant treatment	yes	89 (38.5)
	no	133 (57.6)
	missing	9 (3.9)

Tabelle 1: Demographische und onkologische Charakteristika der Patientenkohorte [107].

3.2 Analyse

3.2.1 DFS und OS

Jede Prädiktorvariable wurde mittels des CART-Algorithmus in folgende 3 Gruppen geteilt:

N-model	Group 1 (low risk)	Group 2 (medium risk)	Group 3 (high risk)
Lymph node burden (LNB)	0 nodes	1-4 Nodes	> 4 nodes
Lymph node ratio (LNR)	< 0.001	0.001 to 0.154	> 0.154
Log odds of positive nodes (LODDS)	< -1.322	-1.322 to -0.699	> -0.699

Tabelle 2: Grenzwerte für die alternativen N-Stagingsysteme gemäß der Definition des CART-Algorithmus [107].

Für jede dieser Gruppen wurden die 5-Jahres-OS und DFS mittels der Kaplan-Meier-Kurve berechnet. Diese Werte können Tabelle 3 entnommen werden.

Unabhängig der Gruppen konnte eine generelle DFS von 65,8 % und eine 5-Jahres-OS von 61,9 % für das gesamte Patientenkollektiv aufgezeigt werden.

Der Median der resezierten Lymphknoten betrug 34, wobei eine Spannweite von 10-119 entfernten Lymphknoten vermerkt werden kann. Hierbei sind durchschnittlich nur 1,15 Lymphknoten von Metastasen befallen (Standardabweichung: 3,025). Der Median bei LNR lag bei 0,00 mit einer Spannweite von 0,00 bis 0,875 und bei LODDS bei -1,591 mit erreichten Werten von -2,272 bis 0,699 [107].

Disease-free survival									
pN staging			LNB			LNR		LODDS	
Group	N	Survival (%)	Group	N	Survival (%)	N	Survival (%)	N	Survival (%)
0	148	77.0	1	147	76.9	147	76.9	158	74.7
1	25	60.0	2	70	51.4	75	49.3	63	49.2
2a	7	57.1	3	14	21.4	9	22.2	10	22.2
2b	24	50.0							
2c	8	25.0							
3	19	26.3							
Overall	231	65.8		231	65.8	231	65.8	231	65.8
5-year survival									
Group	N	Survival (%)	Group	N	Survival (%)	N	Survival (%)	N	Survival (%)
0	148	76.4	1	147	76.2	147	76.2	158	72.2
1	25	48.0	2	70	40.0	75	38.7	63	41.3
2a	7	42.9	3	14	21.4	9	22.2	10	22.2
2b	24	41.7							
2c	8	12.5							
3	19	21.1							
Overall	231	61.9		231	61.9	231	61.9	231	61.9

Tabelle 3: DFS- und OS-Raten für die verschiedenen Patientengruppen gemäß den vorgeschlagenen Lymphknotenklassifizierungsmodellen; berechnet mittels der Kaplan-Meier-Analyse.

3.2.2 Univariate Analyse

Bei der univariaten Analyse der verschiedenen Parameter wurden einige Faktoren entdeckt, welche in engem Zusammenhang mit der Prognose der DFS und OS stehen. Neben dem T-Stadium, spielt unter anderem auch die Lymphgefäßinvasion oder das extranodale Wachstum eine wichtige Rolle. Weitere relevante Parameter können Tabelle 4 entnommen werden.

Parameter		n (%)	Disease-free survival		Overall survival	
			Log Rank p-value	HR (95% CI)	Log Rank p-value	HR (95% CI)
Age (years)			0.330		0.261	
	<65	122		1		1
	>=65	109		1.25 (0.80-1.94)		1.27 (0.84-1.93)
Gender			0.848		0.522	
	male	137		1		1
	female	94		0.96 (0.61-1.50)		0.87 (0.57-1.33)
Adjuvant therapy			0.002		0.00	
	yes	89		1		1
	no	133		0.49 (0.31-0.76)		0.4 (0.26-0.62)
	missing	9				
Laterality of ND			0.596		0.855	
	one-sided	42		1		1
	two-sided	189		0.86 (0.50-1.49)		1.05 (0.61-1.81)
Extent of ND (number of levels)			0.016		0.001	
	1-2	6		1		1
	3-4	61		2.22 (0.30-16.5)		2.63 (0.36-19.4)
	5-6	119		1.75 (0.24-12.8)		2.08 (0.29-15.2)
	6-8	30		3.96 (0.53-29.9)		6.07 (0.81-45.3)
	8-10	9		5.84 (0.68-49.97)		6.59 (0.79-54.8)
pT			0.001		0.00	
	1	94		1		1
	2	68		2.18 (1.22-3.89)		3.17 (1.78-5.63)

	3	21		1.42 (0.57-3.54)		2.14 (0.93-4.93)
	4	47		3.58 (1.99-6.41)		4.8 (2.66-8.66)
pN			0.00		0.00	
	0	148		1		1
	1	25		1.98 (0.98-4.01)		2.53 (1.34-4.78)
	2a	7		2.146 (0.66-6.99)		3.61 (1.28-10.17)
	2b	24		2.598 (1.35-5.02)		3.05 (1.64-5.67)
	2c	8		5.87 (2.46-14.03)		6.01 (2.66-13.61)
	3	19		6.98 (3.71-13.11)		6.37 (3.45-11.75)
G			0.055		0.054	
	1	40		1		1
	2	149		1.90 (0.90-4.01)		1.68 (0.86-3.29)
	3	37		2.80 (1.21-6.48)		2.64 (1.23-5.69)
	missing	5				
L			0.001		0.001	
	negative	187		1		1
	positive	35		2.65 (1.59-4.44)		2.57 (0.77-8.57)
	missing	8				
V			0.00		0.013	
	(-)	216		1		1
	(+)	4		6.38 (2.31-17.60)		4.9 (1.22-19.67)
	missing	10				
ENE			0.00		0.00	
	(-)	217		1		1
	(+)	14		3.499 (1.79-6.80)		3.72 (1.97-7.03)
Pn			0.001		0.00	
	(-)	187		1		1
	(+)	26		2.54 (1.43-4.52)		2.69 (1.59-4.57)
	Missing	17				
LNB metrical		231	0.00	1.15 (1.10-1.19)	0.00	1.14 (1.10-1.19)
LNB categorical						
Group 1		147	0.00	1	0.00	1
Group 2		64	0.00	2.55 (1.58-4.1)	0.00	3.19 (2.03-5.0)

Group 3		20	0.00	8.59 (4.32-17.1)	0.00	6.73 (3.40-13.3)
LODDS metrical		231	0.00	4.42 (2.74-7.15)	0.00	3.75 (2.41-5.84)
LODDS categorical						
Group 1		159	0.00	1		1
Group 2		63	0.00	0.12 (0.05-0.27)		2.47 (1.59-3.82)
Group 3		9	0.004	0.29 (0.13-0.67)		6.25 (2.8-13.96)
LNR metrical		231	0.00	313.7 (58.2-1692.2)	0.00	115.8 (25.8-520.6)
LNR categorical						
Group 1		147	0.00	1	0.00	1
Group 2		75	0.00	2.73 (1.72-4.34)	0.00	3.31 (2.13-5.14)
Group 3		9	0.00	9.6 (4.2-21.7)	0.00	7.65 (3.38-17.3)

Tabelle 4: Univariate Cox-Regression-Analyse bezüglich der DFS. Die N-Modelle wurden als metrische und kategoriale Variablen untersucht.

