

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Norbert R. Kübler

**Klinische Nachbeobachtung von operativ versorgten
Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen ohne histologisch
nachgewiesene Lymphknotenmetastasen an der Klinik
für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie in
den Jahren 2004-2012**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Aniela Carina Teichmann-Golubović
2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. Jörg Handschel

Zweitgutachter: Prof. Dr. Thomas Klenzner

Meiner Familie.

Zusammenfassung

Hintergrund: Ziel dieser retrospektiven Studie war die kritische Überprüfung des operativen Vorgehens bei primär histopathologisch metastasenfreien Kopf-Hals-Karzinomen, sowie ein Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur und den Leitlinien. Zudem sollte die onkologische Wertigkeit und Relevanz eventueller prognostischer Faktoren (Tumorgröße, Tumolvolumen, R-Status) geprüft werden.

Methodik: In die Auswertung wurden 115 Patienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches (SCCHN) und histopathologisch gesichertem N0-Status einbezogen, bei denen im Zeitraum vom 1.1.2004-31.12.2012 ein radikales operatives Vorgehen mit Ausräumung von Lymphknoten in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt wurde. Es wurden die klinischen Parameter der Patienten (Alter, Geschlecht), der Tumoren (TNM-Stadium, Pathologiebefunde, Resektionsgrenzen), der Behandlung (operativ, Art der LK-Ausräumung, adjuvante Therapie) sowie die klinischen *Follow-up*-Daten (Rezidivkrankungen, Überlebensdaten) erhoben und anonymisiert in eine Excel-Datenbank eingegeben. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode erfolgte für verschiedene Parameter die Schätzung der Fünf-Jahres- Raten für das krankheitsfreie- (*DFS= disease free survival*), bzw. das Gesamtüberleben (*OS=overall survival*).

Ergebnisse: Das OS betrug 66%, das *DFS* 53%. Insgesamt kam es bei 31% (n=36) der Patienten zu einer sekundären malignen Erkrankungen (24 Lokalrezidive, 6 Zweitkarzinome, 5 Lymphknotenmetastasen, 1 Fernmetastase). Es konnte hierbei keine signifikante Korrelation ($p>0,05$) in Abhängigkeit von Geschlecht, Tumorlokalisation, Therapiekonzept (nur OP vs. OP + adjuvante Therapie) oder dem Patientenalter festgestellt werden. Tendenziell zeigten jüngere Patienten schlechtere Raten für das DSF oder OS. Bei der Strategie der Halsausräumung zeigten sich bei bilateraler Ausräumung tendenziell bessere Fünf-Jahres-Raten (*DFS* und *OS*), wobei das höchste *DFS* die beidseits durchgeführte SHA erzielte (*DFS*: 59%). Signifikante Einflüsse auf die Überlebensraten zeigten die Tumorgröße, das Tumolvolumen, sowie der Differenzierungsgrad. *DFS* und *OS* nahmen bei steigender Tumorgröße, zunehmendem Tumolvolumen und abnehmender Differenzierung der Tumorzellen ab. 22 der 24 Lokalrezidive traten trotz histopathologisch ermittelter R0-Klassifizierung auf.

Fazit: Die selektive Lymphadenektomie im Sinne einer SHA oder SOHA ist eine prognostisch sichere Vorgehensweise bei der operativen Tumorthherapie von N0-Karzinomen, um die Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten zu verhindern. Es gilt die lokale Kontrolle des Primärtumors durch eine Steigerung der Zuverlässigkeit des Resektionsstatus zu optimieren. Neben den Parametern Patientenalter, Tumordurchmesser und Volumen, sollte die Forschung dahin gehen, weitere molekulare oder histologische Risikomarker auf der Basis des Primärtumors zu identifizieren, sodass die Rate unnötiger chirurgischer oder radiotherapeutischer Interventionen reduziert werden kann.

Abkürzungsverzeichnis

AAO- HNS	<i>American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery</i>
ASOG	<i>American College of Surgeons Oncology Group</i>
bds.	beidseits
Ca	Karzinom
ca.	circa
CT	Computertomographie
CiS	Carcinoma in Situ
DFS	<i>Disease- free- survival</i>
DÖSAK	Deutsch - Österreichisch – Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
engl.	Englisch
fND	funktionelle <i>Neck dissection</i>
G	Grading
Gy	Gray
HEP	Leber
HPV	Humanes Papilloma Virus
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Health Problems</i>
Ipsilat.	ipsilateral
LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasierung
M.	Musculus
MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

MrND	modifiziert radikale <i>Neck dissection</i>
N	Anzahl
N.	Nervus
ND	<i>Neck dissection</i>
OP	Operation
OS	<i>Overall survival</i>
P	Signifikanzniveau
p53	Protein 53
pRb	Retinoblastomprotein
PEC	Plattenepithelkarzinom
Pn	Perineuralscheide
pN0/+	negativer/positiver Lymphknotenstatus
pM	postoperativ histologisch festgestellte Fernmetastasierung
pR	postoperativ histologisch festgestellter Resektionsstatus
pT	postoperativ histologisch festgestellte Tumorgroße
PUL	Lunge
R	Resektionsstatus
RKI	Robert Koch- Institut
Rnd	radikale <i>Neck dissection</i>
SCCHN	<i>Squamous- Cell- Carcinoma of Head and Neck</i>
SD	Standardabweichung
SHA	Suprahyoidale Ausräumung
SLN	Wächterlymphknoten (<i>Sentinel Lymphnode</i>)
SLNB	Biopsie des SLN
SND	Selektive <i>Neck dissection</i>
SOHA	Supraomohyoidale Ausräumung
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

T	Tumorgröße
TNM	Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
V.	Vena
vgl.	vergleiche
X²-Test	Chi-Quadrat Test
z.B	zum Beispiel
z.T	zum Teil

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</u>	1
1.1 Grundlagen, Epidemiologie, Ätiologie	1
1.2 TNM Klassifikation	3
1.3 Grading	5
1.4 Metastasierung	5
1.4.1 Lymphknotenmetastasierung bei Karzinomen der Kopf- Hals- Region	7
1.4.2 Fernmetastasen bei Karzinomen der Kopf- Hals-Region	8
1.5 Therapiekonzepte	9
1.5.1 Operatives Konzept: Primärtumorbehandlung	9
1.5.2 Operatives Konzept: Lymphknotenausräumung	11
1.5.3 Adjuvante Therapiemaßnahmen	13
1.5.4 Radiatio	13
1.5.5 Radiochemotherapie	14
2. <u>Ziele der Arbeit</u>	15
3. <u>Patienten, Material und Methoden</u>	17
4. <u>Ergebnisse</u>	20
4.1 Darstellung des Patientengutes	20
4.1.1 Geschlechterverteilung	20
4.1.2 Alterskohorten	20
4.2. Auswertung der Tumorbefunde	21
4.2.1 Tumorlokalisation nach ICD 10C	21
4.2.2 (p)TNM-Klassifikation	22
4.2.3 Grading	23
4.2.4 pM- Status	23
4.2.5 Tumolvolumen	24
4.3 Therapiekonzepte	25

