

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
(Prof. Dr. med. D. Beutner)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Onkologisches Ergebnis von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen
der Kopf-Hals-Region nach selektiver Neck Dissection in Abhängigkeit
von operierten Lymphknotenregionen**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Nina Zeller

aus

Kassel

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. F. Ihler

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. F. Ihler

Ko-Referent: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Drittreferent: Prof. Dr. med. R. Mausberg

Datum der mündlichen Prüfung: 15.07.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel **„Onkologisches Ergebnis von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region nach selektiver Neck Dissection in Abhängigkeit von operierten Lymphknotenregionen“** eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 28.08.2018

.....

Nina Zeller

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	
1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region.....	1
1.2 Aktuelle Therapieoptionen bei Plattenepithelkarzinomen.....	4
1.3 Fragestellung und Zielgrößen.....	6
2 Material und Methoden.....	7
2.1 Ethikvotum.....	7
2.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	7
Erhebung der Patientendaten.....	7
Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	8
2.3 Präoperative Diagnostik.....	9
2.4 Operationstechniken.....	10
Operative Therapie des Primärtumors.....	10
Operationstechnik der Neck Dissection.....	10
2.5 Adjuvante Therapie.....	11
2.6 Statistische Methoden.....	12
3 Ergebnisse.....	13
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	13
Tumorausdehnung.....	14
Operative Tumorthherapie.....	15
3.2 Regionäre Rezidive.....	16
Einflussfaktoren auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben.....	16
Wechselwirkungen verschiedener Faktoren in Bezug auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben.....	24
3.3 Gesamtüberleben.....	28
Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.....	28
Wechselwirkungen verschiedener Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben.....	40

4 Diskussion	45
4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.....	45
4.2 Stärken und Schwächen.....	46
4.3 Vergleich mit anderen Studien.....	48
Gesamtüberleben.....	48
Regionär-Rezidiv-freies Überleben.....	49
Auswahl der Regionen bei den verschiedenen Tumorlokalisationen.....	51
4.4 Konsequenzen für die klinische Praxis.....	54
4.5 Schlussfolgerungen.....	55
5 Zusammenfassung	56
6 Literaturverzeichnis	57

Abkürzungsverzeichnis

adjRCT:	adjuvante Radiochemotherapie
pN:	pathologischer Lymphknotenstatus
cN:	klinischer Lymphknotenstatus
cT:	klinische Größenausdehnung des Primärtumors
pT:	pathologische Größenausdehnung des Primärtumors
TNM:	- T für Größenausdehnung des Primärtumors - N für Lymphknotenstatus - M für Fernmetastasierung
HR:	Hazard Ratio
HPV:	Humanes Papillom Virus
UICC:	Union for International Cancer Control

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region

Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege sind im Vergleich mit anderen malignen Tumoren der Kopf-Hals-Region eine häufige maligne Erkrankung (Patel und Shah 2005). Sie machen 90% der bösartigen Tumoren in dieser Region aus (Bose et al. 2013). Mit steigender und immer älter werdender Weltbevölkerung und mit wachsender Aneignung von krebserzeugenden Verhaltensweisen, wie insbesondere dem Rauchen, wächst die weltweite Belastung durch Krebserkrankungen (Jemal et al. 2011).

Die Hauptrisikofaktoren zum Beispiel für Tumoren der Mundhöhle sind Rauchen, Alkoholabusus, der Konsum rauchfreier Tabakprodukte und HPV-Infektionen (Jemal et al. 2011; Shield et al. 2017). Dabei haben Rauchen und Alkoholabusus synergistische Effekte bei der Entstehung von allen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (Cognetti et al. 2008; Nobis et al. 2017; Shield et al. 2017). Alkoholkonsum ist aktuell und historisch der bedeutendste Risikofaktor für Oropharynxkarzinome in Nordamerika und Europa, wo deren Inzidenz am höchsten ist. In Nordamerika und Europa sind die Inzidenzen der HPV-assoziierten Oropharynxkarzinome besonders gestiegen (Overgaard et al. 2016; Shield et al. 2017).

2012 wurde insgesamt 686.300 Mal die Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Bereich der Lippen, der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx gestellt und 375.700 Patienten verstarben weltweit (Szturz und Vermorken 2016). Es handelt sich damit um die siebthäufigste Tumorerkrankung in Bezug auf Inzidenz und Mortalität (Szturz und Vermorken 2016). 40% der Patienten werden initial mit Frühstadien der Erkrankung (UICC-Stadium I und II) vorstellig. 60% präsentieren sich bereits bei der Erstdiagnose mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren (UICC-Stadium III und IV A/B) (Szturz und Vermorken 2016). Bei Tumoren in Frühstadien (UICC-Stadium I und II) bei Erstdiagnose können Heilungsraten von ca. 80% mit Einfach-Therapien, also entweder einer Operation oder Bestrahlung, erreicht werden. Bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen können trotz multimodaler Therapie 5-Jahresüberlebenschancen von 60% nicht übertroffen werden. Diese Patienten entwickeln häufig lokoregionäre Rezidive oder Fernmetastasen (Szturz und Vermorken 2016). Die Prognose der Patienten ist stark von einer frühen Diagnosestellung und der Tumorlokalisation abhängig (Shield et al. 2017). Tumoren der Zunge neigen mit ihrer guten Blutversorgung und lymphatischen Drainage zur schnelleren

Metastasierung als andere Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx (Jouhi et al. 2017; Shield et al. 2017).

Weitere für die Prognose der Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen relevante Faktoren sind die Tumorausdehnung, die zervikale Metastasierung, ein perineurales Wachstum, die Lymphgefäßinvasion, der operative Resektionsstatus, ein extrakapsuläres Wachstum bei Lymphknotenmetastasen, das Alter der Patienten und das Grading des Tumors (Sahin et al. 2016; Santos et al. 2016). Ein besseres Überleben ist zum Beispiel bei Mundhöhlenkarzinomen mit einem positiven HPV-Status assoziiert (Shield et al. 2017).

Es ist anerkannt, dass der zervikale Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Faktor für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege ist (Ambrosch et al. 2001; Teymoortash und Werner 2012; Yang et al. 1998). Eine lymphogene Metastasierung reduziert das zu erwartende Gesamtüberleben um die Hälfte (Canis et al. 2012). Das Lymphabflussgebiet der oberen Luft- und Speisewege wird von circa 300 Lymphknoten gebildet, die durch ein komplexes lymphatisches System verbunden werden (Teymoortash und Werner 2012). Es wurde bestätigt, dass, von einigen Ausnahmen abgesehen, der Lymphabfluss in relativ gut vorhersehbare Lymphknotenregionen erfolgt (Teymoortash und Werner 2012).

Man unterscheidet die Lymphknotenregionen I bis VI. Hierbei wird die Region I durch die submentale (Region zwischen den Venter anterior des Musculus digastricus und dem Zungenbein) und die submandibuläre Gruppe (Region zwischen der Mandibula und dem Venter anterior und Venter posterior des Musculus digastricus unter Einschluss der Glandula submandibularis) gebildet (Robbins et al. 1991). Die Region II wird durch die oberen jugulären Lymphknoten, die Region III durch die mittleren jugulären Lymphknoten und die Region IV durch die unteren jugulären Lymphknoten gebildet. Dabei sind in der Region II die Lymphknoten zwischen der Schädelbasis und dem Os hyoideum bzw. der Bifurkation der Arteria carotis communis - nach posterior bis zum Hinterrand des Musculus sternocleidomastoideus und nach anterior bis zum Vorderrand des Musculus sternohyoideus - enthalten (Robbins et al. 1991). Die Region III reicht analog zur Region II zwischen dem Hinterrand der Musculus sternocleidomastoideus und dem Vorderrand des Musculus sternohyoideus vom Os hyoideum bis zum Musculus omohyoideus. Die Region IV reicht ebenfalls zwischen dem Hinterrand der Musculus sternocleidomastoideus und dem Vorderrand des Musculus sternohyoideus vom Musculus omohyoideus bis zur Klavikula. Die Region V beinhaltet die Lymphknoten im posterioren Trigonum zwischen dem Vorderrand des Musculus trapezius, dem Hinterrand des Musculus sternocleidomastoideus und der Klavikula (Robbins et al.

1991).

Das Vorhandensein von zervikalen Metastasen sowie deren Größe, Anzahl, Lokalisation und extrakapsuläres Wachstum reduzieren merklich die lokoregionäre Kontrolle und die Überlebensraten der Patienten (Ambrosch et al. 2001). Dabei sind Lymphknotenmetastasen in den Regionen IV und V generell mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Teymoortash und Werner 2012). Die Auswahl der richtigen Therapiemodalität oder der Kombination der verschiedenen Modalitäten hat einen entscheidenden Einfluss auf die lokoregionäre Kontrolle. Dabei spielt neben dem Auftreten von Lokalrezidiven auch das Auftreten regionärer Rezidive eine zentrale Rolle.

Eine Neck Dissection (zervikale Lymphadenektomie) ist eine Operation, die zur systematischen Entfernung von Lymphknoten im Bereich des Halses bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region entwickelt wurde (Robbins et al. 2013). Dabei kann es sich ohne klinischen Verdacht auf eine zervikale Metastasierung um einen diagnostischen Eingriff oder auch bei klinischem Verdacht auf eine zervikale Metastasierung oder bereits histologisch gesicherten Metastasen um einen therapeutischen Eingriff handeln. Eine selektive Neck Dissection ist bei Patienten indiziert, die eine primär chirurgische Therapie erhalten und keine klinischen Anzeichen für eine zervikale Metastasierung, aber ein Risiko von 15-20% für okkulte Metastasen haben (Robbins et al. 2013).

Um eine individuelle, auf den Patienten abgestimmte Indikation für eine einseitige oder beidseitige selektive Neck Dissection stellen zu können und eine optimale Auswahl der jeweils zu operierenden Regionen zu treffen, sind verschiedene Überlegungen erforderlich. Es sind neben der Tumorlokalisierung die lokale Tumorausdehnung und der klinische Lymphknoten-Status zu berücksichtigen.

Betrachtet man den Verlauf von Patienten, die eine Neck Dissection erhalten haben, sind verschiedene, die Lebensqualität langfristig beeinträchtigende Komplikationen möglich. So kann es bei einer Operation zu einer Lähmung des Ramus marginalis des Nervus facialis oder auch des Nervus accessorius kommen (Teymoortash und Werner 2012). Untersuchungen zeigten, dass Patienten mit selektiver Neck Dissection weniger funktionelle Beeinträchtigungen des Nervus accessorius und weniger Funktionseinschränkungen der Schulter hatten als Patienten, die eine andere Formen der Neck Dissection erhalten haben (Teymoortash und Werner 2012). Es gilt somit herauszufinden, welcher Patient mit welcher Tumorausdehnung von welcher Operation am meisten profitiert.

1.2 Aktuelle Therapieoptionen bei Plattenepithelkarzinomen

Die Primärtherapie von Plattenepithelkarzinomen umfasst eine Vielzahl von Therapieansätzen und beinhaltet sowohl chirurgische als auch konservative Verfahren (Munscher et al. 2017). Für die Behandlung lokal begrenzter und lokoregionär fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome waren die operative Therapie und die Bestrahlung mit zusätzlicher Chemotherapie im Fokus der Forschung der letzten 25 Jahre. Sie stellen weiterhin die primären Therapiemodalitäten dar (Rischin et al. 2015). Es kann eine alleinige chirurgische Resektion, eine Resektion mit adjuvanter Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie bzw. Immuntherapie oder eine primäre Bestrahlung in Kombination mit Chemotherapie bzw. Immuntherapie erfolgen (Munscher et al. 2017).

Die operative Therapie des Primärtumors ist durch verschiedene operative Techniken möglich. Es kann eine transoral laserchirurgische Resektion, eine konventionell transorale Resektion und eine Resektion über offene Zugangswege, zum Beispiel im Rahmen einer lateralen Pharyngotomie, oder über einen transmandibulären Zugang erfolgen. Nicht zuletzt kann bei Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen eine offene Larynxteilresektion oder eine Laryngektomie erforderlich werden (Cognetti et al. 2008). Eine Defektdeckung im Kopf-Hals-Bereich ist mittels freier oder gestielter Transplantate möglich (Cognetti et al. 2008).

Die chirurgische Therapie bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege beinhaltet neben der Resektion des Primärtumors die operative Therapie im Bereich des Lymphabflussgebietes. Man unterscheidet die selektive Neck Dissection von der modifiziert radikalen Neck Dissection, der radikalen Neck Dissection und der superselektiven Neck Dissection. Die selektive Neck Dissection zeichnet sich dadurch aus, dass nicht alle Lymphknoten beinhaltenden Regionen operiert und von Lymphknotengewebe befreit werden, sondern nur eine Auswahl an Regionen (Byers 1985; Robbins et al. 2013). Dabei ist das Ziel, die Gruppen von Lymphknoten, die das größte Risiko für Metastasen bergen, auszuräumen (Ferlito et al. 2009; Robbins et al. 2013). Darüber hinaus bleiben die nicht-lymphatischen Strukturen wie der Musculus sternocleidomastoideus, der Nervus accessorius und die Vena jugularis interna erhalten (Robbins et al. 2013). Bei der radikalen Neck Dissection werden in einer En-Block-Resektion neben den lymphatischen Strukturen auch nicht-lymphatische Strukturen wie der Musculus sternocleidomastoideus, die Vena jugularis interna und der Nervus accessorius entfernt (Robbins et al. 2013; Robbins et al. 2008). Die Operation mit Entfernung der Lymphknoten in den Regionen I-V unter Erhalt einer oder mehrerer der nicht-lymphatischen Strukturen wurde 1991 von der Amerikanischen Gesellschaft für Hals-Nasen-

Ohrenheilkunde und Kopf-Halschirurgie als modifiziert radikale Neck Dissection definiert (Ambrosch et al. 2001). Eine superselektive Neck Dissection ist eine Neck Dissection, die nur 1-2 angrenzende Regionen beinhaltet (Robbins et al. 2013).

Bereits im späten neunzehnten Jahrhundert wurde nach dem Konzept verfahren, möglichst das gesamte Lymphknoten beinhaltende Gewebe des Halses zu entfernen (Robbins et al. 2013). Im frühen zwanzigsten Jahrhundert und der Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts wurde von vielen Operateuren eine radikale Operationsmethode im Sinne einer radikalen Neck Dissection bevorzugt (Robbins et al. 2013; Silver et al. 2007). Um 1960 entwickelte Suárez das Konzept der modifiziert radikalen Neck Dissection unter Schonung der anatomischen Strukturen und mit Ausräumen des lateralen Halsdreiecks (Robbins et al. 2013).

Der Nutzen der selektiven Neck Dissection mit oder ohne adjuvante Radiotherapie im Sinne einer therapeutischen Neck Dissection bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung wird kontrovers diskutiert (Ferlito et al. 2006). Aktuell ist weltweit eine radikale Neck Dissection oder eine modifiziert radikale Neck Dissection die Standard-Therapie bei Patienten mit Verdacht auf eine zervikale Metastasierung (Ferlito et al. 2006).