3.2.3 Multivariate Analyse

Betrachtet man die multivariate Analyse der 3 unterschiedlichen Klassifikationsmodelle in Bezug auf die DFS und OS, so können das T-Stadium, die perineurale und vaskuläre Invasion und die verschiedenen N-Klassifikationen als unabhängige Prognosefaktoren ausgemacht werden (Tabelle 5 und 6).

	p-value	HR	95,0% Con- fidence Inter- val		p-value	HR	95,0% Con- fidence Inter- val		p-value	HR	95,0% Con- fidence In- terval		p-value	HR	95,0% Con- fidence In- terval		
			Min	Max			Min	Max			Min	Max					
															Min	Max	
pT1	.082				.040				.025				.051				
pT2	.084	1.76	.93	3.35	.055	1.86	.99	3.50	.038	1.95	1.04	3.67	.039	1.94	1.03	3.68	
pT3	.895	.93	.32	2.73	.835	.89	.30	2.62	.766	.85	.29	2.51	.946	.964	.33	2.81	
pT4	.041	2.18	1.03	4.61	.024	2.32	1.12	4.82	.024	2.37	1.12	5.02	.037	2.19	1.05	4.57	
L (+)	.566				.747				.536				.821				
L (-)	.813	.92	.44	1.889	.842	.93	.45	1.90	.560	.81	.40	.65	.869	.94	.46	1.92	
V (+)	.032				.017				.017				.032				
V (-)	.043	.24	.06	.954	.007	.17	.05	.62	.010	.18	.05	.66	.013	.20	.06	.71	
Pn (+)	.002				.002				.005				.001				
Pn (-)	.268	.65	.30	1.398	.165	.60	.29	1.24	.226	.64	.31	1.32	.20	.62	.30	1.3	
Adjuvant treatment (+)	.449				.467				.700				.498				
Adjuvant treatment (-)	.535	1.26	.61	2.584	.673	1.15	.60	2.19	.901	1.04	.54	2.00	.700	1.14	.59	2.18	
Levels dis- sected	≤2	.051			.085				.092				.070				
	2-4	.400	2.45	.31	19.557	.475	2.12	.27	16.77	.357	2.63	.34	20.66	.447	2.23	.28	17.7
	5-6	.849	1.22	.16	9.475	.875	1.18	.15	9.09	.646	1.61	.21	12.43	.873	1.18	.15	9.14
	7-8	.567	1.87	.22	15.734	.626	1.70	.20	14.34	.351	2.75	.33	22.93	.629	1.69	.21	14.19
	≥9	.170	5.21	.49	54.970	.208	4.41	.44	44.56	.134	5.92	.58	60.48	.208	4.42	.44	44.51
Extracapsu- lar invasion (+)	.913				.463				.577				.585				
Extracapsu- lar invasion (-)	.670	.72	.16	3.216	.215	1.65	.75	3.65	.295	1.54	.69	3.48	.301	1.52	.69	3.36	

pN0	.029																	
pN1	.157	1.79	.80	4.030														
pN2a	.237	2.23	.50	8.379														
pN2b	.012	3.24	1.29	8.133														
pN2c	.011	4.50	1.41	14.420														
pN3	.010	6.53	1.57	27.121														
LNR	Group 1				.018													
	Group 2				.006	2.50	1.31	4.76										
	Group 3				.067	2.67	.93	7.63										
LODS	Group 1								.049									
	Group 2								.018	2.11	1.14	3.92						
	Group 3								.130	2.17	.80	5.88						
LNB	Group 1														.009			
	Group 2														.009	2.39	1.24	4.6
	Group 3														.005	4.16	1.53	11.3

Tabelle 5: Multivariate COX-Analyse für die drei Lymphknotenklassifikationsmodelle bezüglich der DFS [107].

	pN2c	.032	2.92	1.09	7.79												
	pN3	.059	3.53	.95	13.05												
LNR	Group 1					.002											
	Group 2					.000	2.88	1.62	5.14								
	Group 3					.199	1.98	.70	5.62								
LODDS	Group 1									.078							
	Group 2									.024	1.93	1.09	3.41				
	Group 3									.444	1.49	.54	4.09				
LNB	Group 1													.002			
	Group 2													.001	2.73	1.53	4.89
	Group 3													.030	2.82	1.11	7.20

Tabelle 6: Multivariate COX-Analyse für die drei Lymphknotenklassifikationsmodelle bezüglich der OS [107].

3.2.4 AUC

Ein weiterer Vergleich der 3 Lymphknotenklassifikationsmodelle mittels der AUC zeigt sowohl für die DFS als auch die OS mit Werten von 0,668 (DFS) und 0,699 (OS) eine Überlegenheit der LNB (s. Tabelle 7). Mit 0,663 für das DFS und 0,696 für das OS liegen geringfügig kleinere Werte für das LNR-Modell vor. Die schlechteste Prognose ist bei der LODDS zu erkennen. Hier liegen lediglich Werte von 0,644 für das DFS und 0,656 für das OS vor [107].

N-staging system	Area under the curve	
	DFS	OS
LNR	0.663	0.696
LODDS	0.644	0.656
LNB	0.668	0.699

Tabelle 7: Werte der AUC für die verschiedenen Lymphklassifikationsmodelle.

3.2.5 Paarvergleich

Durch den Paarvergleich mittels des Log-Rank-Tests konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientensubgruppen für jedes N-System hinsichtlich der DFS- und OS-Rate ermittelt werden (Tabelle 8). Dabei konnten alle drei alternativen Staging-Systeme Gruppen mit statistisch signifikanten Unterschieden bilden. Dahingegen wird in der offiziellen N-Klassifikation der AJCC nicht in allen Gruppen eine statistische Signifikanz nachgewiesen. Insbesondere die Gruppe pN2a zeigt eine sehr schlechte Stratifizierungsfähigkeit und zeigt beim rezidivfreien Überleben keine signifikant unterschiedliche Prognose verglichen mit jeder anderen Gruppe. Betrachtet man das Gesamtüberleben innerhalb der ersten fünf Jahre, so zeigt sie nur eine relevante Signifikanz bezogen auf das pN0-Stadium. Auf der anderen Seite zeigen alle Subgruppen der alternativen N-Systeme statistisch signifikante Unterschiede miteinander [107].

Disease-free survival																
pN staging							LNB			LNR			LODDS			
Group	0	1	2a	2b	2c	3	Group	1	2	3	1	2	3	1	2	3
0		.049	.178	.003	.000	.000	1		.000	.000		.000	.000		.000	.000
1	.049		.906	.535	.033	.002	2	.000		.002	.000		.014	.000		.014
2a	.178	.906		.771	.137	.065	3	.000	.002		.000	.014		.000	.014	
2b	.003	.535	.771		.127	.016										
2c	.000	.033	.137	.127		.941										
3	.000	.002	.065	.016	.941											

5-year survival																
pN staging							LNB			LNR			LODDS			
Group	0	1	2a	2b	2c	3	Group	1	2	3	1	2	3	1	2	3
0		.003	.012	.000	.000	.000	1		.000	.000		.000	.000		.000	.000
1	.003		.512	.600	.047	.011	2	.000		.022	.000		.028	.000		.014
2a	.012	.512		.767	.455	.383	3	.000	.022		.000	.028		.000	.014	

2b	.000	.600	.767		.109	.044											
2c	.000	.047	.455	.109		.836											
3	.000	.011	.383	.044	.836												

Tabelle 8: Paarvergleich mittels des Log-Rank-Tests zwischen der derzeit gültigen N-Stadieneinteilung und den drei alternativen Klassifikationsmodellen [107].