4.3.1 Primärtumorthherapie	25
4.3.2 Resektionsstaus	25
4.3.3 Halslymphknotenausräumung	26
4.3.4 Ausdehnung der Halslymphknotenentfernung	26
4.4 Therapieergebnisse	27
4.4.1 Rezidive, Metastasen, Zweitkarzinome	27
4.4.2 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Tumorzivolumen	28
4.4.3 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom pT-Status ...	29
4.4.4 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Patientenalter	30
4.4.5 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Resektionsstatus	30
4.4.6 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Grading.....	31
4.5 Lokalrezidive	32
4.5.1 Zeit zwischen Primärdiagnose und dem Auftreten von Lokalrezidiven	32
4.5.2 Lokalisation der Lokalrezidive topographisch	32
4.5.3 Lokalisation in Relation zur Lage des Primärtumors	33
4.6. Metastasen	33
4.6.1 Zeit zwischen Primärdiagnose und dem Auftreten von Metastasen	33
4.6.2 Lokalisation in Relation zur Lage des Primärtumors	35
4.7 Zweitkarzinome	35
4.7.1 Zeit zwischen Primärdiagnose und dem Auftreten von Zweittumoren	35
4.7.2 Topographische Lage der Zweittumore	36
4.7.3 Lokalisation im Vergleich zur Lage des Primärtumors	37
4.8 Fünf-Jahres- Überlebensraten	38
4.8.1 Fünf- Jahres-Übererleben des Gesamtkollektivs	38
4.8.2 Fünf-Jahres-Überlebenskurven nach Alter und Geschlecht der Patienten ..	38
4.8.3 Fünf-Jahres-Überlebenskurven nach Karzinomeigenschaften	40

4.8.4 Tumorgröße (pT-Kategorie)	40
4.8.5 Tumolvolumen	41
4.8.6 Grading	42
4.8.7 Tumorlokalisation	43
4.8.8 Fünf-Jahres-Überlebenskurven nach Karzinomtherapie:	
Therapiekonzept.....	44
4.8.9 Resektionsstatus	45
4.8.10 Fünf-Jahres-Überlebenskurven nach Karzinomtherapie:	
Halsausträumung	46
5. <u>Diskussion</u>	48
5.1 Überlebensraten und Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit	48
5.2 Alter und Geschlecht	49
5.3 Diskussion der Therapiekonzepte	51
5.3.1 Alleinige chirurgische Therapie versus chirurgische Therapie in Kombination mit adjuvanten Therapiemaßnahmen	51
5.3.2 Diskussion der Konzepte der Halslymphknotenausräumung	54
5.4 Rezidivauftreten und der Einfluss des Resektionsstatus auf das (krankheitsfreie) Überleben.....	60
5.5 Diskussion der Primärtumorbefunde	63
5.5.1 Tumorlokalisation	64
5.5.2 TNM- Staging	64
5.5.3 Tumolvolumen	65
5.5.4 Abschließende Beantwortung der in „Ziele der Arbeit“ formulierten Fragen.....	68
6. <u>Schlussfolgerung</u>	71
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	72
8. <u>Anhang</u>	80
8.1 Tabellenverzeichnis	79
8.2 Abbildungsverzeichnis	81

1. Einleitung: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches

1.1. Grundlagen, Epidemiologie, Ätiologie

Über 85% der Malignome im Kopf- Hals- Bereich sind Plattenepithelkarzinome [1], der Hauptteil davon entsteht im Bereich der Mundhöhle [2]. Mit mehr als 500 000 Neuerkrankungen pro Jahr zählt das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches (*SCCHN= squamous cell carcinoma of the head and neck*) zu den zehn häufigsten Krebsarten weltweit [3]. Jährlich sind für die Männer in der Bundesrepublik etwa 10.310 Malignome im Kopf-Hals-Bereich zu erwarten, die Inzidenz liegt somit gleichauf mit Blasenkrebs auf Platz 4 der Tumorstatistik nach Prostata-, Lungen- und Darmkrebs [1]. Über 85% dieser Malignome sind Plattenepithelkarzinome [1]. Bei den Frauen rechnet man mit jährlich 3.400 Neuerkrankungen [1]. Männer sind bei Diagnosestellung durchschnittlich 58 Jahre, die Frauen 62 Jahre alt [1]. Ätiologisch liegt dem Plattenepithelkarzinom, wie auch jeder anderen Krebsart, eine Mutation der DNA der betroffenen Zellen (hier der Keratinozyten) zugrunde. Der orale Keratinozyt verwandelt sich in eine potentiell maligne oder prä-maligne Zelle, welche durch unkontrolliertes Wachstum charakterisiert ist [2]. Die entstandenen malignen Zellen werden autonom, es entsteht Krebs, welcher durch das invasive Wachstum über die Basalmembran hinaus gekennzeichnet ist und letztendlich zur Metastasierung in Lymphknoten, Knochen, Gehirn, Leber und andere Organe führt [2]. Die Mutation des Keratinozyten kann spontan erfolgen, wird aber durch das Einwirken mutagener Substanzen (chemisch, physisch oder mikrobiologisch) begünstigt [2]. Zu diesen mutagenen Substanzen zählen Tabak und Alkohol, sowie die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) [2] oder mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV)[4]. Aber auch Strahlenexposition und Immunsuppression und schlechte Mundhygiene sind relevante Einflussfaktoren bei der Entstehung oraler Plattenepithelkarzinome [2]. Weltweit sind 25% der oralen Plattenepithelkarzinome auf Tabakgenuss und 7-19% auf Alkoholgenuss zurückzuführen [5]. Bedingt durch einen synergistischen Effekt bei einem gemeinsamen, langfristigen Konsum von Alkohol und Tabak erhöht sich das Risiko an einem Krebs im Mund- oder Rachenraum zu erkranken um das Siebenfache, im Vergleich zur alleinigen Zufuhr einer der Noxen [6] [7]. Ursächlich hierfür ist zum einen, dass Alkohol die Penetration von Karzinogenen in die Mundschleimhaut erleichtert, und zum anderen die Kontaktzeit der Noxen mit

der Schleimhautoberfläche verlängert, indem durch eine verminderte Funktion der Speicheldrüsen infolge von chronischem Alkoholkonsum, die Speichelsekretion und somit der Verdünnungseffekt des Speichels reduziert ist [8].

Zu den Risikofaktoren bei der Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen zählt zudem eine Infektion mit Humanen-Papilloma-Viren [2, 4]. So sind 20-25% der SCCHN, meist der Oropharynxkarzinome, mit einer HPV-Infektion assoziiert [9, 10]. Das HP- Virus ist ein doppelsträngiges DNA- Virus [9], welches speziell die Basalzellen der epidermalen Mucosa trifft [11]. Während Genotypen, wie HPV1 epidermale Zellen infizieren, werden die Epithelzellen der oralen Mucosa und anderer Schleimhautoberflächen von den Genotypen HPV 6,11,16 und 18 infiziert [12]. Die Fähigkeit des HP- Virus zur Transformation epithelialer Zellen ist unterteilt in Hochrisiko und Niedrigrisiko-Typen[12] Die Niedrigrisiko-Typen sind assoziiert mit der Entstehung von gutartigen Läsionen, wie zum Beispiel Warzen, wohingegen eine Infektion mit Hochrisiko- Typen zur Entstehung von malignen Neoplasien führen kann [13]. In Verbindung mit Kopf-Hals- Karzinomen sind bisher 15 Hochrisiko-Typen identifiziert, unter ihnen das HPV16, welches in 87-90% der HPV-positiven oropharyngealen Karzinome vorkommt [9]. Die Fähigkeit des HPV zur malignen Transformation epithelialer Zellen basiert auf der Expression zweier viraler Oncoproteine, E6 und E7 [9]. Diese Oncoproteine destabilisieren die zwei wichtigen Tumor-Suppressor-Proteine p53 und pRb, durch Ubiquitinierung [9]. Im Vergleich zu nicht HPV-assoziierten Karzinomen scheint die Prognose HPV-assoziiertter Kopf-Hals-Karzinome günstiger zu sein, betroffen sind zudem jüngere Patienten (<40 Jahren) und besonders Frauen [10]. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundschleimhaut liegt ungefähr bei 50%[14] [15, 16]. Speziell für N0 Karzinome findet man in der Literatur Werte von ca. 70% für Oropharynx- und 65% für Hypopharynxkarzinome [1]. Diese Werte haben sich in den letzten 20-30 Jahren trotz verbesserter chirurgischer Techniken, der Einführung neuer Bestrahlungsverfahren und des Einsatzes adjuvanter Chemotherapeutika nicht wesentlich verändert [1, 17]. Die Ursachen für einen tödlichen Ausgang der Erkrankung sind in der meist späten Diagnosestellung, einhergehend mit spätem Therapiebeginn, und lokoregionärem Versagen nach erfolgter chirurgischer Therapie zu finden[18] . Die Prognose der Erkrankung ist zum einen abhängig von Lokalisation, Ausdehnung und