Ein Argument für die Durchführung einer selektiven Neck Dissection anstatt einer radikalen Neck Dissection liegt in den bekannten Mustern der Metastasierung, je nach Lokalisation des Primärtumors (Robbins et al. 2013). Shah. et al. beschrieben nach der Durchführung einer elektiven radikalen Neck Dissection Metastasierung vorwiegend in den Regionen I-III für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle (Shah et al. 1990). Sie hatten bei Patienten ohne klinischen Hinweis auf zervikale Lymphknotenmetastasen mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, bei denen sie eine radikale Neck Dissection durchgeführt hatten, bei 20% der Patienten in der Region I, bei 17% der Patienten in der Region II, bei 9% der Patienten in der Region IV und bei 0,5% der Patienten in der Region V okkulte Metastasen nachgewiesen (Shah et al. 1990). Auch Robbins et al. bestätigen für Tumoren der Mundhöhle die Regionen I, II und III als die Regionen mit dem höchsten Risiko für Metastasen (Robbins 2000). Für Tumoren des Oropharynx sind die Regionen II, III und IV die mit dem höchsten Risiko für Metastasen (Robbins 2000). Darüber hinaus neigen Tumoren des Oropharynx zu bilateralen Metastasen (Robbins 2000).

1.3 Fragestellung und Zielgrößen

Ziel dieser Untersuchung ist es, bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und Tumorausdehnung den optimalen Umfang der Neck Dissection darzustellen. Hierbei gilt es zu beachten, welche Kombination an operierten Halsregionen unter Berücksichtigung der Lokalisation des Primärtumors die optimale Therapie darstellt.

Zielgrößen dieser retrospektiven Auswertung sind das regionär-Rezidiv-freie Überleben und das Gesamtüberleben in einem Kollektiv kurativ behandelter Patienten. Berücksichtigt wurde insbesondere der Einfluss der einzelnen operierten Halsregionen in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung und der Tumorlokalisation.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Diese retrospektive Untersuchung wurde am 10.01.2017 von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen mit der Antragsnummer DOK_200_2016 genehmigt.

2.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Im Zeitraum von August 1986 bis Februar 2011 wurden 1608 Patienten mit der Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms der oberen Luft- und Speisewege mit kurativem Ansatz an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen behandelt. Es erfolgte bei allen in der Datenbank dokumentierten Patienten eine laserchirurgische Resektion des Primärtumors und je nach lokaler Tumorausdehnung, klinischem Lymphknotenstatus und der Tumorlokalisation eine Neck Dissection.

In Abhängigkeit von den endgültigen histologischen Ergebnissen erfolgte bei Patienten mit T1-2-Tumoren ohne eine regionäre Metastasierung im Anschluss eine strukturierte Tumornachsorge alle 3 Monate. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien wurde eine adjuvante Therapie mittels alleiniger Bestrahlung oder Bestrahlung mit Chemotherapie jeweils mit anschließender Tumornachsorge alle 3 Monate durchgeführt. Die Patientendaten wurden in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen in eine prospektive Datenbank eingepflegt.

Erhebung der Patientendaten

Zur Auswertung wurden die in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde seit August 1986 kontinuierlich erhobenen Daten von Tumorpatienten verwandt. Diese wurden anhand von eigens zur detaillierten Dokumentation von Verläufen bei Tumorerkrankungen entwickelten Bögen erhoben. Die Datenbank beinhaltet Daten über das Alter und Geschlecht der Patienten, die genauen Daten der Erstdiagnose, Tumorausdehnung, Tumorlokalisation und operative Therapie mit Operationsdatum und Ausdehnung der Operation, inklusive der in einer Neck Dissection operierten Halsregionen. Sie beinhaltet weiterhin Daten über das Auftreten von Rezidiven inklusive TNM-Klassifikation, die Therapie der Rezidive, das Auftreten von Komplikationen, wie zum Beispiel die Notwendigkeit einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie-Sonde, den letzten Patientenkontakt und das Auftreten von tumorbedingten oder nicht tumorbedingten Todesfällen. Für diese Auswertung wurden die Tumorstadien der Patienten nach der 6. Edition der Klassifikation der UICC aus dem Jahr 2002 festgelegt.

Eine detaillierte Dokumentation ist durch die regelmäßigen engmaschigen Nachsorgetermine in der Tumornachsorgesprechstunde der Klinik und in enger Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kollegen erfolgt. Dazu wurden unter anderem auch nach Ablauf des 5-Jahres-Nachsorgeintervalls wiederholt niedergelassene Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Fachärzte für Allgemeinmedizin angeschrieben.

Bei der Erhebung der Daten für diese Ausarbeitung wurde auf die vorhandene Datenbank zurückgegriffen. Bei Unklarheiten und darüber hinaus in Stichproben wurden die originalen Patientenakten herangezogen. In der Datenbank wurde häufig nur N0, N1, N2 und N3 erfasst. Eine retrospektive Ermittlung einer N2a, N2b oder N2c-Kategorie war aufgrund dieser Datenlage nicht mehr möglich.

Einschluss- und Ausschlusskriterien

In der ursprünglichen Datenbank waren die detaillierten Informationen von 1608 Patienten enthalten. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit der Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms der oberen Luft- und Speisewege mit primär operativer Therapie und kurativem Therapieansatz. Außerdem wurden in der Untersuchung nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der primären Tumorthherapie eine Neck Dissection erhalten hatten. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer einseitigen oder beidseitigen selektiven, modifiziert radikalen oder radikalen Neck Dissection. Patienten, die kein Tumorrezidiv erlitten oder ein rein nodales Rezidiv hatten, wurden in die Untersuchung eingeschlossen.

Patienten mit einer Fernmetastasierung bei Erstdiagnose und Patienten mit einer cT4b-Tumorausdehnung oder anderen als inoperabel eingeschätzten Tumormanifestationen waren bereits in der ursprünglichen Datenbank nicht enthalten. Darüber hinaus wurden Patienten mit simultanen Zweitkarzinomen im oberen Luft- und Speiseweg und mit anderen bereits bei der Diagnosestellung bestehenden Malignomen ausgeschlossen. Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen, wenn sie im Verlauf ein Lokalrezidiv oder ein lokoregionäres Tumorrezidiv erlitten. Somit wurden von den 1608 Patienten, die in der Datenbank erfasst sind, 661 Patienten in die vorliegende Auswertung der Daten mit einbezogen. Das gesamte Patientenkollektiv wurde in verschiedenen anderen Publikationen ebenfalls aufgearbeitet (Ambrosch et al. 2001; Canis et al. 2013a; Canis et al. 2013b; Canis et al. 2012; Roedel et al. 2010a; Roedel et al. 2010b; Steiner et al. 2004; Weiss et al. 2017a; Weiss et al. 2017c; Weiss et al. 2017b).

2.3 Präoperative Diagnostik

Die hals-nasen-ohrenärztliche Untersuchung beinhaltete neben der Anamnese und Mundinspektion die flexible oder starre Endoskopie des Rachens und Kehlkopfes sowie die Palpation und Sonographie des Halses. Ergab sich in der Untersuchung der Verdacht auf eine maligne Erkrankung der oberen Luft- und Speisewege, so erfolgte eine umfangreiche Diagnostik. Sofern am wachen Patienten durchführbar, erfolgte die Entnahme einer Biopsie des suspekten Areals zur histologischen Sicherung. Darüber hinaus wurde eine bildgebende Diagnostik mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt.

Bei Patienten mit einem gesicherten Malignom oder dem Verdacht auf ein Malignom wurde eine Panendoskopie zur Entnahme einer Gewebeprobe in Narkose zur Feststellung der Tumorausdehnung, zum Ausschluss eines simultanen Zweittumors und zur Festlegung des weiteren operativen Vorgehens durchgeführt. Wurde der Tumor bereits histologisch gesichert oder der Verdacht intraoperativ im Schnellschnitt bestätigt, war eine laserchirurgische Resektion bei kleineren Tumoren noch im selben Eingriff möglich.

Darüber hinaus wurden zur Stadienbestimmung und zum Ausschluss einer Fernmetastasierung eine Röntgenaufnahme bzw. bei fortgeschrittenen Tumorstadien eine Computertomographie des Thorax und eine Sonographie des Abdomens durchgeführt.

2.4 Operationstechniken

Die operative Therapie bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region besteht im Allgemeinen aus einer Tumorresektion mit einer Neck Dissection. In der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen wurde bereits unter der Leitung durch Professor Steiner in den Jahren von 1986 bis 2007 eine laserchirurgische Tumorthherapie etabliert und erfolgreich eingesetzt (Steiner 1987).

Operative Therapie des Primärtumors

Bei den in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten erfolgte die Resektion des Primärtumors transoral laserchirurgisch. Patienten, bei denen eine laserchirurgische Tumorresektion zum Beispiel aufgrund der Tumorausdehnung oder einer Bewegungseinschränkung der Halswirbelsäule und damit fehlender Reklinerbarkeit des Kopfes nicht durchführbar war, waren in der Datenbank nicht berücksichtigt. Es wird bei der laserchirurgischen Tumorresektion initial zur Etablierung der Tiefenausdehnung durch den Tumor geschnitten (Canis et al. 2012). Anschließend wird der Tumor stückweise entfernt. Die kontinuierliche Darstellung unter dem Operationsmikroskop mit dieser Technik ermöglicht dabei dem Operateur den ständigen Abgleich von Normalgewebe und Tumor. Die transorale laserchirurgische Resektion ist als Erstlinien-Therapie zur Behandlung von Larynxkarzinomen bereits seit langer Zeit etabliert (Weiss et al. 2017a).

Operationstechnik der Neck Dissection

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde sowohl bei Patienten ohne einen klinischen Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung als auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung eine selektive Neck Dissection durchgeführt. Bei Patienten mit Tumoren der Mundhöhle ohne klinischen Verdacht auf eine Metastasierung in den zervikalen Lymphknoten wurden in den meisten Fällen die Regionen I, II und III ipsilateral operiert. Bei mittiger oder beidseitiger Tumorausdehnung wurde die Operation auch beidseits durchgeführt. Bei Tumoren des Oropharynx und bei glottischen Larynxkarzinomen wurden die Regionen II und III ipsilateral und bei supraglottischen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen die Regionen II und III beidseits operiert. Die Region IV wurde nur bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung operiert (Ambrosch et al. 2001). Bei den Tumorlokalisationen Oropharynx, Hypopharynx und Larynx erfolgte bei einer Tumorausdehnung von T3 und größer auch bei fehlendem klinischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen eine selektive Neck Dissection der Regionen II, III und IV. Bei T3-

und T4-Tumoren der Mundhöhle wurde eine selektive Neck der Regionen I, II, III und IV und bei Tumoren des Hypoharynx eine Operation der Regionen II, III, IV und V durchgeführt. Bei klinischen Hinweisen auf eine Metastasierung erfolgte analog zu dem oben genannten Vorgehen eine selektive Neck Dissection. Bei in der klinischen Untersuchung auffälligen Befunden wurde jeweils die Operation um die entsprechenden Regionen erweitert. Bei Infiltration von nicht-lymphatischen Strukturen wurde eine entsprechende modifiziert radikale oder radikale Neck Dissection durchgeführt.

2.5 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Radiotherapie mit oder ohne platinbasierte Chemotherapie wurde in Fällen mit fortgeschrittener zervikaler Tumorausdehnung, also N2a, N2b, N2c und N3-Status und bei einer Tumorausdehnung von T3 und größer durchgeführt. Bei eingeschränktem Allgemeinzustand, verminderter Nierenfunktion oder Ablehnung durch den Patienten wurde keine Chemotherapie appliziert.

Von 1988 bis 1993 wurde die Bestrahlung mit einer Dosis von 56,0 Gy über 6 Wochen, begleitet von einer täglichen platinbasierten Chemotherapie, durchgeführt (Canis et al. 2013a).

Von 1995 bis 2004 erfolgte eine normofraktionierte Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy mit einem Boost bis zu 60 Gy und in den Jahren von 2004 bis 2007 wurde eine normofraktionierte 3D-conformierte Bestrahlung bis zu 50 Gy, mit einem Boost bis zu 64 Gy angewendet (Canis et al. 2013a). Eine platinbasierte Chemotherapie erfolgte je nach Tumorausdehnung und Allgemeinzustand des Patienten auch in den Jahren 1995 bis 2007.

2.6 Statistische Methoden

Die Verteilung metrischer Daten wurde durch ihren Mittelwert +/- Standardabweichung oder ihren Median (Minimum, Maximum) angegeben. Die Verteilung kategorialer Daten wurde mittels absoluter (relativer) Häufigkeiten angegeben.

Zielgrößen waren die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben und die Wahrscheinlichkeit für das regionär-Rezidiv-freie Überleben. Der Einfluss der einzelnen Studienparameter auf die Wahrscheinlichkeit des tumorspezifischen Gesamtüberlebens und des regionär-Rezidiv-freien Überlebens wurde mittels Cox-Regressionen untersucht.

Zur Berechnung der geschätzten 5- und 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das regionär-Rezidiv-freie Überleben wurde der Kaplan-Meier-Schätzer angewandt. In allen Kaplan-Meier-Analysen, wurden lebende Patienten ohne Tumornachweis als zensierte Beobachtung angesehen.

Für die Untersuchung des Gesamtüberlebens wurde der Tod eines Patienten - unabhängig von der Ursache - als Ereignis angesehen. Für das krankheitsspezifisch berechnete regionär-Rezidiv-freie Überleben wurde ein tumorbedingter Tod oder ein nodales Rezidiv als Ereignis gewertet und nicht tumorbedingt verstorbene Patienten als zensiert angesehen.

Um Wechselwirkungen der ermittelten Effekte mit der Tumorlokalisation bzw. der Seite aufzudecken, wurden weitere Cox-Modelle analysiert, die nur die zuvor signifikanten Parameter beinhalteten. Das Signifikanzniveau für alle statistischen Test wurde mit $\alpha = 5\%$ festgelegt. Alle Analysen wurden mit der Software R (Version 2.15, www.r-project.org) durchgeführt. Die Berechnung der statistischen Modelle erfolgte durch Herrn Professor Dr. Klaus Jung vom Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von August 1986 bis Februar 2011 erfüllten 661 Patienten die Einschlusskriterien dieser Untersuchung. 558 Patienten (84%) waren männlich und 103 Patienten (16%) waren weiblich. Das mittlere Alter betrug $56,8 \pm 10,1$ Jahre (Median: 56,8; Minimum: 15,7; Maximum: 91,6) bei der Erstdiagnose des Plattenepithelkarzinoms. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 64 Monate (Minimum: 0,3; Maximum 263,3). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 75,2 Monate. Von den 661 eingeschlossenen Patienten trat bei 10,1% (67 Patienten) ein nodales Rezidiv auf.

Mit 34,6% (229) hatte der größte Teil der Patienten ein Plattenepithelkarzinom des Larynx. 27,1% (181) der Patienten hatten einen Tumor, der mittig lokalisiert war, oder wiesen eine beidseitige Tumorausdehnung auf. Bei 72,6% (480) der Patienten war eine eindeutige Zuordnung der Tumorlokalisation nach rechts oder links möglich. Details zur Verteilung der einzelnen Charakteristika der Patienten sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1 Übersicht über die Charakteristika des Primärtumors. Deskriptive Angaben sind entweder absolute (relative) Häufigkeiten, der Mittelwert +/- Standardabweichung oder der Median (Minimum, Maximum).

Parameter	Verteilung
Tumorlokalisation Mundhöhle	135 (20,4%)
Tumorlokalisation Oropharynx	179 (27,1%)
Tumorlokalisation Hypopharynx	118 (17,8%)
Tumorlokalisation Larynx	229 (34,6%)
Seite beidseits	158 (23,9%)
Seite mittig	23 (3,5%)
Seite B/M	181 (27,4%)
Seite Rechts	255 (38,6%)
Seite Links	225 (34,0%)
Seite R/L	480 (72,6%)

Tumorausdehnung

Eine pT1-Tumorausdehnung lag bei 86 (13,0%) und eine pT2-Tumorausdehnung bei 208 (31,5%) der Patienten vor. Eine fortgeschrittene Tumorausdehnung mit pT3-Status lag bei 239 (36,2%) und ein pT4a-Status lag bei 128 (19,4%) der Patienten vor.