3.2.6 Hazard-Ratio-Diagramm

Von besonders großer Bedeutung war der Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und der Prognose der DFS. Dieser wurde mittels der Assoziation zwischen Hazard ratio (HR) und DFS untersucht und zeigt keine Linearität. In Abbildung 6 wird der genaue Verlauf der HR dargestellt. Generell bezeichnet „Hazard“ die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines definierten Zeitraums eintritt. Die Hazard Ratio (oder Hazard Rate) entspricht dem Verhältnis der Hazard Raten zweier Gruppen. Zwischen den Gruppen mit $HR < 1$ und $HR > 1$ hat letztere ein höheres Risiko das bestimmte Ereignis zu haben. Übertragen auf die hier vorliegende Studie weisen Patienten mit einem $HR > 1$ eine geringere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (DFS) auf.

Mittels der HR kann so festgestellt werden, dass Patienten mit weniger als 18 und mehr als 39 resezierte Lymphknoten eine $HR > 1$ haben. Verglichen wurden diese Gruppen mit Patienten, bei denen 18 bis 39 Lymphknoten entfernt wurden und bei denen folglich eine $HR < 1$ dargestellt werden konnte. Wie bereits erwähnt, führt eine $HR > 1$ zu einem erhöhten Sterberisiko, weshalb den Patienten < 18 und > 39 entfernten Lymphknoten auf Grundlage dieser statistischen Auswertung eine schlechtere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit zugesprochen wird [107].

Konträre Auswirkungen auf die HR lassen sich bei einem Anstieg der entfernten Lymphknoten in diesen Patientengruppen vermerken. Bei < 18 resezierten Lymphknoten kommt es durch jeden zusätzlichen Entfernten zu einer Verkleinerung der HR. Damit geht eine verbesserte Prognose des Patienten einher. Im Gegensatz dazu ist jedoch eine Erhöhung der HR erkennbar, sobald weitere Lymphknoten bei > 39 bereits resezierten

Lymphknoten entfernt werden. Dies resultiert wiederum in einer verschlechterten Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten [107].

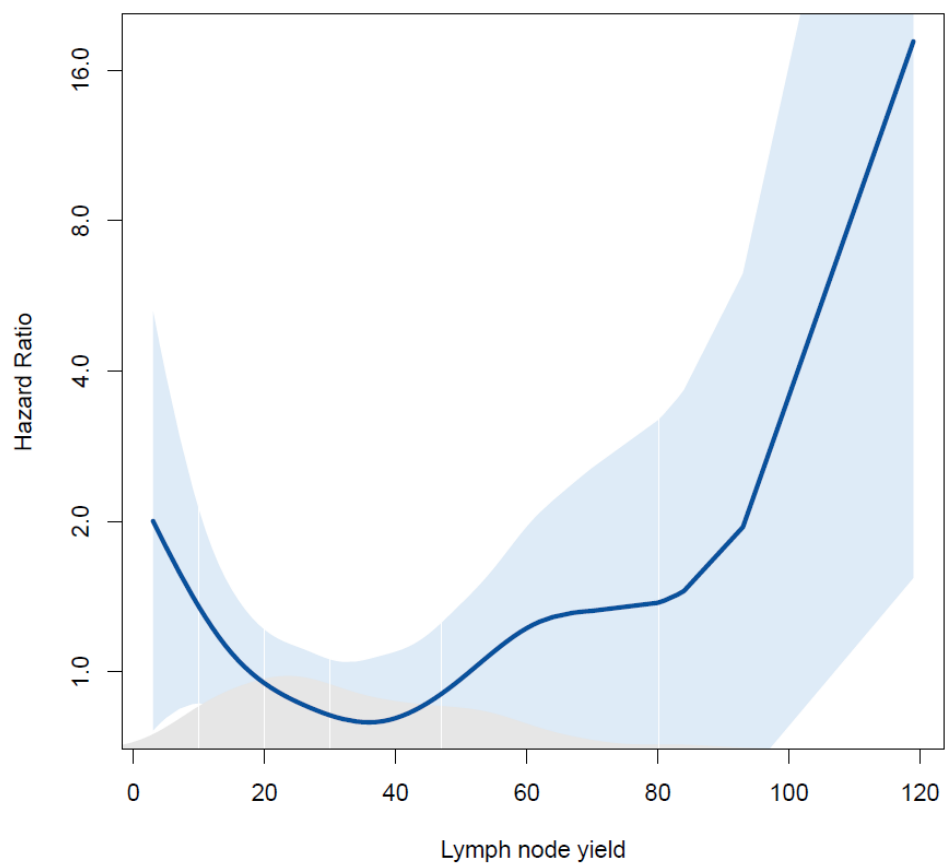


Abbildung 6: Veränderung der Hazard Ratio (HR) bei steigendem Lymphknotenbefall. Das Konfidenzintervall wird durch die blaue Fläche dargestellt. Die Verteilung der Patienten ist durch die graue Fläche gekennzeichnet [107].

4. Diskussion

Aktuell beschäftigen sich zahlreiche Studien mit den individuellsten und aussagekräftigsten Prognosefaktoren im Hinblick auf das orale Plattenepithelkarzinom. Zwar können positive Schnittränder, fortgeschrittenes T-Stadium und ein extranodales Wachstum der Lymphknotenmetastasen mit einem erhöhten Rezidivrisiko und folglich verschlechterter OS assoziiert werden, dennoch wird in vielen Studien das Vorhandensein einer Lymphknotenmetastase als prognoseweisend angeführt. Sobald diese diagnostiziert wird, sinkt die allgemeine Überlebensrate um bis zu 50 % [59].

Die hohe prognostische Stellung der Lymphknotenmetastasen wird auch durch die TNM-Klassifizierung deutlich. Seit der aktuellen Auflage der AJCC von 2018 wird nun zusätzlich zur Größe, Häufigkeit des Auftretens und der Lage das extranodale Wachstum zur Einteilung des Stagings bei oralen Plattenepithelkarzinomen herangezogen. Inwiefern jedoch dieses kapseldurchbrechende Wachstum ausschlaggebend für die Prognose ist, wird derzeit noch kritisch diskutiert [68, 79, 108-110]. Auch wenn die aktuellen Übergruppen (pN1, pN2 und pN3) mit einer Präzision des Stagings einhergehen, führt die Unterteilung in Untergruppen allerdings zu keinen eindeutigen Behandlungskonsequenzen [111]. Therapeutische und prognostische Schlussfolgerungen können also anhand der Untergruppen kaum gezogen werden [112].

Zusätzlich wird beim aktuellen N-Staging lediglich bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen nur die Gesamtzahl der betroffenen Lymphknoten beachtet, obwohl immer mehr Studien darauf hinweisen, dass dies ebenfalls Vorteile hinsichtlich der N-Stadieneinteilung beim OSCC bringt [79, 80, 110, 113].

Die Klassifikation des N-Stadiums muss also weiterentwickelt werden, um die Patienten bestmöglich einordnen zu können und ihnen eine besser angepasste Therapie und Nachsorge zu bieten. Verschiedene, bereits oben erläuterte Klassifikationsmodelle werden deshalb derzeit auf ihre prognostische Bedeutung untersucht.