Differenzierungsgrad des Primärtumors. Zum anderen besitzt der Metastasierungsgrad eines Tumors immense prognostische Relevanz. So postulierte Werner in einer Veröffentlichung von 2001, dass vielmehr als durch die Größe des Primärtumors, die Prognose von Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Atemwege durch das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung bestimmt wird [19]. Er spricht dieser eine immense prognostische Bedeutung zu, was anhand der z.T. drastischen Reduktion der 5- Jahres- Überlebensrate bei Vorliegen histologisch gesicherter Halslymphknotenmetastasen deutlich werde [19]. Präoperativ werden die prognostisch wichtigen Parameter im Rahmen eines *Stagings* erhoben, und der Tumor somit einem Stadium zugeteilt. Die Wahl der Therapie (z.B. kurativ/palliativ, rein chirurgisch, adjuvante/neoadjuvante Maßnahmen) richtet sich dann nach dem Stadium des Tumors.

1.2 TNM Klassifikation

Im Rahmen des Tumor- *Stagings* sollen maligne Tumoren nach ihrem (regelhaften) Ausbreitungszustand klassifiziert werden. Dies dient der Optimierung der Planung und Durchführung einer Tumorthherapie, sowie der Vorhersagbarkeit des Ausgangs einer Tumorerkrankung für den Patienten. 1953 empfahl der französische Chirurg Pierre Denoix dem „Union Internationale Centre le Cancer „ (UICC) die Einteilung von Malignomen nach den Kriterien Größe oder Lokalisation des Primärtumors (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasen (M). Heutzutage werden noch Parameter wie das Vorhandensein von Residualtumoren nach Operation (R), die Invasion von Tumorzellen in Blutgefäße (V), Perineuralscheiden (Pn) oder in Lymphgefäße (L) miteinbezogen. Durch den Einsatz kleingeschriebener Präfixe kann die Beschreibung des Tumors zusätzlich spezifiziert werden. So beschreibt ein Staging mit dem Präfix „p“ ein post-chirurgisch, in der Pathologie ermitteltes Stadium, der Präfix „r“ weist auf das *Staging* eines Rezidivtumors hin, ein „c“ lässt auf ein klinisch erstelltes *Staging* (z.B. erhoben durch eine Ultraschalluntersuchung oder CT-Untersuchung) schließen. Anhand der Einteilung innerhalb der TNM- Klassen wird der Tumor dann einem Stadium (I-IV) zugeordnet, wobei Stadium I die beste, Stadium IV die schlechteste Prognose hat. Das TNM Schema ist bis heute international anerkannt und wird regelmäßig vom UICC überarbeitet und aktualisiert.

Staging für den Mundhöhlenkrebs der 7.Ausgabe der UICC von 2010:

T-Primärtumor: TX Tumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Tumor

Tis Carcinoma in Situ

T1 Tumor < 2cm

T2 Tumor > 2cm, < 4cm

T3 Tumor > 4cm in größter Ausdehnung

T4 Tumor infiltriert Nachbarstrukturen

➔ Lippe: Kortikalen Knochen, Zunge, Haut

➔ Mundhöhle: Kortikalen Knochen, Muskeln, Zunge, Kieferhöhle, Haut

N- Regionäre Lymphknoten (LK):

NX Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Metastase in einem solitären, ipsilateralen LK, < 3cm

N2a Metastase in einem solitären, ipsilateralen LK, > 3cm, < 6cm

N2b Metastase in multiplen, ipsilateralen LK, < 6cm

N2c Metastase in bi- oder kontralateralen LK, < 6cm

N3 Metastasen in Lymphknoten > 6cm

M- Fernmetastasen:

MX Das Vorliegen von Fernmetastasen ist nicht beurteilbar

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen in (z.B. PUL- Lunge, HEP- Leber)

R- Residualtumor:

RX Das Vorliegen von Residualtumoren ist nicht beurteilbar

R0 Kein Residualtumor

R1 Mikroskopischer Residualtumor

R2 Makroskopischer Residualtumor

1.3. Grading

Im Rahmen des histologischen Malignitäts- Gradings werden histologisch einheitliche Tumoren in Gruppen mit unterschiedlicher maligner Potenz und Prognose unterteilt. Somit ist der Differenzierungsgrad ein Maß für die Aggressivität eines Tumors. Meist korreliert der Differenzierungsgrad des Tumors mit seinem biologischen Verhalten: Je geringer differenziert, desto höher der Malignitätsgrad [20].

G1 = gut differenziert

G2 = mäßig differenziert

G3/4 = schlecht differenziert

Gx = Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

Beurteilungsgrundlagen sind Mitoserate, Zellpleomorphie, das Vorliegen von Nekrosen, sowie das Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz innerhalb des Tumorgewebes [21].

1.4. Metastasierung

Die wesentlichen Charakteristiken maligner Neoplasien sind eine autonome, invasive und destruktive Proliferation, sowie die Fähigkeit zur Metastasierung. Metastasen sind Tochtergeschwülste, welche durch Aussaat maligner Tumorzellen in den Organismus und deren Ansiedlung an anderer Stelle entstehen. Statistisch betrachtet gelangen täglich pro Gramm Primärtumor bis zu 4 Mio. Zellen in den Kreislauf, wobei nur ein minimaler Anteil hiervon tatsächlich zur Entstehung einer Metastase führt [22]. Man unterscheidet eine lymphogene, hämatogene und eine Metastasierung *per continuitatem* [21].

Bei der lymphogenen Metastasierung überwinden Tumorzellen das Lymphendothel und gelangen über die lymphatischen Abflusswege zu den lokalen Lymphknoten. Dort findet eine adhäsive Interaktion von ortsständigen Zellen (z.B. Sinusendothelien) mit den Tumorzellen statt, durch Proliferation entstehen Lymphknotenmetastasen.

Zur hämatogenen Metastasierung kommt es nach Einbruch der Tumorzellen in das Blutgefäßsystem oder durch die Verschleppung von Tumorzellen aus dem Lymphgefäßsystem in die Blutbahn an Mündungsstellen, wie zum Beispiel dem *Ductus thoracicus*. Über das Blutgefäßsystem gelangen die Tumorzellen in die Kapillargebiete der Organe und wachsen dort, nach Ansiedlung im Organparenchym, zu Organmetastasen, welche man dann auch als Fernmetastasen bezeichnet.