Bei 39,4% der Patienten ergab sich präoperativ kein Hinweis auf eine zervikale Metastasierung (cN0). Bei 16,8% bestand präoperativ der Verdacht auf eine singuläre Metastase (cN1). 37,2% hatten einen cN2-Status. Bei 0,8% der Patienten hatte sich ein cN3-Status ergeben. Bei 5,7% der eingeschlossenen Patienten war der präoperative Lymphknotenstatus retrospektiv nicht mehr aus der Datenbank oder den Akten zu entnehmen. Bei 45,7% der Patienten waren in der Neck Dissection keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar. 18,0% der Patienten hatten eine singuläre zervikale Lymphknotenmetastase (pN1) und 36,3% hatten einen pN2-Status. Bei keinem der Patienten hatte sich ein pN3-Status bestätigt. Aus Tabelle 2 geht die Verteilung des Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose hervor.

Tabelle 2 Verteilung des Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose.

Parameter	Verteilung
cN 0	261 (39,4%)
cN 1	111 (16,8%)
cN 2	246 (37,2%)
cN 3	5 (0,8%)
cN X	38 (5,7%)
pN 0	302 (45,7%)
pN 1	119 (18,0%)
pN 2	240 (36,3%)

Operative Tumorthherapie

Der Primärtumor wurde bei allen in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten primär laserchirurgisch therapiert. Bei 97,4% der Patienten wurde eine ipsilaterale Neck Dissection durchgeführt und bei 48,3% der Patienten eine kontralaterale Neck Dissection. Region II ipsilateral wurde bei 92,7% der Patienten, Region III ipsilateral bei 91,5% der Patienten operiert. Damit wurde beim allergrößten Teil der Patienten eine Neck Dissection der Regionen II und III ipsilateral durchgeführt. Die einzelnen Prozentzahlen zur durchgeführten Neck Dissection und den jeweils operierten Regionen sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3 Verteilung der durchgeführten selektiven Neck Dissection. Deskriptive Angaben sind entweder absolute oder relative Häufigkeiten.

Parameter	Verteilung
ND ipsilateral durchgeführt	644 (97,4%)
ND ipsilateral I	120 (18,2%)
ND ipsilateral II	613 (92,7%)
ND ipsilateral III	605 (91,5%)
ND ipsilateral IV	140 (21,2%)
ND ipsilateral V	26 (3,9%)
ND kontralateral durchgeführt	319 (48,3%)
ND kontralateral nicht durchgeführt	342 (51,7%)
ND kontralateral I	54 (8,2%)
ND kontralateral II	313 (47,4%)
ND kontralateral III	309 (46,7%)
ND kontralateral IV	55 (8,3%)
ND kontralateral V	7 (1,1%)

Eine adjuvante Therapie, mit Bestrahlung allein oder Radiochemotherapie, wurde bei 291 (44,0%) der Patienten durchgeführt. 370 Patienten (56,0%) erhielten keine adjuvante Therapie.

3.2 Regionäre Rezidive

Einflussfaktoren auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben

Für alle untersuchten Patienten betragen die geschätzten 5- und 10-Jahreswahrscheinlichkeiten für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben 83% bzw. 82% (Kaplan-Meier-Schätzer). Bezüglich des regionär-Rezidiv-freien Überlebens zeigten in der univariaten Analyse die Tumorlokalisation, der klinische Lymphknotenstatus (cN) und der pathologische Lymphknotenstatus (pN) einen signifikanten Einfluss (jeweils $p < 0,01$).

In der Regressionsanalyse zeigten anschließende Paarvergleiche zwischen den einzelnen Tumorlokalisationen, dass der Einfluss der Tumorlokalisation maßgeblich auf signifikante Unterschiede im Bezug auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben zwischen Larynx und Hypopharynx ($HR = 0,4$) und zwischen Oropharynx und Hypopharynx ($HR = 0,6$) zurückzuführen ist (Tabelle 4). Das bedeutet, dass regionäre Rezidive oder der Tod der Patienten signifikant häufiger bei Tumoren des Hypopharynx auftraten.

Tabelle 4 Einfluss der Tumorlokalisation (Hazard ratio, HR) auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben (signifikante Werte wurden mit * gekennzeichnet).

Parameter	HR [95%- Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
Geschlecht weiblich	0,9; [0,5; 1,6]	0,71	0,37
Alter (Jahre)	0,99; [0,97; 1,01]	0,44	0,50
Tumorlokalisation		* $<0,01$	* $<0,01$
- Larynx versus Hypopharynx	0,4; [0,2; 0,7]	* $<0,01$	
- Mundhöhle versus Hypopharynx	0,6; [0,4; 1,1]	0,12	
- Oropharynx versus Hypopharynx	0,6; [0,4; 1,0]	* $<0,05$	
- Mundhöhle versus Larynx	1,7; [1,0; 3,1]	0,06	
- Oropharynx versus Mundhöhle	0,9; [0,5; 1,6]	0,78	
- Oropharynx versus Larynx	1,5; [0,9; 2,7]	0,12	
Seite L/R versus B/M	1,0; [0,6; 1,5]	0,99	0,21

Die Wahrscheinlichkeit für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben zeigte eine individuelle, von der Tumorlokalisation abhängige Verteilung. Dabei waren Larynxkarzinome mit einer besseren Prognose als die anderen Kopf-Hals-Karzinome assoziiert. Darauf folgten mit absteigender Wahrscheinlichkeit für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben die Oropharynxkarzinome, Mundhöhlenkarzinome und Hypopharynxkarzinome. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des regionär-Rezidiv-freien Überlebens zeigte sich bei Larynxkarzinomen ($p < 0,01$) und Oropharynxkarzinomen ($p < 0,05$) jeweils im Vergleich zu Hypopharynxkarzinomen (Abbildung 1).

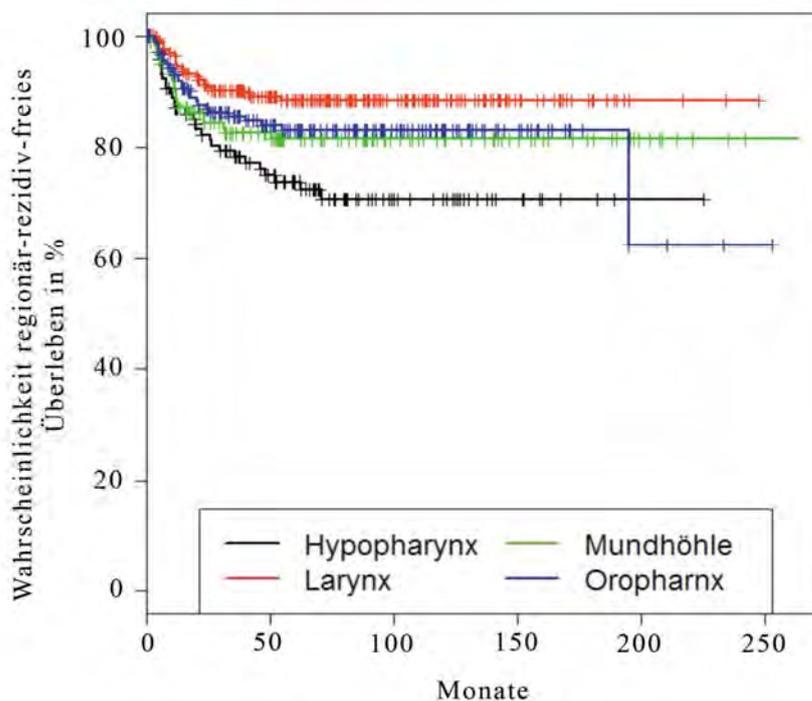


Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit für regionär-Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.

Anzahl der Patienten: Hypopharynx $n = 118$, Mundhöhle $n = 135$, Larynx $n = 229$, Oropharynx $n = 179$ (insgesamt 661 Patienten)

Beim Vergleich der Ausdehnung des Primärtumors zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben (Tabelle 5).

Tabelle 5 Einfluss der Primärtumorausdehnung (Hazard Ratio, HR) auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben (signifikante Werte wurden mit * gekennzeichnet).

Parameter	HR [95%-Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
pT		0,13	0,07
- 2 versus 1	1,6; [0,8; 3,2]		
- 3 versus 1	1,1; [0,5; 2,1]		
- 4 versus 1	1,7; [0,8; 3,4]		
- 3 versus 2	0,6; [0,4; 1,0]		
- 4 versus 3	0,6; [0,4; 1,0]		
- 4 versus 2	1,0; [0,6; 1,7]		

Wie die Tumorlokalisation hatte auch der prätherapeutische klinische Lymphknotenstatus einen Einfluss auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben. Beim Vergleich der einzelnen klinischen Lymphknotenstadien zeigten sich jeweils im Paarvergleich bei den Stadien cN1, cN2 und cN3 gegenüber cN0 signifikante Werte in Bezug auf das regionär-rezidiv-freie Überleben. Zwischen cN2 und cN3, zwischen cN1 und cN2 und zwischen cN1 und cN3 zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Das bedeutet, dass Patienten mit cN3 das höchste und Patienten mit cN0 das niedrigste Risiko für ein regionäres Rezidiv hatten (Tabelle 6).

Tabelle 6 Einfluss des klinischen Lymphknotenstatus (Hazard Ratio, HR) auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben (signifikante Werte wurden mit * gekennzeichnet).

Parameter	HR [95%-Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
cN		*<0,01	*<0,01
- 1 versus 0	1,9; [1,1; 3,4]	*0,03	
- 2 versus 0	2,4; [1,5; 3,8]	*<0,01	
- 3 versus 0	5,4; [1,3; 22,7]	*0,02	
- 2 versus 1	1,3; [0,7; 2,1]	0,40	
- 3 versus 1	2,6; [0,6; 11,2]	0,20	
- 3 versus 2	2,3; [0,6; 9,6]	0,24	

Für Patienten mit cN0 zeigte sich gegenüber allen anderen Kategorien ein signifikant verbessertes regionär-Rezidiv-freies Überleben. Zwischen den anderen Kategorien zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es zeigte sich auch, dass Patienten mit cN3 das höchste Risiko für ein regionäres Rezidiv hatten. Der folgenden Abbildung 2 ist die Wahrscheinlichkeit für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit vom klinischen Lymphknotenstatus zu entnehmen.

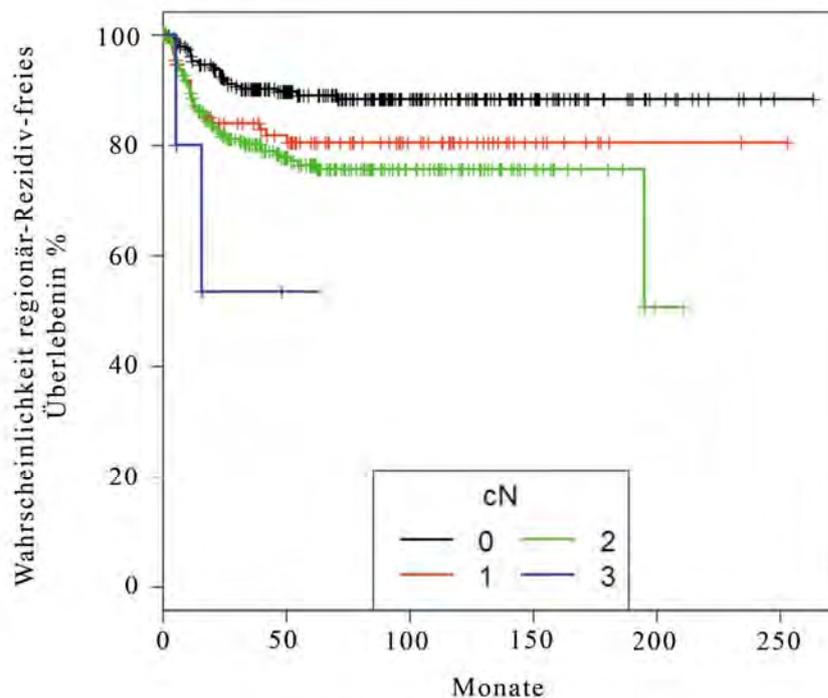


Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit vom klinischen Lymphknotenstatus.

Anzahl der Patienten cN0 n = 261, cN1 n = 111, cN2 n = 246, cN3 n = 5 (insgesamt 623 Patienten). Bei 38 Patienten war den Akten kein klinischer Lymphknotenstatus zu entnehmen. Diese wurden daher hier nicht berücksichtigt.

Es stellte sich heraus, dass eine Abhängigkeit des regionär-Rezidiv-freien Überlebens sowohl vom klinischen Lymphknotenstatus als auch vom pathologischen Lymphknotenstatus besteht. Dabei zeigte sich ein signifikant schlechteres regionär-Rezidiv-freies Überleben bei pN1 und pN2 (HR = 4,0) jeweils im Vergleich zu pN0. Weiterhin trat ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten mit pN2 gegenüber pN1-Status (HR = 2,1) auf. Der Einfluss des pathologischen Lymphknotenstatus auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben kann der Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7 Einfluss des pathologischen Lymphknotenstatus (Hazard Ratio, HR) auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben (signifikante Werte wurden mit * gekennzeichnet).

Parameter	HR [95%-Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
pN		*<0,01	*<0,01
- 1 versus 0	1,9; [1,0; 3,5]	*0,05	
- 2 versus 0	4,0; [2,5; 6,4]	*<0,01	
- 2 versus 1	2,1; [1,3; 3,7]	*<0,01	

Es zeigte sich ein signifikant verbessertes regionär-Rezidiv-freies Überleben bei pN0 im Vergleich zu pN1 und pN2. Auch zwischen Patienten mit pN1 und pN2 zeigte sich ein signifikant verbessertes regionär-Rezidiv-freies Überleben für Patienten mit pN1-Status. Der folgenden Abbildung 3 ist die Wahrscheinlichkeit für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit vom pathologischen Lymphknotenstatus zu entnehmen.

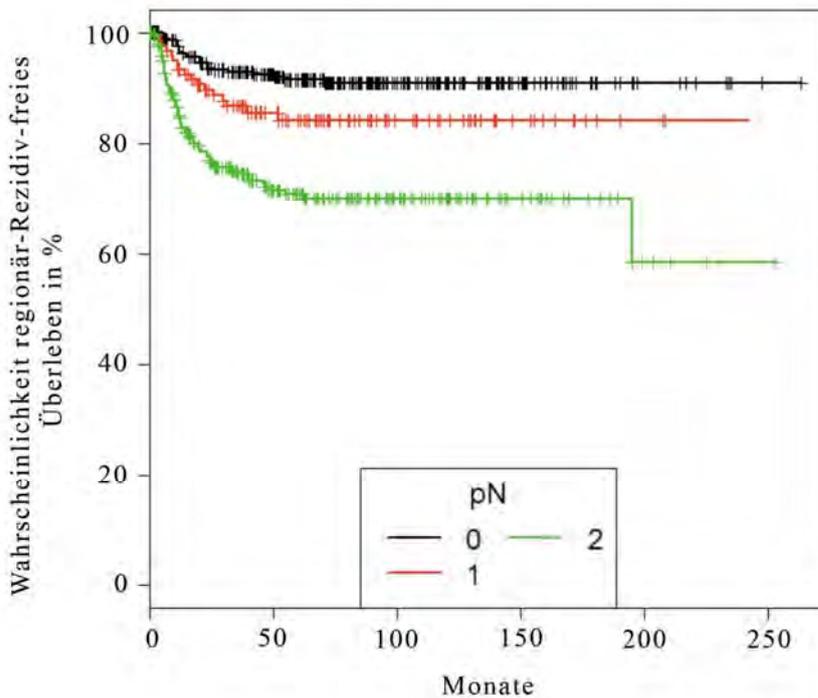


Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit vom pathologischen Lymphknotenstatus.