So war es auch Ziel dieser Studie das rezidivfreie Überleben und die allgemeine Überlebensrate von oralen Plattenepithelkarzinomen in Relation zu LNB, LNR und LODDS zu betrachten und diese Klassifikationsmodelle miteinander hinsichtlich ihrer Prognoserelevanz zu vergleichen. Hierfür wurde eine Kohorte mit 231 Patienten gewählt, von denen der Großteil an einem OSCC des Mundbodens und/oder der Zunge litt (64,9 %). In

70,6 % der Fälle lag ein niedriges T-Stadium (T1-T2) vor. Zusätzlich wurden 64,1 % der Patienten postoperativ als pN0 eingestuft, wobei jeweils mindestens die Lymphknotenlevel I-III unilateral ausgeräumt wurden [107].

Nachdem die Tiefeninfiltration des Tumors (DOI) vor 2018 kein Bestandteil der TNM-Klassifikation war, wurde dieser Parameter nicht bei sämtlichen Patienten dokumentiert und wird daher in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Außerdem wurden beide Endpunkte, sowohl die DFS als auch die OS, im Hinblick auf die 3 unterschiedlichen N-Klassifikationsmodelle untersucht [106, 114]. Zusätzlich fanden sowohl die meisten histopathologischen Parameter als auch das extranodale Wachstum Beachtung. Diese beiden Tumorcharakteristika sind erstmals Teil der aktuellen TNM-Klassifikation und wurden deshalb in Studien vor 2017 nicht berücksichtigt [42].

In Bezug auf das ENE konnte durch die Durchführung des Stagings gemäß der achten Auflage der AJCC in der vorliegenden Untersuchung ein Upstaging für 18 der 83 N-positiven Patienten vermerkt werden (22 %) [107]. Dies könnte ein möglicher Grund für die gute Stratifizierungsfähigkeit des offiziellen pN-Stagings in der vorliegenden Patientenkohorte sein, da das Vorliegen von ENE auch in anderen Studien mit schlechteren DFS und OS zusammenhängt [68, 115].

Zwischen den drei alternativen Klassifikationsmodellen, die in dieser Studie untersucht wurden, zeigt das LNB-Modell die beste Risikostratifizierung der Patienten. Betrachtet man retrospektiv das LNB-Modell, so haben die Mittel- und Hochrisikogruppe, verglichen mit der Niedrigrisikogruppe, eine 2,06- bzw. 4,93-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv des OSCC zu entwickeln. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren kann zusätzlich ein 2,76- bzw. 3,83-fach erhöhtes Risiko der Krankheit zu erliegen gegenüber der Niedrigrisikopatienten vermerkt werden. Mithilfe des LNB-Modells kann zusätzlich eine Risikostratifizierung durchgeführt werden, welche die Patienten in Gruppen mit signifikant unterschiedlichen DFS- und OS-Raten einteilt. Dadurch wird die gute Stratifizierungsfähigkeit dieses Klassifikationsmodells belegt [107].

Anhand der AUC-Analyse konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass LNB das DFS und OS besser prognostiziert als LNR oder LODDS [107]. Dieses Ergebnis steht auch im Konsens mit zahlreichen anderen Studien. So zeigten Subramaniam et al., 2019 [112], dass LNB und LNR dem LODDS-Klassifikationsmodell deutlich überlegen ist. Das könnte daraus resultieren, dass in die Berechnung von LODDS und LNR die insgesamt Anzahl aller

entfernten Lymphknoten (Nodal Yield) einfließt. Diese ist jedoch variabel und abhängig von vielen unterschiedlichen externen Faktoren, die nicht zwangsläufig in Relation zur Überlebensrate stehen. So kann beispielsweise eine sehr aggressive Neck Dissection mit hoher Lymphknotenausbeute die beiden Klassifikationsmodelle verfälschen [42, 106]. Dadurch reduziert sich die prognostische Wertigkeit von LODDS und LNR verglichen zu LNB drastisch. Ähnlich zu den uns vorliegenden Ergebnissen können Bao et al., 2019 [106], eine J-förmige Beziehung zwischen der Anzahl aller entfernten Lymphknoten und der Überlebensrate feststellen. Dabei führt jeder zusätzlich entfernte Lymphknoten bis zu einer Anzahl von 18 zu besseren Prognosewerten. Diese Studienergebnisse überschneiden sich mit den Auswertungen von Divi et al., 2016 [116], die ebenfalls eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit ab 18 resezierten Lymphknoten nachweisen konnten. Daraus schlussfolgern sie, dass die bloße Anzahl der entfernten Lymphknoten eine potentielle Stratifizierung der Risikoeinteilung darstellen kann. Zusätzlich konnte von Lemieux et al., 2016 [74], selbst bei einer pN-negativen Patientenkohorte ein erhöhter Überlebensvorteil durch die Einteilung anhand der Anzahl der entfernten Lymphknoten nachgewiesen werden. Konkludierend regen sie eine Mindestanzahl an entfernten Lymphknoten als Maßstab für eine adäquate standardisierte Behandlung an, wodurch eine optimale und universelle Therapie für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen gewährleistet sein soll. Auch dies lässt sich durch die hier vorliegenden Untersuchungen bestätigen. Sobald mehr als 39 Lymphknoten entnommen werden, verschlechtert sich die Überlebensrate bei jedem weiteren resezierten Lymphknoten. Dieses Phänomen lässt sich durch die stark erweiterte Neck Dissection erklären, die bei einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder bei Verdacht eines aggressiven Tumors durch den Chirurgen durchgeführt wird. Diese Patienten haben bereits schlechtere Prognosen, welche auch durch eine Lymphknotenentfernung von mehr als 39 kaum verbessert wird. Zusätzlich können bei ausgedehnten Resektionen vermehrt postoperative Komplikationen auftreten. Diese könnten die Überlebenswahrscheinlichkeit ebenfalls verringern. Die Klassifikationsmodelle, die die gesamte Lymphknotenausbeute in ihre Berechnung einbeziehen, also LNR und LODDS, könnten in vielen Fällen Patienten mit hoher Resektionszahl jedoch als Niedrigrisikogruppe einstufen, da die Anzahl aller resezierten Lymphknoten als Divisor in ihrer mathematischen Berechnung dient [107]. Aus den eben genannten Gründen ist allerdings Gegenteiliges der Fall. Die Hochrisikopatienten werden so fälschlicherweise einem niedrigeren Stadium zugeordnet und folglich nicht ausreichend

therapiert. Auch wenn Safi et al., 2017 [102], in ihrer Untersuchung das hohe Diskriminationsvermögen von LODDS postulieren und deshalb diesem Klassifikationsmodell die beste Prognosefähigkeit zusprechen, überwiegt der Nachteil des Understaging vor allem bei Patienten mit hohen Lymphknotenresektionen.

In der derzeit veröffentlichten Literatur wird LODDS trotzdem als prognoseleitender Faktor bei anderen Tumorarten beschrieben. Insbesondere das kolorektale Karzinom, Brustkrebs und das Schilddrüsenkarzinom stehen hier im Fokus [117-119]. Das hängt vermutlich damit zusammen, dass bei diesen eine deutlich geringere Anzahl an Lymphknoten entnommen wird. Auch Torre et al., 2014 [88], belegen für das Pankreaskarzinom eine hohe prognostische Verlässlichkeit der LODDS und empfehlen dieses Klassifikationsmodell insbesondere bei weniger als 12 entnommenen Lymphknoten. Die genaue Anzahl der resezierten Lymphknoten scheint also bei der Bewertung der LODDS von Bedeutung zu sein. Außerdem können durch die LODDS Nullwerte vermieden und dadurch die pN-negativen Patienten in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt werden [88, 102]. Eine genauere Untersuchung des LODDS-Klassifikationsmodell hat trotz der Abhängigkeit von der gesamten Lymphknotenausbeute also durchaus seine Berechtigung.