Die Metastasierung *per continuitatem* beschreibt eine Ausbreitung von Tumorzellen entlang benachbarter Strukturen, wie zum Beispiel Gewebsspalten (z.B. Pleuraspalt) oder Hohlorganen.

Den Mechanismus der Tumorausbreitung versuchen zwei kontrovers diskutierte Modelle zu erklären. Das gängige Modell der linearen Tumorausbreitung beschreibt die Tumorprogression von den frühen Läsionen bis zum invasiven Karzinom und schließlich der soliden Metastase als mehrstufigen Prozess [23, 24]. Während dieser Entwicklung durchlaufen die Zellen im Primärtumor genetische und epigenetische Veränderungen, die zu einem invasiven Tumor führen. Einige individuelle Tumorzellen erlangen durch weitere Mutationen schließlich die Fähigkeit zu metastasieren, aus einer entstandenen Metastase bilden sich in der Folge weitere Metastasen. Die Aussaat von Tumorzellen ist demnach ein spätes Ereignis.

Klein et al. fanden auf der anderen Seite heraus, dass disseminierte Tumorzellen, Metastasen und der Primärtumor unterschiedliche genomische Veränderungen aufwiesen. Daraus resultiert ein alternatives Modell der Metastasierung, wonach die Disseminierung von Tumorzellen ein frühes Ereignis in der Tumorprogression mit einer möglichen Abspaltung von Zellen bereits im Dysplasiestadium darstellt[14]. Die Entwicklung von Primärtumor und Metastase soll demnach parallel verlaufen [25]. Klinisch scheint dieses Modell durch Fallbeispiele gestützt zu werden, bei denen nach einer langen Latenzzeit nach Entfernung des Primärtumors bei bledem Lokalbefund Fernmetastasen auftreten.

1.4.1 Lymphknotenmetastasierung bei Karzinomen der Kopf- Hals- Region

Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege sind durch eine hohe lymphogene Metastasierungsfrequenz charakterisiert [26]. Die Metastasierung erfolgt zu 80% in die regionären Halslymphknoten [2]. Bereits über 60% der Malignome des Kopf-Hals-Bereiches befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, in über 50% der Fälle weisen die Patienten bei Erstdiagnose bereits Lymphknotenmetastasen auf [27]. Des Weiteren ist bei 6% der Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom eine Schwellung der Halslymphknoten, welche Indikator für ein fortgeschrittenes Tumorstadium ist, als erstes Symptom erkennbar [28, 29]. Somit kann der Stellenwert der Halslymphknoten im Behandlungskonzept der oberen Luft- und Speisewege nicht hoch genug angesiedelt werden [30].

Der Lymphabfluss im Kopf-Hals-Bereich erfolgt über etwa 300 in diesem Gebiet lokalisierte Lymphknoten, von denen der weitaus größte Teil im Bereich des Halses lokalisiert ist [19, 31]. Diese Lymphknoten sind lokalisiert zwischen der oberflächlichen und der prävertebralen Halsfaszie. Die Abflusswege verlaufen dabei entlang relativ konstanter und vorhersehbarer Lymphknotengruppen, wobei grundsätzlich gilt, dass Lymphabflussrichtungen lediglich als bevorzugte Drainagerichtung zu verstehen sind, welche in Einzelfällen eine große Variabilität aufweisen können [19]. Ferner sind die Grundlage für die Klassifikation der *Neck dissection* sieben topographische Lymphknotengruppen: die submentale, submandibuläre, kranioujuguläre, mediojuguläre und kaudoujuguläre Gruppe, sowie die Gruppe des hinteren Dreiecks und die Gruppe des vorderen Kompartiments [19]. Welcher Lymphknoten dabei als erste Drainagestation Entstehungsort einer Metastase werden kann, ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem Wächterlymphknoten (engl.: *sentinel node*, SN). Dieser ist definiert als der erste Lymphknoten des Abflusssystems des Malignoms, welcher in einem frühen Stadium der lymphogenen Streuung initiale Metastasen aufweist [32]. Sitz der Metastasen sind bei Karzinomen des Mundbodens zum Beispiel Lymphknoten der submentalen Gruppe, bei Karzinomen des Larynx ist eine Streuung in die Lymphknoten der kaudoujugulären Gruppe wahrscheinlicher [33] [34] [32].

Bei dem Prozess der Metastasierung auf zellulärer Ebene erlangen die malignen Tumorzellen durch Onkogenaktivierung die embryonale Eigenschaft der Mobilität zurück, durch Mutation von Tumorsuppressorgenen kommt es zu einem Verlust von Integrinen, welche für die Zelladhäsion zuständig sind und durch die Produktion einer Kollagenase erreichen Tumorzellen die Auflösung ihrer Basalmembran. Da Lymphkapillaren keine Basalmembran besitzen, kommt es meist zunächst zur Einwanderung in das Lymphsystem. Liegt ein Nachweis von Halslymphknotenmetastasen vor, so beeinflusst dieser maßgeblich die lokale Kontrollrate, die Inzidenz von Fernmetastasen und die Überlebensrate [19]. Grundsätzlich gilt, dass die Prognose der Erkrankung sinkt je mehr Lymphknoten befallen sind und je weiter diese vom Primärtumor entfernt sind.

1.4.2 Fernmetastasen bei Karzinomen der Kopf-Hals-Region

Die klinische Inzidenz von Fernmetastasen bei *SCCHN* ist mit durchschnittlich 2,2% verglichen mit anderen Tumorentitäten als relativ niedrig einzustufen [1]. Das Auftreten von Fernmetastasen hat aber dennoch starken Einfluss auf die Prognose einer Erkrankung und auf die Entscheidung des klinischen Vorgehens[35]. Die Entstehung von Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen ist vor allem abhängig von der Lokalisation des Primärtumors, dem initialen T- und N-Stadium, sowie der loko-regionären Kontrolle des neoplastischen Geschehens oberhalb der Clavicula [35]. 66% der Fernmetastasen eines Kopf- Hals-Karzinoms finden sich in der Pulmonalregion, 22% in den Knochen und 10% bilden sich in der Leber [35].

Bei entstandener Fernmetastasierung kommt es bei einem Großteil der Patienten zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, resultierend aus Funktionseinbußen und reduziertem Allgemeinzustand [36]. Die Prognose verschlechtert sich dramatisch. In einer Studie von *Calhoun et al.* verstarben aus einem Kollektiv von 83 Patienten mit nachgewiesenen Fernmetastasen 83% innerhalb eines Jahres, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 4,3 Monate [37].

1.5 Therapiekonzepte

Eine tragende Rolle bei der Therapieplanung von Kopf-Hals-Karzinomen kommt der Früherkennung zu, denn in Abhängigkeit vom Ausmaß der Erkrankung bei Diagnosestellung wird eine Palliativ- oder eine Kurativtherapie angestrebt. Wichtige Parameter sind dabei neben Tumorgröße und -ausdehnung das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten sowie der Differenzierungsgrad des Tumors. Das Ziel der kurativen Therapie ist die Heilung eines Tumorleidens. Dies setzt bei operativer Vorgehensweise eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes voraus, bei Radiotherapie oder Chemotherapie muss der Tumor strahlen- oder chemosensibel sein [21]. Eine palliativ intendierte Behandlung beabsichtigt, durch die Krebserkrankung verursachte Schmerzen und Funktionseinschränkungen für den Patienten erträglicher zu machen. Ein palliatives Therapiekonzept ist somit bei Inoperabilität eines Tumors oder infauster Prognose indiziert.