Anzahl der Patienten: pN0 n = 302, pN1 n = 119, pN2 n = 240 (insgesamt 661 Patienten)

Vergleicht man Patienten, bei denen eine Neck Dissection in den verschiedenen Halsregionen durchgeführt wurde, zeigte sich bei den Regionen I, III, IV und V ipsilateral oder kontralateral und der Region II kontralateral kein signifikanter Unterschied im Bezug auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben für das Gesamtkollektiv. Nur für eine Operation in der Region II ipsilateral zeigten sich im Vergleich zum Gesamtkollektiv in der univariaten Analyse signifikante Werte ($p = 0,01$). Diese ließen sich in der multivariaten Analyse nicht bestätigen. Eine Übersicht über den Einfluss der verschiedenen Regionen auf das regionär-rezidiv-freie Überleben ist der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8 Einfluss der operierten Regionen (Hazard Ratio, HR) auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben. Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	HR [95%-Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
ND ipsilateral	0,7; [0,3; 2,0]	0,56	0,37
ND ipsilateral I	1,3; [0,8; 2,0]	0,30	0,25
ND ipsilateral II	0,5; [0,3; 0,9]	*0,01	0,72
ND ipsilateral III	0,6; [0,3; 1,1]	0,07	0,18
ND ipsilateral IV	1,1; [0,7; 1,8]	0,62	0,44
ND ipsilateral V	0,8; [0,2; 2,5]	0,68	0,44
ND kontralateral	1,0; [0,7; 1,4]	0,93	0,40
ND kontralateral I	1,6; [0,9; 2,9]	0,10	0,17
ND kontralateral II	1,0; [0,7; 1,4]	0,89	0,88
ND kontralateral III	1,0; [0,7; 1,5]	0,96	0,70
ND kontralateral IV	1,2; [0,7; 2,4]	0,50	0,48
ND kontralateral V	0,0; [0,0; ∞]	0,15	0,23

Bei Betrachtung mehrerer Variablen zeigt sich ein signifikanter Einfluss auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben bei Durchführung einer adjuvanten Therapie ($p < 0,01$). Der Unterschied war jedoch bei einer univariaten Analyse nicht signifikant ($p = 0,51$).

Wechselwirkungen verschiedener Faktoren in Bezug auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben

Um mögliche weitere Wechselwirkungen zu analysieren, wurden multiple Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. In diesen zeigte sich der Einfluss der lokalen Tumorausdehnung auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben signifikant abhängig von der Tumorlokalisation. Betrachtet man die Parameter Tumorlokalisation, Tumorausdehnung (pT-, cN-, pN) und adjuvante Therapie generell, so zeigen sich in der multiplen Cox-Analyse zunächst signifikante Werte in Bezug auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben. Betrachtet man jedoch die Wechselwirkungen zwischen der Tumorlokalisation und den Parametern der Tumorausdehnung (pT, cN, pN) sowie einer adjuvanten Tumorthherapie, so bestätigt sich nur eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Parametern der lokalen Tumorausdehnung und der Tumorlokalisation ($p = 0,04$). Die einzelnen p-Werte sind den Tabellen 9 zu entnehmen.

Tabelle 9 Modelle mit Wechselwirkungen mit der Tumorlokalisation. Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	p (multipel)
Tumorlokalisation	* $<0,01$
pT	* $<0,05$
cN	* $<0,01$
pN	* $<0,01$
adjRCT	* $<0,01$
M1	0,37
Tumorlokalisation:pT	*0,04
Tumorlokalisation:cN	0,47
Tumorlokalisation:pN	0,69
Tumorlokalisation:adjRCT	0,10
Tumorlokalisation:M1	0,90

Während sich in diesen multiplen Cox-Modellen signifikante Werte für die Faktoren Tumorlokalisation und lokale Tumorausdehnung zeigen, sind diese in den genaueren Einzelanalysen nicht mehr zu bestätigen (Tabelle 10).

Tabelle 10 Einfluss des lokalen Tumorausdehnung (Hazard Ratio, HR) auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.

Parameter	Tumorlokalisation HR [95%-Konfidenzintervall]			
	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx
pT	1,1; [0,7; 1,7] p = 0,63	0,9; [0,6; 1,3] p = 0,56	1,1; [0,7; 1,6] p = 0,79	1,6; [1,0; 2,7] p = 0,06

In den multivariaten Analysen zeigten sich für die lokale Tumorausdehnung, den klinischen und pathologischen Lymphknotenstatus und eine adjuvante Therapie in Bezug auf ein regionär-Rezidiv-freies Überleben signifikante Werte. Betrachtet man die Wechselwirkungen zwischen der Seite des Tumors und den einzelnen Parametern von Tumorausdehnung (pT, cN, pN) und adjuvanter Tumorthherapie, so zeigen sich keine signifikanten Werte (Tabelle 11).

Tabelle 11 Modelle mit Wechselwirkungen mit der Seite. Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	p (multipel)
Seite	0,79
pT	0,15
cN	*<0,01
pN	*<0,01
adjRCT	*<0,01
M1	0,55
Seite:pT	0,32
Seite:cN	0,22
Seite:pN	0,99
Seite:adjRCT	0,35
Seite:M1	0,75

Ebenso gab es in den multiplen Cox-Modellen eine signifikante Wechselwirkung zwischen einer durchgeführten Neck Dissection in der Region IV ipsilateral und der Seite ($p = 0,04$). Eine weitere signifikante Wechselwirkung zeigte sich bei der Analyse der Region II ipsilateral ($p = 0,04$). Untersucht wurden sowohl Wechselwirkungen zwischen den Regionen I-V ipsilateral als auch den Regionen I-V kontralateral und Wechselwirkungen zwischen den Regionen I-V ipsi- und kontralateral mit der Seite. Weitere Wechselwirkungen ließen sich nicht durch signifikante Werte bestätigen.

Eine signifikante Wechselwirkung zwischen der Seite und einer Neck Dissection in der Region IV ipsilateral ließ sich in der Einzelanalyse nicht bestätigen. Es zeigte sich keine Signifikanz bezüglich des regionär-Rezidiv-freien Überlebens in Abhängigkeit von der Seite und Region IV ipsilateral (Tabelle 12).

Tabelle 12 Einfluss einer ipsilateral in der Region IV durchgeführten Neck Dissection auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben (Hazard Ratio, HR) in Abhängigkeit von der Seite.

Parameter	Seite L/R HR [95%-Konfidenzintervall]	Seite B/M HR [95%-Konfidenzintervall]
Neck Dissection in Region IV ipsilateral	1,3; [0,4; 3,9] $p = 0,61$	4,1; [0,7; 24,6] $p = 0,12$

Betrachtet man ausschließlich den Faktor der selektiven Neck Dissection in Region II ipsilateral, zeigte sich die Wahrscheinlichkeit für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben bei Patienten mit durchgeführter Neck Dissection signifikant verbessert ($p = 0,01$). Der Abbildung 4 ist die Wahrscheinlichkeit für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit von einer durchgeführten Operation in der Region II ipsilateral zu entnehmen.

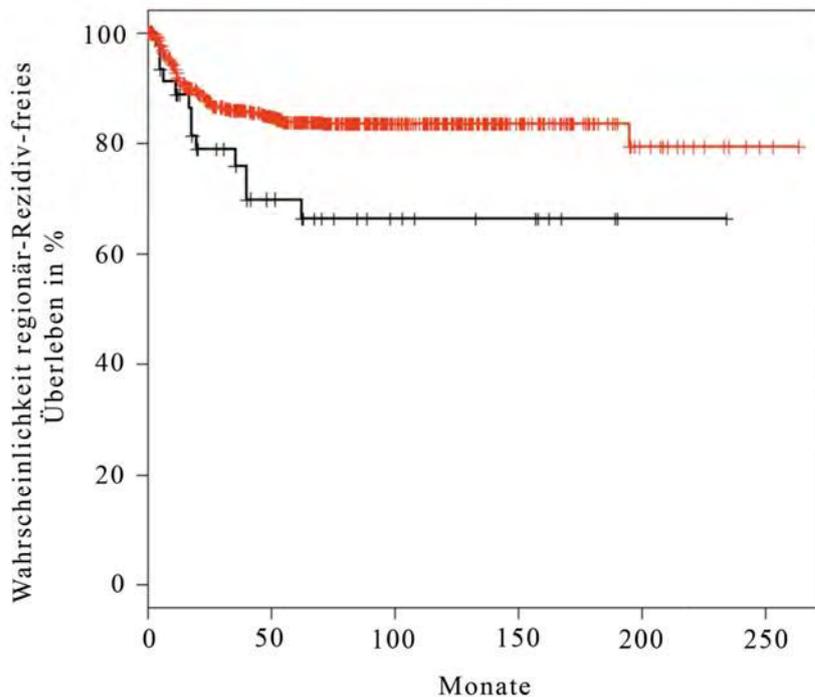


Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit für ein regionär-Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Neck Dissection in der Region II ipsilateral.

Rot: Region II ipsilateral operiert ($n = 613$), schwarz: Region II ipsilateral nicht operiert ($n = 48$). Hier wurden insgesamt 661 Patienten berücksichtigt.

In Bezug auf die Wahrscheinlichkeit für regionär-Rezidiv-freies Überleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne adjuvante Therapie in Form einer alleinigen Bestrahlung oder einer Radiochemotherapie.

3.3 Gesamtüberleben

Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Für das Gesamtkollektiv betragen die geschätzten 5- und 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten 86% bzw. 83% (Kaplan-Meier-Schätzer). Alter und Geschlecht der Patienten hatten weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss (Tabelle 13).

Tabelle 13 Einfluss von Alter und Geschlecht auf das Gesamtüberleben (Hazard Ratio, HR).

Parameter	HR [95%-Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
Geschlecht weiblich	0,8; [0,5; 1,4]	0,46	0,49
Alter (Jahre)	0,99; [0,97; 1,01]	0,33	0,23

Signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert waren die Tumorlokalisation ($p = 0,01$) sowie die lokale Tumorausdehnung, der klinische und der pathologische Lymphknotenstatus (jeweils $p < 0,01$). Wie weitere paarweise Vergleiche einzelner Faktoren ergaben, ist der Einfluss der Tumorlokalisation auf einen signifikanten Unterschied zwischen Larynx und Hypopharynx ($p < 0,01$) zurückzuführen. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx hatten hierbei eine reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber solchen mit einem Larynxkarzinom (HR = 0,4) (Tabelle 14).

Tabelle 14 Einfluss der Tumorlokalisation und Tumorausdehnung auf das Gesamtüberleben (Hazard Ratio, HR). Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	HR [95%-Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
Tumorlokalisation		*0,02	*0,01
- Larynx versus Hypopharynx	0,4; [0,2; 0,7]	*<0,01	
- Mundhöhle versus Hypopharynx	0,6; [0,4; 1,1]	0,12	
- Oropharynx versus Hypopharynx	0,7; [0,4; 1,2]	0,16	
- Mundhöhle versus Larynx	1,5; [0,9; 2,8]	0,15	
- Oropharynx versus Mundhöhle	1,1; [0,6; 1,9]	0,80	
- Oropharynx versus Larynx	1,6; [0,9; 2,8]	0,08	
Seite L/R versus B/M	0,8; [0,5; 1,3]	0,39	0,06

Es zeigt sich somit eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit Larynxkarzinomen im Vergleich zu Patienten mit Hypopharynxkarzinomen ($p < 0,01$). Bei den anderen Lokalisationen konnten keine signifikanten Einflüsse der Tumorlokalisierung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bestätigt werden. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 6 gibt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung wieder.

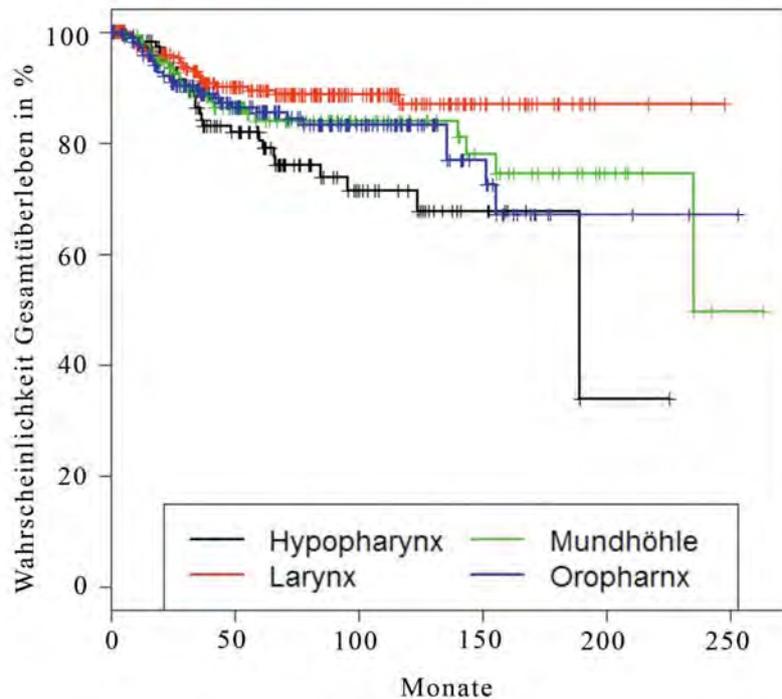


Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.

Anzahl der Patienten: Hypopharynx $n = 118$, Mundhöhle $n = 135$, Larynx $n = 229$, Oropharynx $n = 179$ (insgesamt 661 Patienten)

Der Effekt der lokalen Tumorausdehnung ist zurückzuführen auf ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben der Patienten mit pT4a im Vergleich mit den drei niedrigeren Tumorkategorien (pT). Bei weiteren zweiseitigen Vergleichen der übrigen T-Kategorien zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 15).

Tabelle 15 Einfluss der lokalen Tumorausdehnung auf das Gesamtüberleben (Hazard Ratio, HR). Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	HR [95%-Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
pT		*<0,01	*<0,01
- 2 versus 1	1,7; [0,8; 3,6]	0,16	
- 3 versus 1	1,2; [0,6; 2,7]	0,57	
- 4a versus 1	3,1; [1,5; 6,5]	*<0,01	
- 3 versus 2	0,7; [0,4; 1,2]	0,25	
- 4a versus 3	2,5; [1,5; 4,2]	*<0,01	
- 4a versus 2	1,8; [1,1; 3,0]	*0,01	

Für die Gruppe an Patienten mit einer lokalen Tumorausdehnung von pT4a zeigt sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich mit den drei niedrigeren Tumorkategorien. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 7 zeigt den Einfluss der lokalen Tumorausdehnung auf das Gesamtüberleben.