Eine deutlich einfachere Einteilung der individuellen Risikobestimmung kann anhand der betroffenen Lymphknoten (LNB) erfolgen. Obwohl die Patienten unter Berücksichtigung nur eines Faktors lediglich in 3 Gruppen eingeteilt werden, unterliegt die Diskriminierungsfähigkeit jedoch nicht der des LODDS [106]. Auch beim TNM-System der 8. Auflage des AJCC werden 4 Gruppen mit Untergruppen klassifiziert. Die Einteilung erfolgt nach der Anzahl, der Lateralität und der Größe der metastatischen Lymphknoten. Zusätzlich findet erstmals das extranodale Wachstum Einzug in die TNM-Klassifikation. Nach Untersuchungen von Subramaniam et al., 2019 [112], gibt es jedoch nur geringfügige Unterschiede hinsichtlich der Prognose innerhalb der Untergruppen. Dies senkt die Aussagekraft des N-Stadiums und führt nicht zu eindeutigen Therapieempfehlungen. Insbesondere in Bezug auf die adjuvante Therapie hat die komplexere Einteilung nur einen geringen Einfluss bei den in Deutschland gültigen Leitlinien, da nicht weiter differenziert wird, sobald es sich um einen N-positiven Patienten handelt. Diese Ergebnisse können durch unsere Untersuchungen zusätzlich gestützt werden. Durch einen Paarvergleich

der vier untersuchten N-Stagingmodelle (pN-Staging, LNB, LNR und LODDS) konnte insbesondere in der Gruppe pN2a des aktuell gültigen N-Stagings bezüglich des DFS eine statistisch nicht signifikante Stratifizierung mit jeder anderen zu vergleichenden Subgruppe desselben pN-Systems festgestellt werden (Tabelle 8). PNO ausgenommen, verhält es sich ähnlich bei den anderen Untergruppen hinsichtlich der OS, wodurch die derzeit aktuelle Einteilung in die verschiedenen (Sub-)Gruppen keine therapeutische und prognostische Relevanz zeigt und sie dadurch als obsolet einzustufen ist. Betrachtet man LNB, LNR und LODDS, so kann bei allen Paarvergleichen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prognose vermerkt werden.

Die gute Prognosefähigkeit des LNB konnte außerdem von Ho et al., 2017 [80], gezeigt werden. Sie konstatierten, dass die Anzahl der betroffenen Lymphknoten ein entscheidender Prädiktor für die OS ist. Dahingegen sind die Lymphknotengröße und die Kontralateralität, welche derzeit beide bei der N-Klassifikation beachtet werden, von geringerer prognostischer Bedeutung. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass positive Lymphknoten das Metastasierungspotential des Tumors ausdrücken [30]. Dahingegen sind die Größe der Metastase und das damit verbundene ENE teilweise eher mit einer Therapielatenz verbunden [79].

In den hier vorgestellten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass LNB allein die anderen für die derzeitige N-Klassifizierung berücksichtigten Parameter ersetzen und ein einfacheres Klassifizierungssystem bieten könnte. Durch die unkomplizierte Einteilung würde das System schnelle und universelle Beliebtheit erlangen und sich so innerhalb kurzer Zeit als Goldstandard etablieren können.

Ein weiteres Problem stellt die Definition der Cut-Off-Werte der LNR- und LODDS-Klassifikationsmodelle dar, da diese Prädiktoren als kontinuierliche Variablen im klinischen Alltag nicht praktikabel sind. Verschiedene Studien untersuchten diese Grenzwerte. Bisher konnte jedoch keine generalisierte Aussage getroffen werden, da die Cut-Off-Werte zwischen den verschiedenen Patientenkohorten erheblich variieren [75, 77, 114, 120]. Erklärt wird dies einerseits durch die in den Studien unterschiedlich untersuchten Parameter, DFS oder OS. Andererseits wurden oft verschiedene Einschlusskriterien der Patientenkohorten gewählt, sodass kein aussagekräftiger Vergleich stattfinden kann.

Ähnlich zu diesen beiden Klassifikationsmodellen kann bei der LNB ebenfalls keine eindeutige Definition der Grenzwerte bestimmt werden. Dennoch konnte sowohl in der hier vorliegenden Studie als auch in weiteren Untersuchungen eine signifikante Korrelation zwischen der LNB und dem Überleben festgestellt werden [106, 114, 116]. Laut Bao et al., 2020 [106], reduziert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit der nächsten 5 Jahre um ein Drittel im Vergleich zu pN-negativen Patienten, sobald mehr als 3 positive Lymphknoten vorliegen. Die Grenzwerte wurden hier bei 1 und 3 positiven Lymphknoten gesetzt. Im Vergleich hierzu wurden in der hier präsentierten Studie Werte von <1, 1-4 und >4 zur Risikogruppeneinteilung festgelegt. In der existierenden Literatur wurden viele unterschiedliche Cut-Off-Werte zur Klassifizierung der Patienten vorgeschlagen [79, 80, 113]. In einer relativ aktuellen systematischen Zusammenstellung und Metaanalyse von Tsai et al., 2022 [113], wurden verschiedene Untersuchungen gegenübergestellt, um den prognostischen Wert der LNB bei oralen Plattenepithelkarzinomen zu bewerten. Laut dieser Metaanalyse liegen die Grenzwerte für die beste Stratifizierung bei der DFS bei 3 bzw. bei der OS bei 4 positiven Lymphknoten. Das steht im Einklang mit der hier vorgestellten Untersuchung, bei der anhand des CART decision tree algorithm ein Grenzwert von 4 positiven Lymphknoten ermittelt werden konnte. Die Patienten mit mehr als 4 befallenen Lymphknoten fallen in die Hochrisikogruppe und müssen daher besonders intensiv postoperativ beobachtet werden. Generell sind höhere Grenzwerte für den klinischen Einsatz eher kontraindiziert, da nur bei wenigen Neck Dissections eine hohe Anzahl an metastasierten Lymphknoten festgestellt wird. Anhand dieser Gruppen sollen Risiko und angemessene Behandlungsoptionen klar definiert sein und so den handelnden Ärzten einen universellen Leitfaden zur weiteren Therapie bieten.

In dieser retrospektiven Studie beträgt die Nachsorge der Patienten mindestens 3 Jahre. Trotz der allgemeingültigen Leitlinien, welche einen postoperativen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren festlegen, ist der hier gewählte Zeitraum angemessen, da sich nach 3 Jahren nur noch ein Drittel aller Tumorrezidive manifestieren [54]. Dennoch könnte hier eine Limitation der Untersuchung vorliegen.

Obwohl die meisten histopathologischen Parameter der derzeit gültigen TNM-Klassifikation als Kovariablen sowohl für das rezidivfreie als auch für das Gesamtüberleben miteinbezogen wurden, können neben dem verkürzten Nachsorgezeitraum weitere mögliche Beschränkungen in dieser Studie festgestellt werden. Durch ihren retrospektiven

und monozentrischen Charakter kann es zu einem Bias, also einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse, gekommen sein, da es sich nur um eine kleine repräsentative Patientenkohorte handelt. Denn von den 231 untersuchten Patienten, konnten lediglich 83 Erkrankte (35,9 %) Lymphknotenmetastasen aufweisen. Hinzu kommt, dass die Tiefeninfiltration des Tumors bei den vor 2017 behandelten Patienten nicht dokumentiert wurde, da der DOI erst seit der achten Auflage der AJCC beachtet wird. Aufgrund dieser fehlenden Daten kann dieser Parameter nicht in die vorliegende Studie einfließen, wodurch seine Prognosefähigkeit ebenfalls nicht geprüft werden kann. Auch wenn das T-Stadium mittlerweile durch die Tiefeninfiltration maßgeblich mitbestimmt wird, bekräftigen zahlreiche Studien die Lymphknotenmetastasen als prognoseleitenden Faktor [59, 68, 121]. Die Auswirkung der Aufnahme der DOI in diese Untersuchung ist also fraglich.