1.5.1 Operatives Konzept: Primärtumorbehandlung

Das chirurgische Vorgehen mit kurativer Intention gliedert sich klassischerweise in Resektion des Primärtumors, Lymphknotendissektion und Rekonstruktion.

Die chirurgische Exzision ist beim Karzinom der Mundschleimhaut, Operabilität des Patienten vorausgesetzt, neben der Radiotherapie und der (Radio-) Chemotherapie die tragende Therapiesäule in einem stadienabhängig multimodalen *Setting* [38]. Für die Behandlungsform relevante Faktoren, wie Lokalisation und Größe des Primärtumors, seine Lagebeziehung und Nähe zu knöchernen Strukturen und die Infiltrationstiefe, beeinflussen die jeweilige chirurgische Vorgehensweise [39].

In kurativer Intention ist die Entfernung aller teilungsfähigen Tumorzellen Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Dies wird heute durch die radikale Tumorentfernung und durch die Dissektion ableitender Lymphbahnen erreicht. Aber auch die Wiederherstellung der Form, der Erhalt vitaler Strukturen und ein zeitlich absehbares Therapieregime zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität des Patienten zählen zu den Zielen einer kurativen Therapie [40]. Bei jeder operativen

Tumorentfernung wird die Resektion im Gesunden angestrebt, d.h. mit einem auf die Tumorart abgestimmten Sicherheitsabstand im gesunden umliegenden Gewebe. Dieses Vorgehen der radikalen Tumorentfernung wird dadurch begründet, dass bösartige Tumoren keine Kapsel besitzen und mit feinen Ausläufern in benachbarte Gewebe einwachsen können [21]. In einer Kohortenstudie aus 277 operativ behandelten Patienten mit Mundhöhlenkarzinom fanden *Nason et al.* heraus, dass sich die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit jedem gewonnenen Millimeter an tumorzellfreiem Randgewebe um 8% erhöhte. So hatten Patienten mit >5mm Sicherheitsabstand zum Tumorgewebe eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 73%, verglichen mit einer Überlebensrate von 62% bei <2mm Sicherheitsabstand. Die Autoren empfehlen für das Karzinom der Mundhöhle einen Sicherheitsabstand von mindestens einheitlichen 3mm [41]. *Frerich* nennt als allgemein gültigen Standard die *En-bloc* Resektion des Tumors mit 10-15mm Sicherheitsabstand in alle Richtungen des Raumes [38]. Den Resektionsstatus bewertet er als einen der stärksten Prognoseparameter und den mit Abstand wichtigsten Prognosefaktor, den der Chirurg selbst beeinflussen kann- von daher muss die Erlangung eines sicheren R0 Status oberste Priorität besitzen [38]. Ob der Chirurg mit ausreichend Sicherheitsabstand exzidiert hat, kann im Weichgewebe durch den Pathologen mit Hilfe von Schnellschnittuntersuchungen intraoperativ überprüft werden [38]. Allerdings gibt es keine eindeutige Evidenz dafür, dass generelle intraoperative Schnellschnittkontrolle die Sicherheit erhöhen, da sie i.d.R. nur im Schleimhautniveau stattfinden, das Problem aber häufig in der Tiefe der Resektionshöhle liegt [38].

Über den Erfolg eines chirurgisch radikalen Vorgehens in Abhängigkeit des Tumorstadiums gibt eine Untersuchung von *Brown et al.* aus dem Jahr 2007 Aufschluss: Bei Tumoren mit niedrigem Risiko (Stadium I/ II, R0 sicher reseziert >5mm) liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei dem klassischen Konzept der primären Chirurgie mit eventuell anschließender postoperativer adjuvanter Radio- (Chemo-) Therapie bei über 80%. Bei Tumoren mittleren Risikos (Stadium III/ IV, R0 oder knapp R0) liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate noch bei 60- 70% und bei Tumoren mit hohem Risiko (kapselüberschreitendes Wachstum, R1) zwischen 30 und 40% [42]. Ein allgemein gültiges chirurgisches Therapiekonzept des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle gibt es derzeit nicht. Dennoch stellt

insgesamt die chirurgische Behandlung im Sinne einer radikalen Tumorentfernung den meist etablierten Modus der Primärtumorbehandlung bei einem Hauptteil der Patienten dar [39]. Sie hat inzwischen einen hohen Standard erreicht und es liegen ausreichen Daten über die Effektivität der operativen Behandlung vor [38].

1.5.2 Operatives Konzept: Lymphknotenausräumung

Da die Metastasierung der Kopf- Hals- Karzinome in 80% der Fälle in die regionären Lymphknoten erfolgt [2], ist der Status der Lymphknoten ein prognostischer Faktor mit hoher Signifikanz. Daher dient ein geeignetes *Management* der zervikalen Lymphknoten im Rahmen einer Karzinomtherapie essentiell der Kontrolle der Erkrankung [43]. Konnte eine lymphogene Metastasierung klinisch nachgewiesen werden, oder besteht Verdacht auf einen metastatischen Befall (z.B. durch Mikrometastasen, welche durch bildgebende Verfahren oder klinische Untersuchungen nicht nachgewiesen werden können) ist die chirurgische Ausräumung der Halslymphknoten indiziert [21]. Diese „Halsausräumung“ wird auch im deutschsprachigen Raum als „*Neck dissection*“ (*ND*) bezeichnet, wobei die Terminologie dieses operativen Eingriffs nicht einheitlich ist und zwischen den einzelnen Operateuren und Schulen variiert [19]. Die *Neck dissection* ist ein Standardverfahren im Rahmen der resektiven Tumorthherapie im Bereich der oberen Luft- und Speisewege [43]. Die *American Academy of Otolaryngology- Head and Neck surgery (AAO-HNS)* teilte zur Schaffung einer international gültigen, einheitlichen Klassifizierung der Lymphadenektomie den Hals topographisch in fünf Level (Level I-VI). Unter Anwendung dieser Level beschrieb Robbins die aktuelle Klassifikation der *Neck dissection*, welche er im Jahr 2000 veröffentlichte und deren Gültigkeit bis heute Bestand hat.

Klassifikation der Neck dissection nach Robbins [44, 45]

Grundsätzlich wird zwischen der radikalen und der selektiven *Neck dissection* unterschieden. Die radikale *Neck dissection* wiederum wird unterteilt in die modifiziert- radikale und die erweitert- radikale Form.

Die **radikale Neck dissection** umfasst die Ausräumung aller ipsilateralen Halslymphknoten der Regionen I-V (Ramus marginalis des Unterkiefers bis zum Schlüsselbein, laterale Kante des M. sternocleidomastoideus bis zum Os Hyoideum und zum kontralateralen vorderen Bauch des M. digastricus medial bis hin zur anterioren Kante des M. trapezius)[19]. Zudem werden der N. accessorius, der M. sternocleidomastoideus und die V. jugularis interna reseziert.

Bei der **erweiterten radikalen Neck dissection** werden zusätzliche Lymphknotengruppen und /oder nicht lymphatische Strukturen wie z.B. der N. vagus oder die paravertebrale Muskulatur ausgeräumt.

Die **modifizierte radikale Neck dissection** entspricht der radikalen *Neck dissection* bei Erhalt einer oder mehrerer nicht lymphatischer Strukturen (z.B. radikale *Neck dissection* mit Erhalt des M. sternocleidomastoideus.).