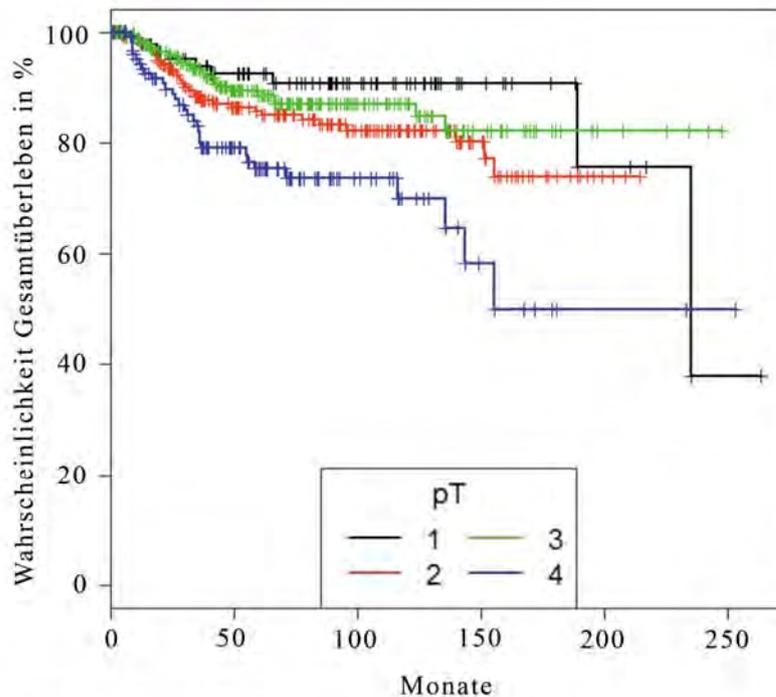


Abbildung 7: Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der lokalen Tumorausdehnung

Anzahl an Patienten pT1 n = 86, pT2 n = 208, pT3 n = 239, pT4a n = 128 (insgesamt 661 Patienten)

Auch der klinische Lymphknotenstatus zeigte in der Untersuchung Auswirkungen auf die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben. Vergleicht man die einzelnen cN-Kategorien paarweise, so zeigen cN2 und cN3 gegenüber cN0 einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben. Daneben zeigt sich bei cN3 gegenüber cN1 ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben (Tabelle 16)

Tabelle 16 Einfluss des klinischen Lymphnotenstatus auf das Gesamtüberleben (Hazard Ratio, HR). Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	HR [95%-Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
cN		*<0,01	*<0,01
- 1 versus 0	1,8; [1,0; 3,4]	0,06	
- 2 versus 0	3,0; [1,8; 4,9]	*<0,01	
- 3 versus 0	9,4; [2,2; 40,0]	*<0,01	
- 2 versus 1	1,6; [0,9; 2,8]	0,09	
- 3 versus 1	4,9; [1,1; 22,2]	*0,04	
- 3 versus 2	3,0; [0,7; 12,3]	0,13	

Es zeigt sich bei Patienten mit cN2 und cN3 gegenüber cN0 ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 8 gibt die Auswirkungen des klinischen Lymphknotenstatus auf die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben wieder.

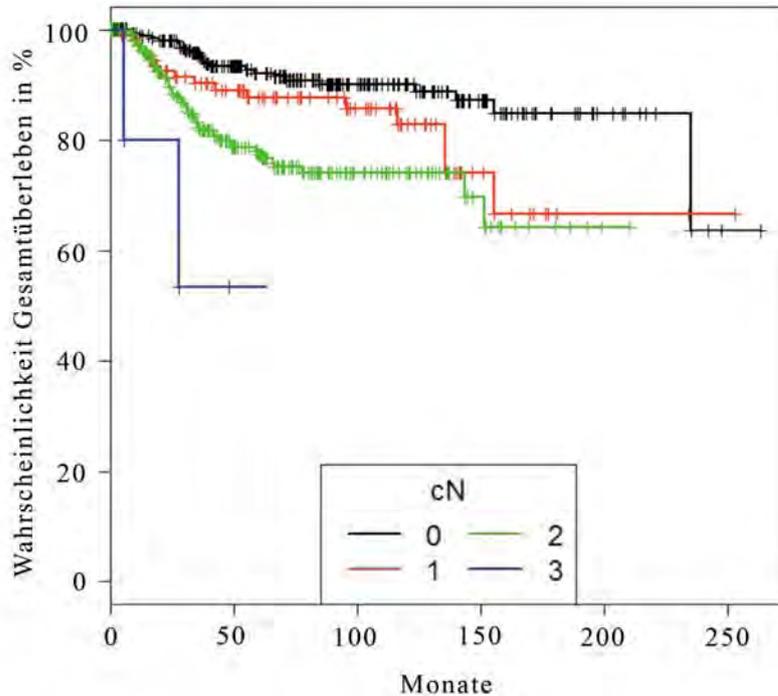


Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom klinischen Lymphknotenstatus

Anzahl der Patienten cN0 n = 261, cN1 n = 111, cN2 n = 246, cN3 n = 5 (insgesamt 623 Patienten). Bei 38 Patienten war den Akten kein klinischer Lymphknotenstatus zu entnehmen. Diese wurden daher hier nicht berücksichtigt

Nicht nur der klinische, sondern auch der pathologische Lymphknotenstatus hatte einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben zeigte eine signifikant ($p < 0,01$) vom pathologischen Lymphknotenstatus abhängige Verteilung. Beim direkten Vergleich der einzelnen pN-Kategorien war ebenfalls zwischen allen Gruppen ein signifikanter Unterschied festzustellen. Besonders deutlich war der Vergleich pN2 gegen pN0 (HR = 5,2) (Tabelle 17).

Tabelle 17 Einfluss des pathologischen Lymphknotenstatus auf das Gesamtüberleben (Hazard Ratio, HR). Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	HR [95%-Konfidenzintervall]	p (univariat)	p (multipel)
pN		* $<0,01$	* $<0,01$
- 1 versus 0	2,6; [1,4; 5,0]	* $<0,01$	
- 2 versus 0	5,2; [3,1; 8,7]	* $<0,01$	
- 2 versus 1	2,0; [1,2; 3,3]	* $0,01$	

Bei Betrachtung des pathologischen Lymphknotenstatus in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigt sich zwischen allen N-Kategorien ein signifikanter Unterschied. Besonders deutlich war der Unterschied beim Vergleich von pN2 und pN0. Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven mit Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pathologischen Lymphknotenstatus.

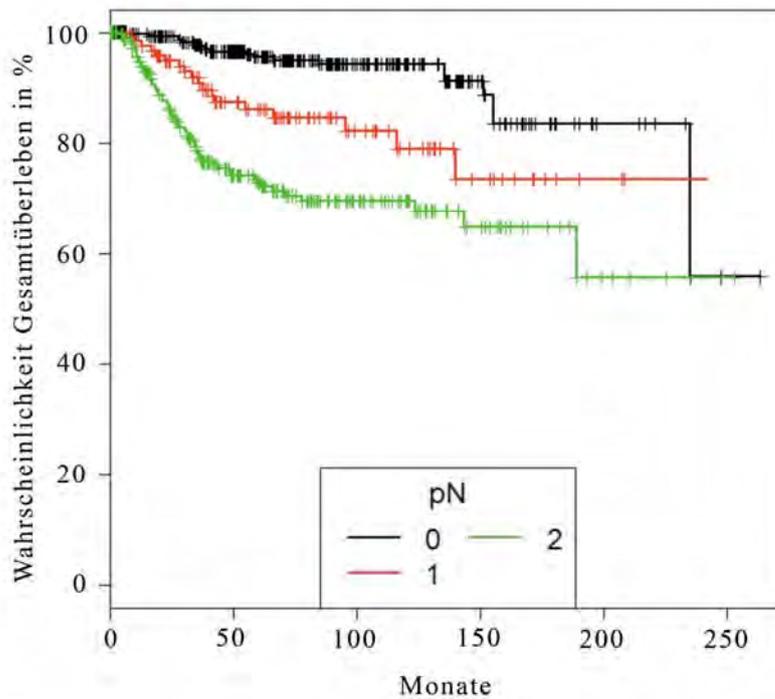


Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pathologischen Lymphknotenstatus

Anzahl an Patienten: pN0 n = 302, pN1 n = 119, pN2 n = 240 (insgesamt 661 Patienten)

Betrachtet man den Einfluss der durchgeführten Neck Dissection in den einzelnen Regionen auf das Gesamtüberleben, so zeigen sich in der Analyse der einzelnen Parameter signifikante Einflüsse bei einer Durchführung in der Region II ipsilateral ($p = 0,02$), in der Region III ipsilateral ($p = 0,05$) und in der Region I kontralateral ($p = 0,04$). Dabei war eine Durchführung der Neck Dissection in der Region II ipsilateral ($HR = 0,5$) und III ipsilateral ($HR = 0,6$) mit einem besseren und in der Region I kontralateral ($HR = 1,8$) mit einem schlechteren Überleben assoziiert. In einer multiple Faktoren berücksichtigenden Analyse ließen sich diese signifikanten Einflüsse jedoch nicht bestätigen.

Betrachtet man nur den Faktor einer durchgeführten Operation in Region II in Bezug auf das Gesamtüberleben, so zeigt sich, dass sich das Gesamtüberleben signifikant ($p = 0,02$) verbessert, wenn die Region II ipsilateral operiert worden ist. Der Verlauf ist der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 10 zu entnehmen.

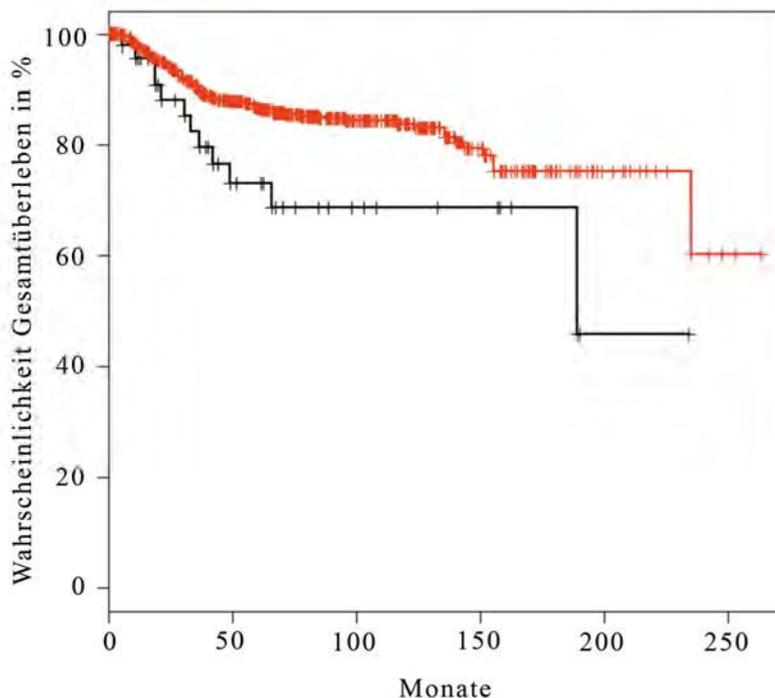


Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Operation von der Region II ipsilateral.

Rot: Neck Dissection in Region II ipsilateral durchgeführt ($n = 613$), schwarz: keine Operation in Region II ipsilateral erfolgt ($n = 48$). Insgesamt wurden 661 Patienten berücksichtigt.

Betrachtet man die auf der kontralateralen Seite durchgeführten Operationen, so zeigt die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben eine signifikant ($p = 0,04$ / $HR = 1,8$) von einer Operation der Region I kontralateral abhängige Verteilung. Dabei zeigte sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Patienten, die eine Operation der Region I kontralateral erhalten haben. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Operation von Region I kontralateral ist der Abbildung 11 zu entnehmen.

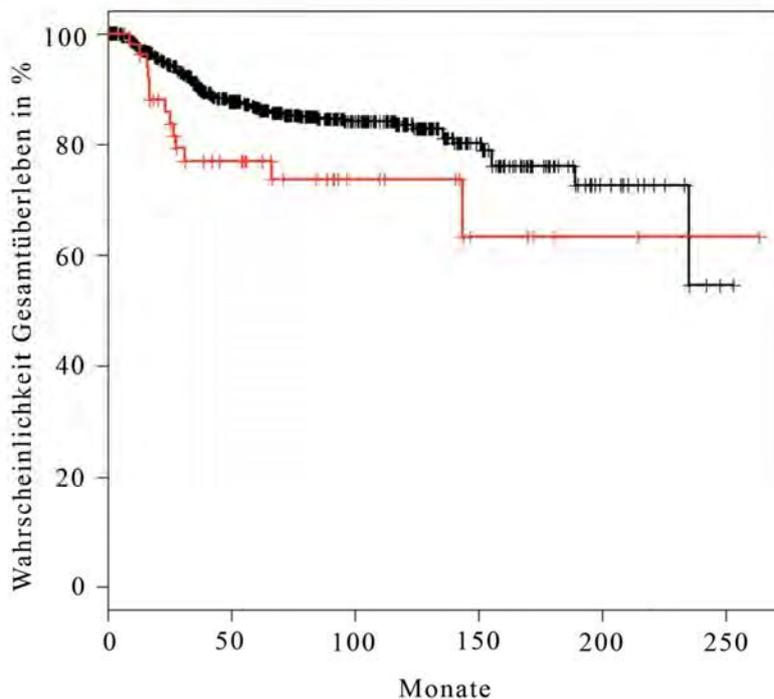


Abbildung 11: Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Operation in Region I kontralateral

Rot: Region I kontralateral operiert $n = 54$; schwarz: Region I kontralateral nicht operiert $n = 607$ (insgesamt 661 Patienten).

Für eine adjuvante Therapie (Radiatio oder Radiochemotherapie) zeigt sich, wenn man nur den einzelnen Faktor betrachtet, ein signifikanter Einfluss ($p < 0,01$) auf das Gesamtüberleben zugunsten der Patienten, die keine Adjuvanz erhalten hatten. Hier gilt es zu beachten, dass nur Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium eine adjuvante Therapie erhalten hatten und bei diesen Patienten daher bereits vor der Durchführung der adjuvanten Therapie von einer schlechteren Prognose auszugehen ist. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve ist Abbildung 12 zu entnehmen.

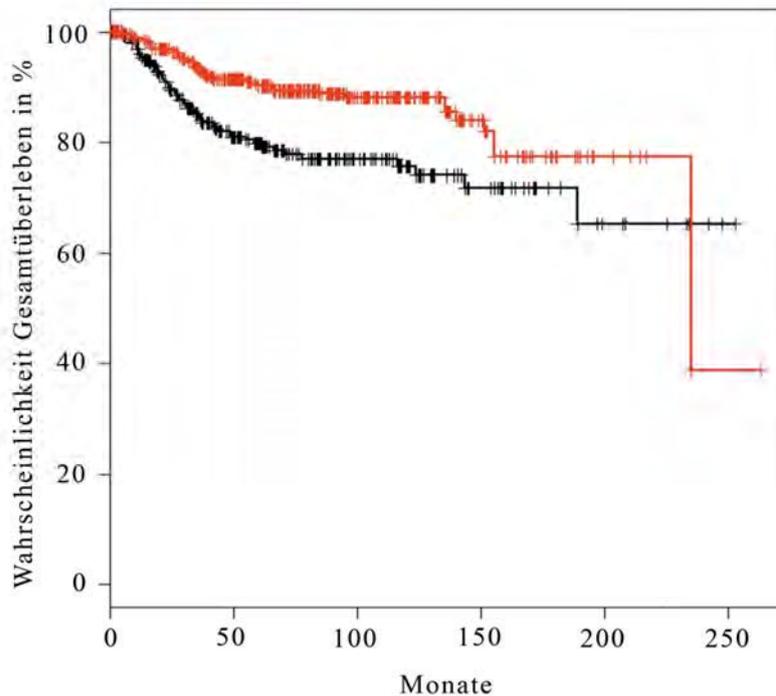


Abbildung 12: Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Therapie

schwarz: Chemotherapie / alleinige Radiatio / Radiochemotherapie $n = 290$; rot: keine adjuvante Therapie $n = 371$. Insgesamt wurden 661 Patienten berücksichtigt.