Nachdem immer mehr Daten über die Vorteile der LNB als wichtigster Parameter für die Stratifizierung von Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen vorliegen, sind weitere hochqualitative, randomisierte, multizentrische und prospektive Studien erforderlich. Anhand dieser zukünftigen Untersuchungen sollen die besten Cut-Off-Punkte für Patienten mit einem oder mehreren positiven Lymphknoten definiert werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass LNB die beste prognostische Aussagekraft im Vergleich zu den anderen beiden Klassifikationsmodellen (LNR und LODDS) aufweist. Dabei hat LODDS die schlechteste Aussagefähigkeit im Hinblick auf die DFS und OS. Dennoch zeigen alle drei N-Stagingmodelle statistisch signifikante Unterschiede innerhalb ihrer Subgruppen, wodurch Behandlungskonsequenzen für diese resultieren. Verglichen mit dem derzeit gültigen N-Stadium des TNM-Systems liegt vor allem hierin die Stärke der drei untersuchten alternativen Klassifikationsmodelle. Trotz guter Risikostratifizierung des offiziellen N-Stadiums besteht der limitierende Faktor in der mangelhaften therapeutischen Konsequenz, welche vor allem für das Stadium pN2a gilt. Zwar werden bei dieser komplizierten Klassifikation mehr Parameter, wie beispielsweise das ENE, beachtet, dennoch führt die Einteilung in 4 Gruppen und deren Subgruppen nicht zwangsläufig zu konkreten Prognosen der jeweiligen Risikogruppen. Dadurch kann das Ziel, einer Ein-

teilung der Patienten in aussagekräftige Gruppen anhand derer ein universeller Leitfa- den mit bestmöglicher Therapie angewendet werden kann, nicht erreicht werden. Im Hinblick auf die zu entfernende Anzahl der Lymphknoten konnte ein J-förmiger Zusam- menhang zwischen dieser und der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit festge- stellt werden. Dabei führt jeder zusätzlich resezierte Lymphknoten bis zu einer Anzahl von 18 zu einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit. Ein konträrer Effekt liegt bei einer Entfernung von mehr als 39 Lymphknoten vor. Dies folgt vermutlich aus einem erhöhten chirurgischen Eingriff bei aggressiveren Tumoren oder erhöhten Tumorsta- dien, wodurch vermehrt postoperative Komplikationen auftreten können. Idealerweise sollten somit zwischen 18 und 39 Lymphknoten bei Patienten mit oralen Plattenepithel- karzinomen reseziert werden.

5. Literaturverzeichnis

1. DeConde, A., et al., Squamous cell carcinoma of buccal mucosa: a 40-year review. *Am J Otolaryngol*, 2012. 33(6): p. 673-7.
2. Prabhu, R.S., et al., Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: implications for adjuvant therapy. *Head Neck*, 2015. 37(6): p. 777-82.
3. Schwenzler, N.E., Michael, *Chirurgische Grundlagen*. 2008, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XII, 395 S.
4. Horch, H.-H.B., Jürgen, *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 2007, München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer. XIII, 850 S.
5. Sarode, G., et al., Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon*, 2020. 66(12): p. 100988.
6. Globocan, Estimated Cancer Incidence: Germany Fact Sheet. 2020: International Agency for Research on Cancer.
7. Globocan, Estimated Cancer Incidence: European Fact Sheet. 2020: International Agency for Research on Cancer.
8. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland: eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. / 13. 2017/18. 2021*, Berlin.
9. Hecht, S.S., Progress and Challenges in Selected Areas of Tobacco Carcinogenesis. *Chemical Research in Toxicology*, 2008. 21(1): p. 160-171.
10. Feller, L., et al., Alcohol and oral squamous cell carcinoma. *Sadj*, 2013. 68(4): p. 176-80.
11. Salian, V., et al., Etiological Trends in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Institutional Study. *Cancer Translational Medicine*, 2016. 2: p. 33.
12. Aruna, D.S., et al., Retrospective study on risk habits among oral cancer patients in Karnataka Cancer Therapy and Research Institute, Hubli, India. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011. 12(6): p. 1561-6.
13. Syrjänen, K., et al., Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*, 1983. 12(6): p. 418-24.
14. Ang, K.K., et al., Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(1): p. 24-35.
15. Chancellor, J.A., S.J. Ioannides, and J.M. Elwood, Oral and oropharyngeal cancer and the role of sexual behaviour: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2017. 45(1): p. 20-34.
16. Fakhry, C., et al., Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(4): p. 261-9.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0.

18. Braun-Falco, O., G. Plewig, and H.H. Wolff, Präkanzerosen, in *Dermatologie und Venerologie*. 1984, Springer. p. 865-875.
19. Markopoulos, A.K., Current aspects on oral squamous cell carcinoma. *Open Dent J*, 2012. 6: p. 126-30.
20. Schwenzer, N.B., Roland, *Chirurgische Grundlagen*. 2008, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XII, 395 S.
21. Pitiphat, W., et al., Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res*, 2002. 81(3): p. 192-7.
22. Jawed Ahmed Badvi, K.J., Ikram Uddin Ujjan, Bushra Parveen and Maria Jawed Badvi, Recent Techniques for Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *EC Microbiology*, 2017. 5.5: p. 165-168.
23. Denis, F., et al., Valeur pronostique du nombre de ganglions envahis après curage cervical pour carcinome de l'oropharynx et de la cavité buccale*1*Article ayant fait l'objet d'une communication orale au 10e Congrès de la SFRO le 25 novembre 1999. *Cancer/Radiothérapie*, 2001. 5(1): p. 12-22.
24. Kotwall, C., et al., Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg*, 1987. 154(4): p. 439-42.
25. Schwenzer, N.E., Michael, *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, ed. v.ü.u.e.A. 4. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
26. Kaschke, O.Z., Andre Neck dissection — ein wichtiges Behandlungskonzept Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. *HNO Nachrichten* 2012. 4.
27. Bernier, J., et al., Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & neck*, 2005. 27(10): p. 843-850.
28. Denaro, N., E.G. Russi, and M.C. Merlano, Pros and Cons of the New Edition of TNM Classification of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oncology*, 2018. 95(4): p. 202-210.
29. Wittekindt, C., et al., Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2012. 11: p. Doc09.
30. Moore, C., J.G. Kuhns, and R.A. Greenberg, Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. *Arch Surg*, 1986. 121(12): p. 1410-4.
31. Shim, S.J., et al., Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. *Radiat Oncol*, 2010. 5: p. 43.
32. Sher, D.J., et al., National patterns of care and predictors of neoadjuvant and concurrent chemotherapy use with definitive radiotherapy in the treatment of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*, 2017. 123(2): p. 273-282.
33. You, E.L., M. Henry, and A.G. Zeitouni, Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management. *Curr Oncol*, 2019. 26(2): p. 119-123.