Wird mindestens eine der bei den radikalen Varianten der Lymphadenektomie ausgeräumten Lymphknotengruppen erhalten, so spricht man von einer **selektiven Neck dissection (SND)**. Robbins unterteilt diese wiederum in eine supraomohyoidale (SND (I-III)), anterolaterale (SND (I- IV)), posterolaterale (SND (II-V)) und laterale (SND (II-IV)) *Neck dissection*. Eine SND (IV) kommt bei Schilddrüsenkarzinomen zur Anwendung [19]. In Deutschland sind für die selektive *Neck dissection* die drei Termini supraomohyoidale (SOHA), suprahyoidale (SHA) und submandibuläre *Neck dissection* gebräuchlich [46].

Eine Ausräumung aller 5 Halslymphknotenregionen wird in der Regel bei einem klinischen N+- Hals angestrebt [47], während bei einem N0- Hals weniger invasiv, im Sinne einer selektiven *Neck dissection* vorgegangen wird. In den letzten beiden Jahrzehnten entstand eine verstärkte Bemühung, den Umfang der *Neck dissection* zu begrenzen. Dies wird mit den aufgetretenen funktionellen Beeinträchtigungen, welche Halsausräumungen vielfach mit sich bringen, sowie dem mangelnden Widerstand im Falle einer Metastasierung in Folge eines

Zweitkarzinoms oder Rezidivs durch zerstörte Lymphabflusswege begründet [48]. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund kritischer Anmerkungen hinsichtlich einer Übertherapie metastatisch mit hoher Sicherheit nicht befallener Regionen [19].

1.5.3 Adjuvante Therapiemaßnahmen

Die gängigen adjuvanten Maßnahmen bei der Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen sind die Strahlentherapie und eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie. Sie können präoperativ (neoadjuvant) oder postoperativ (adjuvant) erfolgen. Eine alleinige neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie hat beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in Verbindung mit der Operation keinen positiven Effekt [49]. Die Indikationen für eine postoperative Radio- oder Radiochemo-Therapie sind fortgeschrittene T-Kategorie (T3/T4), Gefäßinvasion, knappe oder positive Resektionsränder, perineurale Invasion und/oder Lymphknotenbefall [50] [49].

1.5.4 Radiatio

Die Radiotherapie stellt einen wichtigen Baustein in der Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen dar. Sie macht sich ionisierende Strahlung zur Behandlung maligner Erkrankungen zu Nutze [49]. Voraussetzung für die Wirksamkeit ist das Ansprechen des Tumorgewebes auf diese ionisierende Strahlung, die sogenannte Strahlensensibilität. Die Wirkung der Strahlung basiert auf der Bildung freier Radikale, welche im Gewebe zytotoxische chemische Reaktionen in Gang setzen. Es kommt so zum Zelltod. Dieser Effekt kann zum einen präoperativ zur Verringerung der Zellmasse und somit des Tumorumfanges genutzt werden, was eine anschließende operative Entfernung erleichtert (neoadjuvante Strahlentherapie). Zum anderen kann der Effekt postoperativ zur Zerstörung verbliebener Primärtumorzellen oder bereits in die Lymphbahnen gestreuter Tumorzellen eingesetzt werden (adjuvante Strahlentherapie).

Der Effekt der Strahlentherapie auf den Tumor und die umgebenden gesunden Gewebe ist von der Gesamtdosis, der Einzeldosis und der gesamten

Behandlungsdauer abhängig [49]. Die Gesamtdosis einer Strahlentherapie der meisten Malignome im Kopf-Hals-Bereich liegt zw. 50–70 Gy [51]. Bei adjuvanten Strahlentherapien werden Gesamtdosen von bis zu 64 Gy appliziert, bei einer Resektion „*non in sano*“ bis zu 70 Gy. Die Höhe des Zielvolumens ist außerdem auch von der Lokalisation des Primärtumors abhängig. Der Effekt einer Bestrahlung ist wesentlich von der zeitlichen Aufteilung der verordneten Gesamtdosis abhängig. Man spricht hier von Fraktionierung. Die gängigste und am besten erprobte Methode ist die konventionelle Fraktionierung. Hierbei wird die Gesamtdosis von ca. 70 Gy auf tägliche Einzeldosen von 1,8 - 2 Gy, fünfmal pro Woche verteilt [49]. Modifikationen sind die Hypo- (höhere Einzeldosen bei palliativer Intention) und die Hyperfraktionierung (geringere, aber zahlreichere Einzeldosen, insgesamt höhere Gesamtdosis), sowie die akzelerierte Fraktionierung (höhere wöchentliche Gesamtdosis als bei den anderen Varianten zur Verkürzung der Behandlungszeit)[49] [50].

1.5.5 Radiochemotherapie

Die Chemotherapie kann grundsätzlich neoadjuvant, adjuvant oder begleitend zu anderen Therapiemodalitäten, in der Regel zur Strahlentherapie, erfolgen [49]. Das am häufigsten eingesetzte Chemotherapeutikum ist Cisplatin. Dieses Zytostatikum führt durch Quervernetzung zweier benachbarter Guanin-Basen innerhalb eines DNS- Stranges zur Hemmung der DNS Replikation. Die DNS-Struktur wird gestört und es kommt zur Apoptose. Einer alleinigen Chemotherapie konnte weder in adjuvanter noch in neoadjuvanter Anwendung ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden [52-54]. Für die Kombination der Chemotherapie mit der Strahlentherapie konnte dahingegen ein klarer Überlebensvorteil nachgewiesen werden [52, 53]. Während bei der neoadjuvanten Therapie die Chemotherapie in den Wochen vor der Strahlentherapie oder Operation stattfindet, wird sie bei der adjuvanten Therapie erst nach erfolgter Bestrahlung oder Operation durchgeführt [49]. Häufig wird die Chemotherapie begleitend zur Strahlentherapie, und zwar nach erfolgter operativer Behandlung durchgeführt (adjuvante Radiochemotherapie) [49].

2. Ziele der Arbeit

Fast 40% der Menschen erkranken an Krebs, 24% versterben an dieser Erkrankung- dies macht deutlich, dass nur ein umfassendes, multimodales Konzept im Sinne einer Kombination von Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge einen kurativen Ansatz darstellen kann [1]. Somit ist als Antwort auf die Belastung der Bevölkerung durch Krebs ein adäquates Informationsmanagement erforderlich, welches durch die Falldokumentation Betroffener relevante Daten hierzu liefert, das dann im Sinne einer Qualitätssicherung die Überprüfung diagnostischer und therapeutischer Standards ermöglicht [1]. Laut § 137 Sozialgesetzbuch V besteht seit den frühen neunziger Jahren in deutschen Krankenhäusern die Verpflichtung zur qualitätsgesicherten medizinischen Behandlung [55] [56]. Zur Qualitätssicherung durchgeführter Therapien ergibt sich die Notwendigkeit, den Therapieerfolg und die Therapienebenwirkungen in gewissen Abständen durch eine differenzierte retrospektive Analyse zu überprüfen[55].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Ergebnisqualität der verschiedenen Therapieformen bei einem Patientengut mit Kopf-Hals-Karzinomen ohne histologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen (pN0) an der Klinik für Mund-,Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Uniklinik Düsseldorf in den Jahren 2004-2012 zu untersuchen. Dabei sollen im Rahmen dieser Arbeit die folgenden Fragen beantwortet und diskutiert werden:

- Wie ist der klinische Verlauf von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, welche in kurativer Intention operativ behandelt wurden und bei denen histopathologisch keine Lymphknotenmetastasen zu finden waren (pN0)?
- Kam es dabei häufiger zu Rezidiven im Halsbereich, Lokalrezidiven oder Fernrezidiven?
- Ist die selektive LK-Ausräumung ein onkologisch sicheres Verfahren? Ist die standardmäßig durchgeführte Lymphknotenausräumung also effektiv, oder kann man hier von einem „*Overtreatment*“ der Patienten sprechen?
- Falls die lokalen Lymphknoten durch die vorgenommene Ausräumung beherrscht werden, welche Parameter können für das Auftreten von Rezidiven, bzw. das Eintreten von Todesfällen ausgemacht werden? Beeinflussen Parameter des

Primärtumors, wie etwa das Tumolvolumen oder der Resektionsstatus die Prognose?