Betrachtet man in der Regressionsanalyse den Einfluss multipler unabhängiger Variablen in Bezug auf das Gesamtüberleben, so lässt sich ein signifikanter Einfluss für die Durchführung einer adjuvanten Therapie jedoch nicht bestätigen ($p = 0,13$).

Ein weiterer signifikanter Parameter war sowohl in der nur einen als auch in der multiple Faktoren berücksichtigenden Auswertung das Vorliegen von Fernmetastasen (M1) (jeweils $p < 0,01$). Bei der Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer im Verlauf auftretenden Fernmetastasierung zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zugunsten der Patienten ohne eine Fernmetastasierung (siehe auch Abbildung 13).

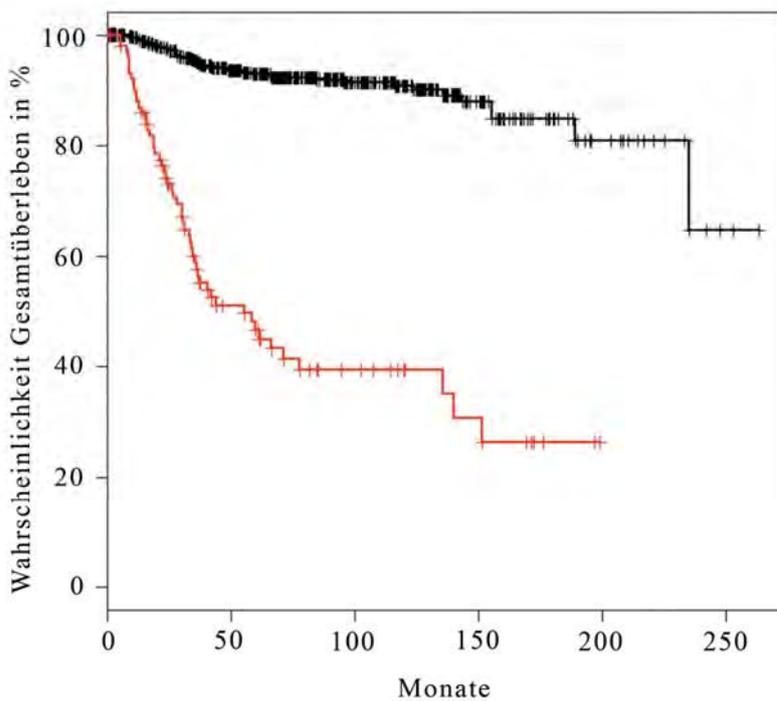


Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Fernmetastasierung (M1)

Abwesenheit von Fernmetastasen (schwarz) $n = 609$; Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf (rot) $n = 52$. Insgesamt wurden 661 Patientenberücksichtigt.

Wechselwirkungen verschiedener Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben

Um zu überprüfen, ob die signifikanten Einflüsse von pT, cN, pN und M auf das Gesamtüberleben abhängig sind von der Tumorlokalisation bzw. von der Seite des Tumors, wurden multiple Cox-Regressionsmodelle mit entsprechender Berücksichtigung von Wechselwirkungen aufgestellt. Diese Analysen bestätigten die zuvor gezeigten signifikanten Einflüsse von Tumorlokalisation, pT, cN, pN und M1, zeigten aber auch, dass diese Einflüsse unabhängig sind von der Tumorlokalisation (Tabelle 18). Die signifikanten Einflüsse der Tumorausdehnung, des klinischen und pathologischen Lymphknotenstatus und einer Fernmetastasierung sind demnach bei allen Tumorlokalisationen von der Mundhöhle über den Oropharynx, den Hypopharynx bis zum Larynx für das Gesamtüberleben der Patienten nachweisbar und nicht von einer einzelnen Lokalisation abhängig.

Tabelle 18 Modelle mit Wechselwirkungen mit der Tumorlokalisation. Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	p (multipel)
Tumorlokalisation	*0,01
pT	*<0,01
cN	*<0,01
pN	*<0,01
adjRCT	0,07
M1	*<0,01
Tumorlokalisation:pT	0,08
Tumorlokalisation:cN	0,74
Tumorlokalisation:pN	0,73
Tumorlokalisation:adjRCT	0,40
Tumorlokalisation:M1	0,84

Bei der Analyse der Wechselwirkungen in Bezug auf die Seite des Tumors und der Tumorausdehnung zeigten sich signifikante Wechselwirkungen nur zwischen der Seite und dem klinischen Lymphknotenstatus. Bei den zuvor im multiplen Modell signifikanten Werten für die lokale Tumorausdehnung, den pathologischen Lymphknotenstatus und eine Fernmetastasierung im Verlauf zeigten sich keine signifikanten Wechselwirkungen. Tabelle 19 sind die einzelnen p-Werte zu entnehmen.

Tabelle 19 Modelle mit Wechselwirkungen mit der Seite des Tumors. Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	p (multipel)
Seite	0,42
pT	*<0,01
cN	*<0,01
pN	*<0,01
adjRCT	0,11
M1	*<0,01
Seite:pT	0,24
Seite:cN	*0,03
Seite:pN	0,85
Seite:adjRCT	0,87
Seite:M1	0,25

Insbesondere von Interesse ist zudem der Einfluss der Durchführung einer Neck Dissection in den einzelnen ipsi- und kontralateralen Halsregionen I bis V auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum einen von der Tumorlokalisation und zum anderen von der Seite. Hierzu wurden zwei multiple Cox-Regressionsmodelle unter Berücksichtigung der entsprechenden Wechselwirkungen aufgestellt. Zwar zeigten sich die einzelnen Regionen I-V im vollen multiplen Modell nicht signifikant, jedoch weisen signifikante Wechselwirkungen im zusätzlichen Modell darauf hin, dass eine Ausräumung der Regionen ipsilateral I ($p = 0,03$), ipsilateral V ($p = 0,02$) und kontralateral III ($p < 0,01$) durchaus in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben wirken könnten.

Eine Durchführung der Neck Dissection in den Regionen I-V sowohl ipsilateral als auch kontralateral zeigte keine signifikante Wechselwirkung mit der Seite. Die einzelnen p-Werte sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: Wechselwirkungen von operierten Halslymphknotenregionen und der Tumorlokalisation und deren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben. Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	p (multipel)
Tumorlokalisation	*0,02
ipsi.I	0,93
ipsi.II	0,08
ipsi.III	0,69
ipsi.IV	0,58
ipsi.V	0,54
kontra.I	*0,02
kontra.II	0,39
kontra.III	0,65
kontra.IV	0,45
kontra.V	0,20
Tumorlokalisation:ipsi.I	*0,03
Tumorlokalisation:ipsi.II	0,19
Tumorlokalisation:ipsi.III	0,43
Tumorlokalisation:ipsi.IV	0,47
Tumorlokalisation:ipsi.V	*0,02
Tumorlokalisation:kontra.I	0,66
Tumorlokalisation:kontra.II	0,98
Tumorlokalisation:kontra.III	*<0,01
Tumorlokalisation:kontra.IV	0,60
Tumorlokalisation:kontra.V	1,00

Bei einer Tumorausdehnung, die eindeutig einer Seite zugeordnet werden kann und bei einer mittigen oder beidseitigen Tumorausdehnung zeigt sich im multiplen Modell keine signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Betrachtet man weiterhin die Wechselwirkungen zwischen der Seite und den einzelnen Regionen, so wird in Bezug auf die operierten Regionen ipsilateral II und kontralateral I eine signifikante Wechselwirkung erkennbar (Tabelle 21). Das bedeutet, dass Patienten, die einen eindeutig rechts oder links lokalisierten Tumor hatten, bei einer Operation dieser Regionen einen statistischen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben zeigten.

Tabelle 21: Wechselwirkungen der Seite (rechts/links oder mittig/beidseits), der Halslymphknotenregionen und deren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben. Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	p (multipel)
Seite	0,40
ipsi.I	0,84
ipsi.II	*0,04
ipsi.III	0,78
ipsi.IV	0,22
ipsi.V	0,51
kontra.I	*0,03
kontra.II	0,94
kontra.III	0,90
kontra.IV	0,45
kontra.V	0,16
Seite:ipsi.I	0,95
Seite:ipsi.II	0,81
Seite:ipsi.III	0,60
Seite:ipsi.IV	0,08
Seite:ipsi.V	0,67
Seite:kontra.I	0,26
Seite:kontra.II	0,08
Seite:kontra.III	0,23
Seite:kontra.IV	0,09
Seite:kontra.V	1,00

Für die verschiedenen Halslymphknotenregionen wurden daher einfache Cox-Analysen, getrennt nach Tumorlokalisierung, vorgenommen. Für die Tumorlokalisierung Mundhöhle zeigte sich eine signifikante Wechselwirkung zwischen einer Operation in Region I und dem Gesamtüberleben. Dabei war die Durchführung einer Neck Dissection in Region I bei Patienten mit Tumoren der Mundhöhle mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert (HR = 0,4). Die einzelnen p-Werte und Hazard Ratios sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22 Einfluss der operierten Halsregionen ipsilateral I und V sowie kontralateral III auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung. Signifikante Werte sind durch * gekennzeichnet.

Parameter	Tumorlokalisierung HR [95%-Konfidenzintervall]			
	Hypopharynx	Larynx	Mundhöhle	Oropharynx
ND ipsilateral I	4,0; [0,9; 17,2] p = 0,06	3,7; [0,5; 27,3] p = 0,21	0,4; [0,2; 0,9] *p = 0,02	1,9; [0,8; 4,7] p = 0,17
ND ipsilateral V	0,0; [0,0; ∞] p = 0,16	0,0; [0,0; ∞] p = 0,24	0,0; [0,0; ∞] p = 0,26	3,0; [0,7; 13,1] p = 0,14
ND kontralateral III	1,7; [0,7; 3,7] p = 0,22	1,2; [0,5; 2,8] p = 0,68	1,7; [0,7; 4,0] p = 0,21	1,4; [0,7; 2,9] p = 0,38

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit erlaubte es, durch eine retrospektive Auswertung der Daten von 661 Patienten das regionär-Rezidiv-freie Überleben und das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der operativen Behandlung einzelner Lymphknotenstationen durch eine selektive Neck Dissection zu betrachten.

Dabei zeigte sich zunächst in den Regressionsanalysen ein signifikanter Einfluss der Tumorlokalisierung auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben. Des Weiteren zeigte sowohl der klinische Lymphknotenstatus als auch der pathologische Lymphknotenstatus in dieser Auswertung einen signifikanten Einfluss auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben. Demnach ist eine fortgeschrittene zervikale Metastasierung mit einer höheren zervikalen Rezidiv-Häufigkeit verbunden. Anzumerken ist, dass der Vergleich der lokalen Tumorausdehnung keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben zeigte.

Signifikant mit dem Gesamtüberleben waren in dieser Untersuchung die Tumorlokalisierung, die lokale Tumorausdehnung, der klinische und der pathologische Lymphknotenstatus assoziiert. Der Einfluss der Tumorlokalisierung war hier - wie auch beim regionär-Rezidiv-freien Überleben - auf einen signifikanten Unterschied zwischen Larynx und Hypopharynx zurückzuführen. Bei Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx konnten keine signifikanten Einflüsse der Tumorlokalisierung auf die Überlebenschancen gefunden werden. Für eine adjuvante Therapie zeigt sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben zugunsten der Patienten, die keine Adjuvant erhalten hatten.

Wie auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben wirkt sich in dieser Auswertung eine durchgeführte Operation in Region II auch auf das Gesamtüberleben aus. Die Durchführung einer Neck Dissection in Region II ipsilateral und Region III ipsilateral ist signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben und eine Neck Dissection in Region I kontralateral signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Bei Patienten mit Tumoren der Mundhöhle zeigte sich bei Durchführung einer Neck Dissection in der Region I ipsilateral in dem untersuchten Patientenkollektiv eine signifikant bessere Gesamtüberlebenschancen.

4.2 Stärken und Schwächen

Eine retrospektive Auswertung von Patientendaten anhand vorhandener Patientenakten ermöglicht die Bearbeitung klinisch relevanter Fragestellungen an einem großen Patientenkollektiv. Eine retrospektive Analyse ist für die Untersuchung des Gesamtüberlebens und des regionär-Rezidiv-freien Überlebens in Bezug auf die Durchführung einer Neck Dissection üblich und wurde in den bisher berichteten Studien zu diesem Thema ebenfalls angewendet (Ambrosch et al. 2001; Amit et al. 2014; Givi et al. 2012; Shah et al. 1990; Shingaki et al. 2003).

Es ist möglich, mit retrospektiven Studien Hypothesen zu bekräftigen. In retrospektiven Studien ist jedoch keine Aussage zu Kausalzusammenhängen möglich. Retrospektive Studien können durch verschiedene Störfaktoren, wie zum Beispiel die Auswahl an Patienten, fehlerhafte Angaben der Patienten, eine fehlerhafte Dokumentation und weitere vom Untersucher nicht bedachte Faktoren beeinflusst werden. Häufig sind jedoch die Daten nicht detailliert genug und zu wenig genau, um die Aussagekraft der Untersuchung zu beurteilen (Vandenbroucke et al. 2014).

Die verwendeten Daten wurden ab dem Jahre 1986 an der Universitätsklinik Göttingen zur Auswertung der Therapieerfolge einer laserchirurgischen Tumorthherapie in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde gesammelt. Eine detaillierte Information über die individuellen Neck Dissection-Präparate stand initial nicht Vordergrund. Daher wurde von einer nach Regionen unterteilten Einsendung in die Pathologie abgesehen. Für eine Klassifizierung des Lymphknotenstatus des einzelnen Patienten ist diese Information nicht erforderlich, da die TNM-Klassifikation diese Information nicht berücksichtigt (Patel und Shah 2005).

Anhand der Anzahl von 661 Patienten in dieser Arbeit ist eine aussagekräftige statistische Auswertung der Daten möglich. Im Vergleich mit anderen Untersuchungen an einer einzelnen Klinik ist dies eine hohe Fallzahl. Bei Givi et al. konnten im Zeitraum von 2000 bis 2010 bei einer Studie in einem einzelnen Zentrum 108 Patienten eingeschlossen werden. In die Untersuchung von Shah et al. wurden 1990 in New York 501 Patienten im Zeitraum 1965-1986 eingeschlossen.

Insbesondere amerikanische Multicenter-Studien können jedoch mit deutlich höheren Fallzahlen arbeiten. Amit et al. konnten in einer Studie mit 11 Tumorzentren 4259 Patienten einschließen (Amit et al. 2014). Xing et al. untersuchten in einem Zeitraum von 2004-2009 das Gesamtüberleben von 14.499 Patienten (Xing et al. 2016).