34. Almagush, A., et al., Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncol*, 2020. 107: p. 104799.
35. Amin, M.B., 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 Cancer J Clin*, 2017. 67(2): p. 93-99.
36. Waschke, J., T.M. Böckers, and F. Paulsen, *Anatomie*. 2015, München: Elsevier, Urban & Fischer. XVII, 829 S.
37. Kato, M.G., et al., Update on oral and oropharyngeal cancer staging - International perspectives. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2020. 6(1): p. 66-75.
38. McIlwain, W.R., et al., Initial Symptoms in Patients With HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 2014. 140(5): p. 441-447.
39. Prevention, C.f.D.C.a. Cancers Associated with Human Papillomavirus, United States — 2014-2018 2021 10/2021 09/21/2022]; Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no26-hpv-assoc-cancers-UnitedStates-2014-2018.htm>.
40. Posner, M.R., et al., Oropharynx cancer (OPC) in TAX 324: Human papillomavirus (HPV) and survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(15_suppl): p. 5525-5525.
41. Dayyani, F., et al., Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol*, 2010. 2: p. 15.
42. Roberts, T.J., et al., Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*, 2016. 122(9): p. 1388-97.
43. O'Sullivan, B., et al., Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *The Lancet Oncology*, 2016. 17(4): p. 440-451.
44. Sinha, P., et al., Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2012. 118(14): p. 3519-3530.
45. Mermod, M., et al., Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 2016. 62: p. 60-71.
46. Roberts, T.J., et al., Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*, 2016. 122(9): p. 1388-1397.
47. Mahul B. Amin, S.B.E., Frederick L. Greene, David R. Byrd, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, Laura R. Meyer, *AJCC Cancer Staging Manual*. 2016. 1032.

48. Shah, J.P. and Z. Gil, Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol*, 2009. 45(4-5): p. 394-401.
49. Buchakjian, M.R., et al., Independent Predictors of Prognosis Based on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Surgical Margins. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2018. 159(4): p. 675-682.
50. Rodgers, L.W., Jr., et al., Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck*, 1993. 15(1): p. 16-9.
51. Tsai, C.J., et al., Adjuvant Radiotherapy Significantly Increases Neck Control and Survival in Early Oral Cancer Patients with Solitary Nodal Involvement: A National Cancer Registry Database Analysis. *Cancers (Basel)*, 2021. 13(15).
52. Bachaud, J.M., et al., Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 36(5): p. 999-1004.
53. Bernier, J., et al., Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(19): p. 1945-52.
54. Haas, I., U. Hauser, and U. Ganzer, The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2001. 258(4): p. 177-83.
55. Wang, B., et al., The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*, 2013. 32(11): p. 614-8.
56. Brennan, J.A., et al., Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 1995. 332(7): p. 429-35.
57. Eckardt, A., et al., Tumorrezidive im Mund- Kiefer- und Gesichtsbereich. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 2004. 8(4): p. 217-222.
58. Ganly, I. and S.B. Kaye, Recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck: Overview of current therapy and future prospects. *Annals of Oncology*, 2000. 11(1): p. 11-16.
59. Cerezo, L., et al., Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases. *Cancer*, 1992. 69(5): p. 1224-34.
60. Teymoortash, A. and J.A. Werner, Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*, 2012. 11: p. Doc04-Doc04.
61. Robbins, K.T., et al., Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008. 134(5): p. 536-8.
62. Lindberg, R., Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*, 1972. 29(6): p. 1446-9.
63. Mukherji, S.K., D. Armao, and V.M. Joshi, Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. *Head Neck*, 2001. 23(11): p. 995-1005.

64. Huang, S.H., et al., Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer*, 2009. 115(7): p. 1489-97.
65. Safi, A.F., et al., Clinicopathological parameters affecting nodal yields in patients with oral squamous cell carcinoma receiving selective neck dissection. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017. 45(12): p. 2092-2096.
66. van den Brekel, M.W., et al., The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope*, 1996. 106(8): p. 987-91.
67. Shah, J.P., F.C. Candela, and A.K. Poddar, The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*, 1990. 66(1): p. 109-13.
68. Arun, I., et al., Lymph node characteristics and their prognostic significance in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2021. 43(2): p. 520-533.
69. Köhler, H.F. and L.P. Kowalski, Prognostic impact of the level of neck metastasis in oral cancer patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2012. 78(6): p. 15-20.
70. Grandi, C., et al., Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg*, 1985. 8(2): p. 67-73.
71. Woolgar, J.A., et al., Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1995. 77(5): p. 325-331.
72. Cramer, J.D., et al., Comparison of the seventh and eighth edition american joint committee on cancer oral cavity staging systems. *Laryngoscope*, 2018. 128(10): p. 2351-2360.
73. Ebrahimi, A., et al., Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol*, 2014. 21(9): p. 3049-55.
74. Lemieux, A., et al., Lymph Node Yield as a Predictor of Survival in Pathologically Node Negative Oral Cavity Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. 154(3): p. 465-72.
75. Lin, N.C., et al., Comparison of different lymph node staging systems in patients with positive lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2021. 114: p. 105146.
76. Kang, C.J., et al., Towards an Improved Pathological Node Classification for Prognostic Stratification of Patients With Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: Results From a Nationwide Registry Study. *Front Oncol*, 2022. 12: p. 910158.
77. Lee, C.C., et al., Incorporation of log odds of positive lymph nodes into the AJCC TNM classification improves prediction of survival in oral cancer. *Clin Otolaryngol*, 2017. 42(2): p. 425-432.
78. Sun, Z., 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): p. 2571-80.

79. Mattavelli, D., et al., The 8th TNM classification for oral squamous cell carcinoma: What is gained, what is lost, and what is missing. *Oral Oncol*, 2020. 111: p. 104937.
80. Ho, A.S., et al., Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2017. 35(31): p. 3601-3609.
81. Wei, W.J., et al., The Positive Lymph Node Number and Postoperative N-Staging Used to Estimate Survival in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Dataset (1988-2008). *World J Surg*, 2018. 42(6): p. 1762-1771.
82. Berger, A.C., et al., Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*, 2005. 23(34): p. 8706-12.
83. Johnson, P.M., et al., Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(22): p. 3570-5.
84. Lee, H.Y., et al., Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(5): p. 1712-7.
85. Gil, Z., et al., Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer*, 2009. 115(24): p. 5700-10.
86. Liang, W., et al., Impact of Examined Lymph Node Count on Precise Staging and Long-Term Survival of Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population Study of the US SEER Database and a Chinese Multi-Institutional Registry. *J Clin Oncol*, 2017. 35(11): p. 1162-1170.
87. Ding, D., et al., Association Between Lymph Node Ratio and Recurrence and Survival Outcomes in Patients With Oral Cavity Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019. 145(1): p. 53-61.
88. La Torre, M., et al., Prognostic assessment of different lymph node staging methods for pancreatic cancer with R0 resection: pN staging, lymph node ratio, log odds of positive lymph nodes. *Pancreatology*, 2014. 14(4): p. 289-94.
89. Cheraghlou, S., et al., Prognostic Value of Lymph Node Yield and Density in Head and Neck Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018. 158(6): p. 1016-1023.
90. de Kort, W.W.B., et al., Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head Neck*, 2019. 41(8): p. 2801-2810.
91. Patel, S.G., et al., Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. *Br J Cancer*, 2013. 109(8): p. 2087-95.
92. Bando, E., et al., Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2002. 9(8): p. 775-84.
93. Vaccaro, C.A., et al., Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Dis Colon Rectum*, 2009. 52(7): p. 1244-50.
94. Woodward, W.A., et al., Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2910-6.