- Lässt sich anhand der erhobenen Daten ein Risiko-Profil erstellen, um von Metastasen oder Rezidiven besonders gefährdete Patienten frühzeitig zu identifizieren und die Niedrigrisiko-Patienten vor überflüssigen Eingriffen zu schützen?
- Haben adjuvante Therapiemaßnahmen einen positiven Effekt auf das *Follow-up* des Patientengutes?

3. Patienten, Material und Methode

Es wurden Patienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches evaluiert, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2004- 31.12.2012 ein radikales operatives Vorgehen mit Ausräumung von Lymphknoten in der Klinik für Mund-,Kiefer und Plastische Gesichtschirurgie an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt wurde. Diese erfüllten die im Folgenden erläuterten Einschlusskriterien. Es handelt sich um ein Patientengut von insgesamt 115 Patienten (68 Männer, 47 Frauen, mittleres Alter 65,8 Jahre, Median 66 Jahre), welche an einem primären Plattenepithelkarzinom erkrankt sind und bei denen die Lymphknotenausräumung im Rahmen der primären Tumorexzision durchgeführt wurde. Patienten mit positivem Lymphknotenbefund präoperativ, bzw. im Resektionspräparat wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt. Nach Einteilung von Robbins (s. Seite 4) wurden größtenteils selektive (SOHA/SHA), sowie in einzelnen Fällen auch (modifiziert-) radikale Lymphknotenausräumungen vorgenommen. Die radikalen Varianten wurden angewandt, wenn der Behandler im Vorfeld von einem Lymphknotenbefall ausgegangen ist. Je nach Lokalisation und Größe des Primärtumors wurde eine ein- oder beidseitige Halsausräumung vorgenommen. Die resezierten Lymphknoten wurden, wenn möglich einzeln, nach sonographischem Befund oder entsprechend der von Robbins 2002 beschriebenen Regionen in einzelnen Proben- Töpfchen in die Pathologie der Universitätsklinik Düsseldorf übersandt, wo eine (histo-) pathologische Befundung vorgenommen wurde. 36 der 115 Patienten wurden postoperativ bestrahlt. Dies war indiziert, wenn eine unvollständige oder nur knappe Resektion (*close-margin*) erzielt wurde und eine Nachresektion nicht erfolgversprechend durchführbar war oder vom Patienten abgelehnt wurde. Ebenso stellten ein großer Tumordurchmesser (>4cm) oder undifferenziertes Tumorgewebe eine Indikation zur postoperativen Bestrahlung dar. Die ausgewählten Fälle wurden im Mittel 48 Monate nachbeobachtet (Spannweite 1- 106 Monate). Es wurden dann Daten erfasst, welche potenziellen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankungen des Patientenkollektives haben. Dies sind auf den Patienten bezogen das Geschlecht und das Alter zum Diagnosezeitpunkt, auf den Tumor bezogen das T-Stadium gemäß UICC, der Differenzierungsgrad, Resektionsstatus und das Tumervolumen. Letzteres wird

durch Multiplikation der Angaben über Länge, Breite und Tiefe der Tumoren aus den histopathologischen Befunden errechnet. Die Therapie betreffend wurden die Angaben über das Ausmaß der Lymphknotenausräumung und die Durchführung adjuvanter Maßnahmen erhoben. Um den klinischen Verlauf des Patientengutes nach der Tumorthherapie zu dokumentieren, wurden als *Follow-up*-Daten das Auftreten und der Zeitpunkt von sekundären Malignomen (Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, Zweittumore), die Überlebensdaten, bzw. im Falle eines sekundären Malignoms die Dauer des krankheitsfreien Zustandes, erhoben und pseudonymisiert in eine Excel-Datenbank eingegeben. Dafür wurden die Akten der Patientenfälle, deren primäre Tumorerkrankung im Kopf-Hals- Bereich vor dem Jahr 2008 behandelt wurde, aus dem Archiv herausgesucht. Die benötigten Parameter der jüngeren Patientenfälle können aus dem digitalen Medico-Programm erhoben werden. Darin zu finden waren die datierten Pathologiebefunde, Arztbriefe, Konsilschreiben und ggf. Sterbedokumente. Zudem standen die OP-Berichte aus der Klinikdatenbank zur Verfügung. Die Überlebensdaten werden mit Hilfe des ambulanten Patientenprogramms „Evident“ ermittelt. Dieses Programm enthält des Weiteren die Kontaktdaten der zuständigen Hausärzte oder Krankenkassen, welche gegebenenfalls ebenfalls zur Recherche der Überlebensdaten, sowie auch der Todesdaten kontaktiert wurden. Mit Hilfe der Kontaktdaten konnten in einzelnen Fällen auch Überlebensdaten über das Einwohnermeldeamt recherchiert werden. Das Enddatum der Untersuchungszeit war der 31.12.2012, bzw. das Todesdatum eines Patienten. Der Nachbeobachtungszeitraum liegt abhängig vom Zeitpunkt der Primärtumorexzision zwischen 1 und 106 Monaten.

Die erhobenen Daten wurden zunächst anonymisiert in einer eigens angefertigten Excel-Tabelle erfasst und zur Analyse in das Programm *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* 21.0. für Windows (2008) übertragen. Die deskriptive Auswertung wurde in Form von Häufigkeitszählungen, Kreuztabellen, Histogrammen, Balken- und Tortendiagrammen vorgenommen. Mittelwertunterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben inferenzstatistisch abgesichert. Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem χ^2 -Test analysiert. Ergebnisse mit $p < 0.05$ wurden bei beiden Tests als signifikant gewertet. Mittelwerte und Standardabweichungen werden als