Multivariate Analysen ermöglichen in der statistischen Auswertung solcher Daten die Berechnung von Zusammenhangsstrukturen beziehungsweise Abhängigkeitsstrukturen

zwischen den erhobenen Variablen. Es ermöglicht, zuvor nicht bedachte Effekte aufzudecken und neue Hypothesen zu generieren. Bei einem von vornherein Hypothesen-geleiteten Vorgehen wäre dies nicht möglich. Multivariate Analysen sind für das vorliegende Thema eine anerkannte statistische Methode und wurden in einem Großteil der bisherigen Arbeiten dazu ebenfalls genutzt (Amit et al. 2014; Givi et al. 2012; Xing et al. 2016).

Verschiedene Faktoren konnten aufgrund einer fehlenden Dokumentation in den Akten nicht berücksichtigt werden. Dazu gehören der HPV-Status, das extrakapsuläre Wachstum bei Lymphknotenmetastasen und das Grading. Ambrosch et al. nennen als ein regionäres Rezidiv begünstige Faktoren das extrakapsuläre Wachstum und eine multiple Metastasierung (Ambrosch et al. 2001). Eine Korrelation von Gesamtüberleben und HPV-Status wurde 2003 von Ritchie et al. publiziert (Ritchie et al. 2003). Auch eine eindeutige Aufteilung des Patientenkollektivs in Patienten ohne Hinweis auf eine zervikale Metastasierung bei Erstdiagnose und Patienten mit Hinweisen auf eine zervikale Metastasierung wäre vorteilhafter gewesen, ist aber rückwirkend nicht mehr möglich.

Eine prospektive Auswertung wäre das optimale Studiendesign, da sie es ermöglicht, zahlreiche inzwischen als relevant bestätigte Faktoren zu beobachten. Es ist in prospektiven Studien möglich, die Daten genau auf die Anforderungen der Studie zugeschnitten zu ermitteln. Bei einer prospektiven Studie erfolgt zu Beginn die Formulierung einer eindeutigen Fragestellung. Die Datenerhebung ist deutlich aufwändiger. Die Durchführung prospektiver Studien bei chirurgischen Fragestellungen kann auch aus ethischen Gründen sehr schwierig sein.

Es wäre als Vorteil einer prospektiven Studie zum Beispiel die Ermittlung genauer Daten zu der Region der Lymphknotenmetastasen und der Region der nodalen Rezidive zu nennen. Shingaki et al. zeigten in der Untersuchung von 77 Patienten mit Zungenkarzinomen keine Abhängigkeit des krankheitsspezifischen Überlebens von der Region der positiven Lymphknoten (Shingaki et al. 2003). Eine Beurteilung der Ergebnisse von Shingaki wäre im Rahmen der hier bearbeiteten Fragestellung von Interesse gewesen.

4.3 Vergleich mit anderen Studien

Gesamtüberleben

Signifikant mit dem Gesamtüberleben waren in der vorliegenden Untersuchung die Tumorlokalisation, die lokale Tumorausdehnung, der klinische und der pathologische Lymphknotenstatus assoziiert. Diese Ergebnisse lassen sich auch bei anderen Autoren bestätigen. Bei Xing et al. war in einer multivariaten Analyse ebenfalls bei allen Tumorlokalisation die T-Kategorie mit dem Gesamtüberleben assoziiert (Xing et al. 2016). In einer multivariaten Analyse konnte die Arbeitsgruppe um Xing et al. an einem Patientenkollektiv von 14.499 Patienten außerdem zeigen, dass bei Mundhöhlenkarzinomen, Larynxkarzinomen und Oropharynxkarzinomen die Region der Metastasen und eine Lymphknotenmetastasierung unabhängige prognostische Faktoren sind. Bei den Hypopharynxkarzinomen ließ sich in der Auswertung von Xing et al. weder die N-Klassifizierung, noch die Region der Lymphknotenmetastasen als prognostischer Faktor bestätigen (Xing et al. 2016).

In der vorliegenden Arbeit hatte sowohl der klinische als auch der pathologische Lymphknotenstatus einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenschancen. Auch die Arbeitsgruppe um Shingaki beschreibt als wichtigsten prognostischen Faktor das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (Shingaki et al. 2003). Dabei hatte nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die Größe der Metastasen und die Anzahl an Metastasen einen signifikanten Einfluss auf die regionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben der Patienten (Shingaki et al. 2003). Shingaki et al. beschrieben als weitere signifikante Faktoren die Region, in der die Metastasen auftraten und das Vorhandensein von extrakapsulärem Wachstum (Shingaki et al. 2003). Diese beiden Faktoren konnten in dieser Auswertung aufgrund einer unzureichenden Dokumentation in den Akten nicht berücksichtigt werden.

Regionär-Rezidiv-freies Überleben

Sowohl der klinische Lymphknotenstatus als auch der pathologische Lymphknotenstatus zeigten in dieser Untersuchung einen signifikanten Einfluss auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben. Demnach ist eine fortgeschrittene zervikale Metastasierung mit einer höheren zervikalen Rezidiv-Häufigkeit verbunden. In einer Untersuchung von Ambrosch et al. zeigte sich die Wahrscheinlichkeit für regionäre Rezidive bei extrakapsulärem Wachstum von Lymphknotenmetastasen und bei multiplen Lymphknotenmetastasen in verschiedenen Regionen erhöht (Ambrosch et al. 2001). Diese Ergebnisse decken sich mit dem in der vorliegenden Untersuchung ermittelten schlechteren regionär-Rezidiv-freien Überleben bei Patienten mit pN2 gegenüber pN1. Das extrakapsuläre Wachstum bei Lymphknotenmetastasen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Frühere Studien über die Durchführung einer selektiven Neck Dissection haben zervikale Rezidive bei 3 bis 7% der Patienten ohne klinische Hinweise auf eine zervikale Metastasierung bei Erstdiagnose gezeigt (Ambrosch et al. 2001). Bei Patienten mit initialen Hinweisen auf eine zervikale Metastasierung, die eine selektive Neck Dissection erhalten haben, liegen die bisher berichteten zervikalen Rezidiv-Raten bei 15-20% (Ambrosch et al. 2001).

Ambrosch et al. berichten über eine 3-Jahres-regionäre-Rezidiv-Rate von 4,9% für Patienten mit einer singulären ipsilateralen Metastase und von 12,1% bei Patienten mit pN2 Status (Ambrosch et al. 2001). Bei Patienten mit pN1 und einer postoperativen Bestrahlung lag bei Ambrosch et al. die zervikale Rezidiv-Rate nach 3 Jahren bei 3,0% und bei 6,3% bei Patienten mit pN1 und einer selektiven Neck Dissection ohne postoperative Bestrahlung. Bei Patienten mit einer pN2 Metastasierung war das regionär-Rezidiv-freie Überleben nach 3 Jahren bei 7,0% bei Patienten mit adjuvanter Bestrahlung und bei Patienten ohne adjuvante Therapie bei 24% (Ambrosch et al. 2001).

In einer Untersuchung von Givi et al. konnte gezeigt werden, dass die Rezidiv-Raten nach einer selektiven Neck Dissection bei 5,5% lagen, wenn eine lokale Kontrolle im Bereich des Primärtumors erreicht werden konnte (Givi et al. 2012). Die Arbeitsgruppe um Givi konnte vorausgegangene Studien mit niedrigen Rezidiv-Raten bei Patienten mit selektiver Neck Dissection bei einer begrenzten zervikalen Metastasierung mit bis zu 2 Metastasen bestätigen. Die Ergebnisse von Givi et al. bestätigen ebenfalls das in dieser Untersuchung gezeigte bessere regionär-Rezidiv-freie Überleben bei Patienten mit pN0 und pN1. Eine beidseitige Neck Dissection war bei Givi et al. mit einem erhöhten Risiko für ein regionäres Rezidiv assoziiert (Givi et al. 2012). Givi et al. schlussfolgern, dass eine selektive Neck Dissection in

Kombination mit einer adjuvanten Therapie eine effektive Therapieoption ist. Ein wichtiger Faktor für den Erfolg der Therapie ist die richtige Auswahl der Patienten für eine adjuvante Therapie (Givi et al. 2012).

In der hier vorgelegten Untersuchung hatte sich eine kontralateral durchgeführte Neck Dissection nicht als signifikant mit einem schlechteren regionär-Rezidiv-freien Überleben assoziiert gezeigt. Eine adjuvante Therapie zeigte in der vorgelegten Untersuchung ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben.

In der durch Shingaki et al. durchgeführten Studie bei Patienten mit Zungenkarzinomen lagen die Raten für regionär-Rezidiv-freie Patienten bei 87% in der Gruppe mit alleiniger Operation und bei 83% bei Patienten mit Operation und adjuvanter Bestrahlung. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (Shingaki et al. 2003). Shingaki et al zeigten weiterhin bei Patienten mit Zungenkarzinomen, dass das regionär-Rezidiv-freie Überleben nach 5 Jahren bei 54 Patienten mit extrakapsulärem Wachstum bei Lymphknotenmetastasen 79% und bei 52 Patienten ohne extrakapsuläres Wachstum bei Lymphknotenmetastasen 90% betrug. Diese Werte waren ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Auch in der durch Shingaki et al. durchgeführten Untersuchungen bestätigen sich die Faktoren extrakapsuläres Tumorwachstum bei Lymphknotenmetastasen, die Anzahl an Metastasen und eine adjuvante Chemotherapie als wichtige prädiktive Faktoren in Bezug auf ein krankheitsspezifisches Überleben der Patienten (Shingaki et al. 2003). Eine postoperative Bestrahlung war auch bei Shingaki nicht statistisch signifikant mit dem Überleben korreliert (Shingaki et al. 2003). Das extrakapsuläre Tumorwachstum bei Lymphknotenmetastasen konnte in der hier vorgelegten Auswertung aufgrund der unzureichenden Aktenlage nicht berücksichtigt werden.

Auswahl der Regionen bei den verschiedenen Tumorlokalisationen

1990 zeigten Shah et al. in einer retrospektiven Studie von 1119 radikalen Neck Dissections, dass Primärtumoren der Mundhöhle meist in die Regionen I, II und III metastasierten. Die Regionen II, III und IV waren für eine zervikale Metastasierung bei Primärtumoren des Oropharynx, Hypopharynx und des Larynx prädisponiert (Ferlito et al. 2006; Shah 1990).

Ein besonders wichtiger Aspekt der Arbeit von Shah et al. war, dass es unter der Voraussetzung, dass die Regionen I-IV frei von Metastasen waren, nie zu einer Metastasierung in Region V gekommen war. Daraus wurde geschlossen, dass diese Daten den Nutzen einer selektiven Neck Dissection für Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine zervikale Metastasierung unterstützen (Ferlito et al. 2006; Shah 1990). Eine modifiziert radikale Neck Dissection aller operativ erreichbaren Regionen ist demnach bei Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine zervikale Metastasierung für ein gleichwertiges Gesamtüberleben der Patienten nicht erforderlich.

Robbins et al. zeigten für Tumoren des Oropharynx die Regionen II, III und IV als die mit dem höchsten Risiko für Lymphknoten-Metastasen auf (Robbins 2000). Darüber hinaus neigen Tumoren des Oropharynx zu bilateralen Lymphknoten-Metastasen (Bocca et al. 1980). Eine Studie mit 17 Patienten zeigte bei Patienten mit supraglottischen Tumoren bei klinisch unauffälligem zervikalem Status und dann pathologisch nachgewiesenen, okkulten Metastasen, dass 82% der Patienten Metastasen in Region I und 100% der Patienten Metastasen in Region II hatten (Hicks et al. 1999). Robbins schlussfolgert in seinem Review dementsprechend, dass bei supraglottischen Tumoren die Region I mit operiert werden sollte, sofern Metastasen in Region II vorhanden sind (Robbins 2000). Eine Beurteilung dieser Erkenntnisse ist anhand unserer Daten nicht möglich. Es zeigte sich aber beispielsweise in dieser Auswertung kein signifikant besseres Gesamtüberleben bei einer Operation in Region I bei Patienten mit Larynxkarzinomen, was die oben dargestellten Annahmen unterstützt.

Ferlito et al. statuierten in ihrem Review, dass sie die funktionellen Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf den Nervus accessorius, verbessern könnten, wenn in der Zukunft auf eine Neck Dissection in der Region IIB verzichtet würde. Zahlreiche Studien hätten aufgezeigt, dass bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region ohne klinischen Hinweis auf eine Lymphknotenmetastasierung in der Region IIB nur selten zervikale Metastasen auftreten (Ferlito et al. 2006). Ein Verzicht auf die Operation in der Region IIB könnte Schäden des Nervus accessorius und damit Funktionseinschränkungen verhindern und Operationszeiten verkürzen (Ferlito et al. 2006). Die Regionen IIA und IIB wurden in der vorliegenden

Untersuchung nicht getrennt voneinander aufgezeichnet. Daher ist aufgrund dieser Daten hierzu keine Aussage möglich.

Schon 1990 berichteten Shah et al., dass bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle in einer Untersuchung mit 501 Patienten und 516 durchgeführten radikalen Neck Dissections die Region I, II und III das größte Risiko für eine zervikale Metastasierung bergen (Shah et al. 1990). Sie schlussfolgern, dass ihre Daten die Durchführung einer selektiven Neck Dissection sowohl ohne Hinweis auf eine zervikale Metastasierung, aber auch bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine zervikale Metastasierung unterstützen. Shah et al. befürworten eine supraomohyoidale Neck Dissection (Regionen I-III) für Patienten ohne klinische Hinweise auf eine zervikale Metastasierung und eine anterolaterale Neck Dissection (Regionen I-IV) bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine zervikale lymphogene Metastasierung (Shah et al. 1990).

Shah et al. haben bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ohne klinischen Hinweis auf eine zervikale Metastasierung eine radikale Neck Dissection durchgeführt. Dabei haben sie bei 20% der Patienten in der Region I, bei 17% der Patienten in der Region II, bei 9% der Patienten in der Region IV und bei 0,5% der Patienten in der Region V okkulte Metastasen nachgewiesen (Shah et al. 1990). Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle mit klinischem Verdacht auf eine zervikale Metastasierung wurden in 48% der Fälle Metastasen in Region I nachgewiesen, in 38% in Region II, in 31% in Region III, in 15% in Region IV und in 4% in Region V (Shah et al. 1990). In derselben Untersuchung durch Shah et al. wurden bei 192 Patienten ohne Hinweis auf eine zervikale Metastasierung bei Erstdiagnose eines Mundhöhlenkarzinoms in einer elektiven radikalen Neck Dissection bei 65 Patienten (34%) okkulte Metastasen nachgewiesen. In der Region IV waren in der cN0 Gruppe bei 3% der Patienten Metastasen nachweisbar, wohingegen bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine zervikale lymphogene Metastasierung in 15-16% Metastasen nachweisbar waren. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant (Shah et al. 1990). Die Hälfte der Patienten in der cN0-Gruppe mit Metastasen in Region IV hatte auch Metastasen in den Regionen I, II oder III (Shah et al. 1990). Die Region V war in beiden Gruppen selten betroffen. Es fand sich bei nur einem Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ohne klinischen Hinweis auf eine zervikale Metastasierung und bei 10 Patienten der Gruppe mit klinischen Hinweisen auf eine zervikale Metastasierung im histologischen Präparat eine Metastasierung in der Region V (Shah et al. 1990). Eine Metastasierung in Region V trat nur in Verbindung mit einer Metastasierung in den anderen Regionen auf (Shah et al. 1990). Die Autoren sehen in ihren Daten eine Bestätigung des Trends bei Patienten mit

Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ohne Hinweis auf eine zervikale Metastasierung auf eine Operation in den Regionen IV und V und bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine zervikale Metastasierung auf eine Operation in der Region V zu verzichten (Shah et al. 1990).