95. Ong, W., et al., Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue. *Head Neck*, 2016. 38 Suppl 1: p. E859-66.
96. Safi, A.F., et al., Importance of lymph node ratio for locoregional recurrence of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Head Neck*, 2017. 39(12): p. 2488-2493.
97. Safi, A.F., et al., The importance of lymph node ratio for locoregional recurrence of squamous cell carcinoma of the tongue. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017. 45(7): p. 1058-1061.
98. Safi, A.F., et al., The importance of lymph node ratio for patients with mandibular infiltration of oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018. 46(6): p. 1007-1012.
99. Zirk, M., et al., Lymph node ratio as prognosticator in floor of mouth squamous cell carcinoma patients. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018. 46(2): p. 195-200.
100. Kooby, D.A., et al., Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Annals of surgery*, 2003. 237(6): p. 828-837.
101. Wang, J., et al., The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer. *J Gastrointest Surg*, 2008. 12(10): p. 1790-6.
102. Safi, A.F., et al., The importance of log odds of positive lymph nodes for locoregional recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2017. 72: p. 48-55.
103. Arslan, N.C., et al., The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer. *Colorectal Dis*, 2014. 16(11): p. O386-92.
104. Occhionorelli, S., et al., Evaluation on prognostic efficacy of lymph nodes ratio (LNR) and log odds of positive lymph nodes (LODDS) in complicated colon cancer: the first study in emergency surgery. *World J Surg Oncol*, 2018. 16(1): p. 186.
105. Iyer, V., et al., Log odds of positive lymph nodes as an independent predictor of overall survival in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2020. 24(3): p. 576.
106. Bao, X., et al., Log Odds of Positive Lymph Nodes is Not Superior to the Number of Positive Lymph Nodes in Predicting Overall Survival in Patients With Oral Squamous Cell Carcinomas. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020. 78(2): p. 305-312.
107. Paris, L., et al., Comparison of alternative N-staging models in patients with oral cancer. Is nodal yield or burden the most critical parameter? *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 2023: p. 101594.
108. Leemans, C.R., et al., Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer*, 1993. 71(2): p. 452-6.
109. Snow, G.B., et al., Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1982. 7(3): p. 185-92.
110. Leemans, C.R., et al., Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer*, 1994. 73(1): p. 187-90.

111. Matos, L.L., et al., External validation of the AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, in an independent cohort of oral cancer patients. *Oral Oncol*, 2017. 71: p. 47-53.
112. Subramaniam, N., et al., Lymph node staging systems in oral squamous cell carcinoma: A comparative analysis. *Oral Oncol*, 2019. 97: p. 92-98.
113. Tsai, T.Y., et al., The Prognostic Value of Lymph Node Burden in Oral Cavity Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*, 2022. 132(1): p. 88-95.
114. Zumsteg, Z.S., et al., Quantitative lymph node burden as a 'very-high-risk' factor identifying head and neck cancer patients benefiting from postoperative chemoradiation. *Ann Oncol*, 2019. 30(10): p. 1669.
115. Dünne, A.A., et al., Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients. *Eur J Cancer*, 2006. 42(12): p. 1863-8.
116. Divi, V., et al., Lymph Node Count From Neck Dissection Predicts Mortality in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34(32): p. 3892-3897.
117. Fang, H.Y., et al., Log odds of positive lymph nodes is superior to the number- and ratio-based lymph node classification systems for colorectal cancer patients undergoing curative (R0) resection. *Mol Clin Oncol*, 2017. 6(5): p. 782-788.
118. Tang, J., et al., Construction and Validation of a Nomogram Based on the Log Odds of Positive Lymph Nodes to Predict the Prognosis of Medullary Thyroid Carcinoma After Surgery. *Ann Surg Oncol*, 2021. 28(8): p. 4360-4370.
119. Wen, J., et al., Development and validation of a prognostic nomogram based on the log odds of positive lymph nodes (LODDS) for breast cancer. *Oncotarget*, 2016. 7(15): p. 21046-53.
120. Lee, C.C., et al., The Prognostic Ability of Log Odds of Positive Lymph Nodes in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(27): p. e1069.
121. Zanoni, D.K., et al., Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015). *Oral Oncol*, 2019. 90: p. 115-121.

Danksagung

Zunächst danke ich meinem Betreuer, Dr. Dr. Paris Liokatis, durch dessen Anregung und Engagement diese Doktorarbeit zustande kam. Besonderer Dank gilt vor allem seiner tatkräftigen Unterstützung und dem engen Betreuungsverhältnis, wodurch eine so strukturierte und wissenschaftlich präzise Arbeit überhaupt realisiert werden konnte.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Doktorvater, PD Dr. Dr. Wenko Smolka, für die Möglichkeit der Durchführung der Promotion an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU bedanken.

PD Dr. Dr. Florian Probst und PD Dr. Dr. Oliver Schubert danke ich für die gute Mitbetreuung und die Verfügbarkeit zur Rücksprache bei aufkommenden Fragen.

Ganz besonders möchte ich außerdem noch meiner Familie danken, durch deren in jeder Hinsicht umfassenden Unterstützung sowohl das Studium der Zahnmedizin als auch die Erstellung der hier vorliegenden Arbeit überhaupt erst ermöglicht wurde.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Trautner, Fabienne

Name, Vorname

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

Prognostische Bedeutung alternativer Klassifikationssysteme für das N-Stadium bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen

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.

München, 16.01.2024

Ort, Datum

Fabienne Trautner

Unterschrift Doktorandin

Publikationsliste

Aus den hier zu Grunde liegenden Forschungsergebnissen ist das wissenschaftliche Paper „Comparison of alternative N-staging models in patients with oral cancer. Is nodal yield or burden the most critical parameter?“ entstanden. Dieses wurde im August 2023 im Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery veröffentlicht:

Liokatis, P., Obermaier, K., Trautner, F., Kraus, M., Smolka, W., Troeltzsch, M., Otto, S., Haidari, S. (2023), “Comparison of alternative N-staging models in patients with oral cancer. Is nodal yield or burden the most critical parameter?“ , Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery

Anhang



Fabienne Trautner <fabienne.trautner98@gmail.com>

Permission to use tables and figures for my doctoral thesis

2 Nachrichten

Fabienne Trautner <fabienne.trautner98@gmail.com>
An: permissionsfrance@elsevier.com

15. August 2023 um 11:48

Dear ElsevierTeam,

for my doctoral thesis, I would like to use tables (tables 1,2,3 and 4) and figures (figure 2) from the paper "Comparison of alternative N-staging models in patients with oral cancer. Is nodal yield or burden the most critical parameter?" I published in August 2023 here. For this I need a written permission from the publisher for the dean's office. According to your guidelines, you as the author have the right to reuse the tables and figures and do not need any additional written permission from the publisher, so I wanted to ask how and where I can still get written permission from the publisher for the dean's office.

Thank you so much in advance!

Sincerely,
Fabienne Trautner

PermissionsFrance <permissionsfrance@elsevier.com>
An: Fabienne Trautner <fabienne.trautner98@gmail.com>

18. August 2023 um 14:46

Dear,

As per your request below, we hereby grant you permission to reprint the material detailed in your request at no charge in your thesis subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permissions are not obtained, then that materials may not be included in your publication.

2. Any modification of the material is likely to harm the moral right of the authors and therefore should be first submitted and approved by the authors who are the sole owner of the moral right.

3. Suitable and visible acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reproduced from Authors name. Article title. Journal title year; volume number(issue number):first page-last page. Copyright © year [if applicable: name of learned society, published by] Elsevier Masson SAS. All rights reserved."

4. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.

5. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.

6. This permission is granted for non-exclusive world English rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.

7. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Yours sincerely,
Permissions France