Auch Robbins et al. bestätigen für Tumoren der Mundhöhle die Regionen I, II und III als die Regionen mit dem höchsten Risiko für Metastasen (Robbins 2000). Die in dieser Arbeit ermittelten signifikant verbesserten Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben von Patienten mit Tumoren der Mundhöhle bei einer Region I beinhaltenden Neck Dissection bestätigen demnach die bereits umfangreich in der Literatur beschriebenen Ergebnisse. Dies deckt sich auch mit den Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft von 2013. In der Leitlinie wird empfohlen, bei allen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle ohne klinischen Hinweis auf eine zervikale Metastasierung eine elektive Neck Dissection durchzuführen, unabhängig von der Tumorausdehnung (Wolff et al. 2016).

Auch Davidson et al. zeigten an einem Kollektiv von 1123 Patienten, die eine Neck Dissection bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region erhalten hatten, dass in Region V insgesamt sehr selten Metastasen histologisch gesichert werden (3%). Bei Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine zervikale Metastasierung konnten sogar in nur 1% der Fälle Metastasen gesichert werden (Davidson et al. 1993). Bei Patienten mit Tumoren des Hypopharynx zeigte sich eine Metastasierung in der Region V bei 7%, bei Patienten mit Tumoren des Oropharynx in 6%, bei Patienten mit Larynxkarzinomen in 2% und bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in 1% der Fälle (Davidson et al. 1993). Selbst bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine zervikale Metastasierung bei Erstdiagnose waren nur in 5% der Patienten Metastasen in Region V nachweisbar. Diese niedrige Inzidenz sollte nach Davidson et al. bei der Indikationsstellung für eine Neck Dissection in der Region V bedacht werden (Davidson et al. 1993).

In der vorgelegten Untersuchung zeigte sich für alle Tumorlokalisationen ein verbessertes Überleben bei der Durchführung einer Operation in den Regionen II und III. Es zeigte sich kein Nutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben durch eine Operation in den Regionen IV und V bei allen Tumorlokalisationen. Daher bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die bisherigen Empfehlungen für die Durchführung einer selektiven Neck Dissection.

4.4 Konsequenzen für die klinische Praxis

Betrachtet man den Einfluss der operativen Therapie in unserer Untersuchung auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben, so führt eine Operation in den ipsilateralen Regionen II und III zu einem verbesserten Gesamtüberleben. Da sowohl bei einer selektiven Neck Dissection als auch bei einer modifiziert radikalen Neck Dissection die Regionen II und III bei allen Tumorlokalisationen von der Mundhöhle bis zum Larynx mit eingeschlossen sind (Ambrosch et al. 2001; Ferlito et al. 2009; Robbins 2000; Shah et al. 1990), ergibt sich daraus eine Bestätigung der bisherigen Praxis zur Durchführung sowohl der elektiven als auch der therapeutischen Neck Dissection.

Weiterhin bestätigen die in dieser Arbeit ermittelten signifikant verbesserten Überlebenschancen von Patienten mit Tumoren der Mundhöhle bei einer die Region I beinhaltenden Neck Dissection die bereits umfangreich in der Literatur beschriebenen Ergebnisse, die eine Operation der Region I bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle sowohl elektiv als auch therapeutisch empfehlen (Ambrosch et al. 1996; Robbins 2000; Shah 1990; Wolff et al. 2016).

4.5 Schlussfolgerungen

Aus den erhobenen Daten lässt sich ableiten, dass Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom von einer Operation in Region I profitieren. Es lässt sich auch schlussfolgern, dass bei Tumoren der Mundhöhle eine selektive Neck Dissection der Regionen I bis III sinnvoll erscheint. Die Region I hat sich bei der Analyse der Tumoren der Mundhöhle als signifikant mit einem verbesserten Überleben assoziiert gezeigt. Die Regionen II und III waren bei der alle Tumorlokalisationen berücksichtigenden Auswertung signifikant mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert. Bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine zervikale Metastasierung erscheint auch eine Operation in Region IV sinnvoll. Bei den Tumorlokalisationen Oropharynx, Hypopharynx und Larynx zeigten sich bei den der Analyse der Wechselwirkungen keine signifikanten Unterschiede für eine Operation in den Regionen I, III und V in Bezug auf das Gesamtüberleben. Hier ist nach Vergleich der erhobenen Daten mit den Daten aus der Literatur zu schlussfolgern, dass eine selektive Neck Dissection bei Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine zervikale Metastasierung unter Einbeziehung der Regionen II und III, bei Patienten mit klinischen Hinweisen für eine zervikale Metastasierung die Regionen II, III, IV und beim Hypopharynxkarzinom die Regionen I, II, III und IV operiert werden sollten. Bei vorhandenen Metastasen in den Regionen III und IV sollte unabhängig von der Tumorlokalisation auch eine Neck Dissection in Region V erfolgen.

Die in dieser Untersuchung gemachten Erfahrungen erlauben Schlussfolgerungen für zukünftige Untersuchungen. Für eine noch genauere Analyse wäre eine detailliertere Dokumentation mit Bestimmung der Lokalisation der initial bestehenden Metastasen und der genauen Lokalisation der nodalen Rezidive hilfreich. Neck Dissection-Präparate sollten demnach nach Regionen getrennt histopathologisch untersucht und dokumentiert werden. Eine Stratifizierung nach Vorhandensein eines extrakapsulären Wachstums wäre aufgrund des in verschiedenen Studien belegten Einflusses auf das Gesamtüberleben und das Metastasierungsverhalten erforderlich. Es wäre zusätzlich sinnvoll, HPV-negative und HPV-positive Tumoren aufgrund des unterschiedlichen Metastasierungsverhaltens separat zu betrachten. Darüber hinaus sollten die erhobenen Daten mit Ergebnissen von Patienten, bei denen initial Metastasen-verdächtige Lymphknoten vorlagen, verglichen werden. Optimal wären prospektive randomisierte Multicenter-Studien mit entsprechend großen Patientenkollektiven.

5 Zusammenfassung

Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege machen 90% der bösartigen Tumoren in dieser Region aus. Es handelt sich um die siebthäufigste Tumorerkrankung in Bezug auf Inzidenz und Mortalität. Bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region ist der zervikale Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Faktor. Für das operative Verfahren, das der systematischen Entfernung von Lymphknoten im Bereich des Halses (Neck Dissection, zervikale Lymphadenektomie) dient, gibt es Varianten, die es erlauben, nur Lymphknotenregionen mit einem erhöhten Risiko für eine Metastasierung zu behandeln. Dadurch können empfindliche Strukturen (unter anderem Nervus accessorius und Ramus marginalis des Nervus facialis) geschont werden.

Die vorliegende Arbeit erlaubte es, durch eine retrospektive Auswertung der Daten von 661 Patienten das regionär-Rezidiv-freie Überleben und das Gesamtüberleben mittels multivariater Analysen in Abhängigkeit von der operativen Behandlung einzelner Lymphknotenregionen zu betrachten.

Dabei zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Tumorlokalisierung, des klinischen Lymphknotenstatus und pathologischen Lymphknotenstatus auf das regionär-Rezidiv-freie Überleben. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte sich bei der Tumorlokalisierung, der lokalen Tumorausdehnung und dem klinischen und pathologischen Lymphknotenstatus. Die Durchführung einer Neck Dissection in den Regionen II und III ipsilateral ist signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben und eine Neck Dissection in Region I kontralateral signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Bei Patienten mit Tumoren der Mundhöhle zeigte sich bei Durchführung einer Neck Dissection in der Region I ipsilateral im untersuchten Patientenkollektiv eine signifikant bessere Gesamtüberlebenschance.

Aus den erhobenen Daten lässt sich ableiten, dass eine selektive Neck Dissection bei Patienten sowohl ohne als auch mit initialem Hinweis auf eine zervikale Metastasierung durchgeführt werden kann. Wichtig ist die Berücksichtigung von Regionen, die ein besonders hohes Risiko für eine Metastasierung aufweisen. Dazu gehört besonders die Region I bei Tumoren der Mundhöhle.

6 Literaturverzeichnis

Ambrosch P, Freudenberg L, Kron M, Steiner W (1996): Selective neck dissection in the management of squamous cell carcinoma of the upper digestive tract. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253, 329-335

Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W (2001): Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124, 180-187

Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP, Kowalski LP, Kohler HF, Ebrahimi A, Clark JR, Cernea CR, et al. (2014): The origin of regional failure in oral cavity squamous cell carcinoma with pathologically negative neck metastases. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140, 1130-1137

Bocca E, Pignataro O, Sasaki CT (1980): Functional neck dissection. A description of operative technique. *Arch Otolaryngol* 106, 524-527

Bose P, Brockton NT, Dort JC (2013): Head and neck cancer: from anatomy to biology. *Int J Cancer*

Byers RM (1985): Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 150, 414-421

2 Canis M, Ihler F, Wolff HA, Christiansen H, Matthias C, Steiner W (2013a): Oncologic and functional results after transoral laser microsurgery of tongue base carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270, 1075-1083

3 Canis M, Martin A, Ihler F, Wolff HA, Kron M, Matthias C, Steiner W (2013b): Results of transoral laser microsurgery for supraglottic carcinoma in 277 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270, 2315-2326

1 Canis M, Pluquett S, Ihler F, Matthias C, Kron M, Steiner W (2012): Impact of elective neck dissection vs observation on regional recurrence and survival in cN0-staged patients with squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138, 650-655

Cognetti DM, Weber RS, Lai SY (2008): Head and neck cancer: an evolving treatment paradigm. *Cancer* 113, 1911-1932

Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD, Shah JP (1993): Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 166, 395-398

Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Gourin CG, Shah JP, Clayman GL, Kowalski LP, Shaha AR, Robbins KT, Suarez C, et al. (2006): Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol* 42, 14-25

Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, Hasegawa Y, Rinaldo A (2009): Classification of neck dissections: an evolving system. *Auris Nasus Larynx* 36, 127-134

Givi B, Linkov G, Ganly I, Patel SG, Wong RJ, Singh B, Boyle JO, Shaha AR, Shah JP, Kraus DH (2012): Selective neck dissection in node-positive squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 147, 707-715

Hicks WL, Jr., Kollmorgen DR, Kuriakose MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, Loree TR (1999): Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121, 57-61

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011): Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61, 69-90

Jouhi L, Mohamed H, Makitie A, Remes SM, Haglund C, Atula T, Hagstrom J (2017): Toll-like receptor 5 and 7 expression may impact prognosis of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 66, 1619-1629

Munscher A, Bussmann L, Sehner S, Knaack S, Gliese A, Tribius S, Clauditz T, Lorincz BB (2017): Survival analysis of 287 oropharyngeal squamous cell carcinoma patients in a single institution: a retrospective comparison of two consecutive time intervals with surgical and conservative treatment approaches. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274, 3211-3219

Nobis CP, Otto S, Grigorieva T, Alnaqbi M, Troeltzsch M, Schöpe J, Wagenpfeil S, Ehrenfeld M, Wolff KD, Kesting MR (2017): Elective neck dissection in unilateral carcinomas of the tongue: Unilateral versus bilateral approach. *J Craniomaxillofac Surg* 45, 579-584

Overgaard J, Jovanovic A, Godballe C, Grau Eriksen J (2016): The Danish Head and Neck Cancer database. *Clin Epidemiol* 8, 491-496

Patel SG, Shah JP (2005): TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin* 55, 242-258; quiz 261-242, 264

Rischin D, Ferris RL, Le QT (2015): Overview of Advances in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 33, 3225-3226

Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klussmann JP, Turek LP, Haugen TH (2003): Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 104, 336-344

1 Robbins KT (2000): Indications for selective neck dissection: when, how, and why. *Oncology (Williston Park)* 14, 1455-1464; discussion 1467-1459

4 Robbins KT, Ferlito A, Shah JP, Hamoir M, Takes RP, Strojan P, Khafif A, Silver CE, Rinaldo A, Medina JE (2013): The evolving role of selective neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270, 1195-1202

2 Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW (1991): Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 601-605

- 3 Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA (2008): Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134, 536-538
- Roedel RM, Matthias C, Wolff HA, Christiansen H (2010a): Repeated transoral laser microsurgery for early and advanced recurrence of early glottic cancer after primary laser resection. *Auris Nasus Larynx* 37, 340-346
- Roedel RM, Matthias C, Wolff HA, Schindler P, Aydin T, Christiansen H (2010b): Transoral laser microsurgery for recurrence after primary radiotherapy of early glottic cancer. *Auris Nasus Larynx* 37, 474-481
- Sahin B, Bulgurcu S, Arslan IB, Cukurova I (2016): Prognostic factors of recurrence and neck metastasis in oral carcinomas. *Pak J Med Sci* 32, 1553-1556
- Santos TS, Estevao R, Antunes L, Certal V, Silva JC, Monteiro E (2016): Clinical and histopathological prognostic factors in locoregional advanced laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 130, 948-953
- Shah JP (1990): Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 160, 405-409
- Shah JP, Candela FC, Poddar AK (1990): The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 66, 109-113
- Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, Soerjomataram I (2017): The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin* 67, 51-64
- Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi T, Nomura T, Saito C (2003): Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg* 185, 278-284
- Silver CE, Rinaldo A, Ferlito A (2007): Crile's neck dissection. *Laryngoscope* 117, 1974-1977
- Steiner W (1987): [Laser surgery in the ENT field (laser surgery for the treatment of malignant tumors of the upper aerodigestive tract)]. *Arch Otorhinolaryngol Suppl* 2, 8-18
- Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M (2004): Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 26, 477-484
- Szturz P, Vermorken JB (2016): Treatment of Elderly Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol* 6, 199
- Teymoortash A, Werner JA (2012): Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 11, Doc04

Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M (2014): Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg* 12, 1500-1524

Weiss BG, Bertlich M, Canis M, Ihler F (2017a): Transoral laser microsurgery or total laryngectomy for recurrent squamous cell carcinoma of the larynx: Retrospective analysis of 199 cases. *Head Neck* 39, 1166-1176

Weiss BG, Ihler F, Pilavakis Y, Wolff HA, Canis M, Welz C, Steiner W (2017c): Transoral laser microsurgery for T1b glottic cancer: review of 51 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274, 1997-2004

Weiss BG, Ihler F, Wolff HA, Schneider S, Canis M, Steiner W, Welz C (2017b): Transoral laser microsurgery for treatment for hypopharyngeal cancer in 211 patients. *Head Neck* 39, 1631-1638

Wolff KD, Rau A, Ferencz J, Langer T, Kesting M, Nieberler M, Wesselmann S (2016): Effect of an evidence-based guideline on the treatment of maxillofacial cancer: A prospective analysis. *J Craniomaxillofac Surg*

Xing Y, Zhang J, Lin H, Gold KA, Sturgis EM, Garden AS, Lee JJ, William WN, Jr. (2016): Relation between the level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 122, 534-545

Yang CY, Andersen PE, Everts EC, Cohen JI (1998): Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile?. *Laryngoscope* 108, 1006-1008

Danksagung

Herrn PD Dr. Friedrich Ihler und Herrn Professor Dr. Martin Canis danke ich für die Überlassung des Themas. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Friedrich Ihler für die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Für die Zusammenarbeit bei der Anfertigung der statistischen Auswertung danke ich Herrn Professor Dr. Klaus Jung.

Besonderer Dank gilt außer dem Frau Brigitte Bruhse und Herrn Professor Dr. Wolfgang Steiner für die Erarbeitung und kontinuierliche Pflege der Datenbank zur Erfassung des Krankheitsverlaufs von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Göttingen.