M $\pm$ SD berichtet. Die Analyse von Überlebenszeiten erfolgte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven. Die Grundlage bildet hierbei das jeweilige Zeitintervall zwischen einem festgesetzten Beobachtungsbeginn (Datum der Diagnosestellung oder Therapiebeginn) und Beobachtungsende. Wird dieses Intervall durch ein bestimmtes Ereignis (Tod oder Auftreten von Rezidiven oder Metastasen) beendet, spricht man von einer echten Beobachtungszeit. Tritt kein solches Ereignis im Verlaufe des Beobachtungszeitraumes ein, wird ein Ersatzendpunkt gewählt (z.B. das Ende des Beobachtungszeitraumes, wenn der Patient bis dato noch lebt). In diesem Falle spricht man dann von einer sogenannten zensierten Beobachtungszeit. Der Zeitraum zwischen Primärdiagnose und dem Auftreten eines Progressionsereignisses (Lymphknotenrezidiv, Lokalrezidiv, Fernmetastase, Zweittumor, Progress) wird in der vorliegenden Arbeit als krankheitsfreies Überleben (*Disease Free Survival, DFS*) bezeichnet, das Gesamtüberleben (*Overall survival, OS*) beschreibt den Zeitraum zwischen Primärdiagnose und Ende des Beobachtungszeitraumes, bzw. Todestag. Das Kaplan-Meier-Verfahren ist unter anderem auch für kleinere Stichproben geeignet. Aus Plausibilitätsgründen und Gründen der Vollständigkeit musste der Datensatz für einzelne Fragestellungen reduziert werden. Die Kaplan-Meier-Methode ist eine Schätzung der Überlebensraten von Patienten, welche einen bestimmten Zeitpunkt (krankheitsfrei) überleben. Um die Überlebenskurven verschiedener Therapiegruppen oder Patientengruppen miteinander zu vergleichen, wird ein nicht-parametrischer Test angewendet, da die Überlebenszeiten keiner Normalverteilung folgen. Hierfür wurde der *Log-Rank-Test* gewählt, welcher die Überlebensraten und Kurven zweier unverbundener Stichproben im Gesamten miteinander vergleicht. Das Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$. Währenddessen kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt zusätzlich der 95%-Vertrauensbereich (Konfidenzintervall) einer Überlebensrate bestimmt werden, welcher einen initialen Vergleich von Überlebenszeiten ermöglicht. So kann ebenfalls von statistischer Signifikanz ausgegangen werden, wenn das größere zweier Konfidenzintervalle, das kleinere um nicht mehr als 25% überdeckt.

Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt und wird unter der Studiennummer 4452 geführt.

4. Ergebnisse

4.1. Darstellung des Patientengutes

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 115 Patienten erfasst, welche im Zeitraum von Januar 2004 bis einschließlich Dezember 2012 in der Klinik für Mund-, Kiefer und Plastische Gesichtschirurgie an der Universitätsklinik Düsseldorf aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich mit klinisch und histologisch gesicherter N0-Situation in chirurgischer Behandlung waren. Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt 48 Monate, bei einer Spannweite von 1-106 Monaten.

4.1.1. Geschlechterverteilung

Der Anteil männlicher Patienten beträgt 59% (n=68), der Anteil an Frauen beträgt 41% (n=47).

4.1.2. Alterskohorten

Zum Zeitpunkt der primären Diagnosestellung der Tumorerkrankung war der jüngste Patient 31 Jahre, der älteste Patient 92 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Patienten im Durchschnitt 65,82 Jahre alt, wobei die Primärdiagnose bei den Männern im Mittel mit 63,76 Jahren, bei den Frauen mit 68,79 Jahren gestellt wurde (vgl. Tabelle 1).

Geschlecht	Mittelwert	n	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median	Gruppiertes Median
männlich	63,76	68	11,303	31	91	64,00	64,00
weiblich	68,79	47	11,428	44	92	69,00	68,60
Insgesamt	65,82	115	11,573	31	92	66,00	66,00

Tabelle 1: **Altersverteilung des Patientengutes in Jahren** (n=Anzahl)

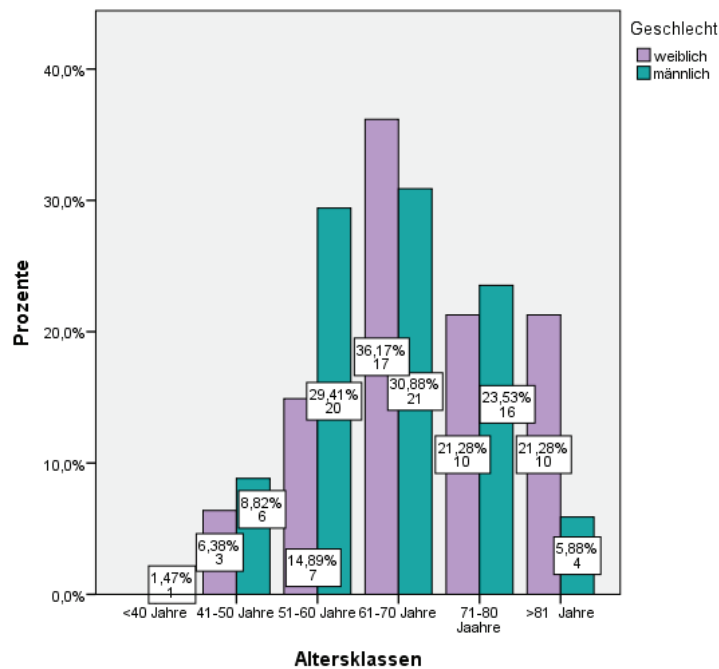


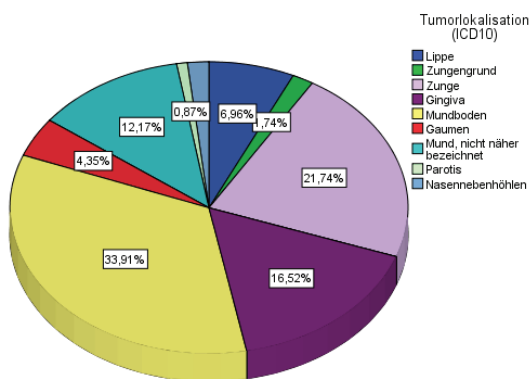
Abb. 1: **Vergleich der Altersklassen der Männern und Frauen bei Primärdiagnose**
Anzahl der Patienten und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

In der Darstellung des prozentualen Anteils der Altersverteilung erkennt man, dass sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen die Patientengruppe in der sechsten Lebensdekade am stärksten vertreten ist (s. Abb.1).

4.2. Auswertung der Tumorbefunde

4.2.1. Tumorlokalisation nach *ICD 10C*

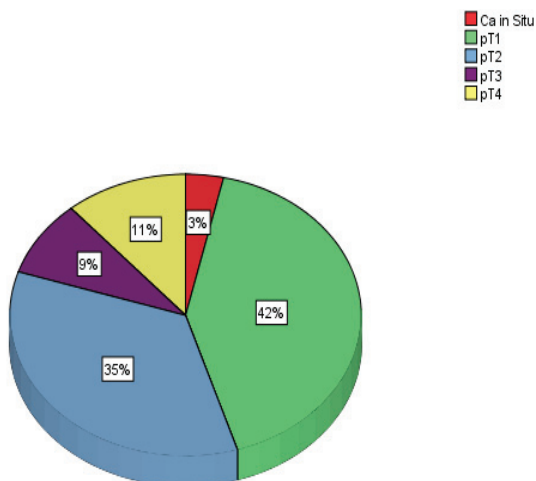
Die häufigste Hauptlokalisation der untersuchten primären Plattenepithelkarzinome im Kopf- Hals- Bereich stellte mit 34% der Mundboden dar, gefolgt von der Zunge (22%) und der Gingiva (17%). Im Bereich des Mundbodens sind besonders der laterale und anteriore Mundboden betroffen (vgl. Abb.2 und Tabelle 2).



Tumorlokalisation	n
Lippe (C00)	8
Zungengrund (C01)	2
Zunge (C02)	25
Gingiva (C03)	19
Mundboden (C04)	39
Gaumen (C05)	5
Wange (C06)	14
Parotis (C07)	1
Nasennebenhöhlen (C31)	2
Gesamt	115

Abb.2 und Tabelle 2: **Verteilung der Tumorlokalisationen**, Anzahl(n) und Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

4.2.2. (p)TNM-Klassifikation



pT-Kategorie	n
Ca in Situ	4
pT1 (<2cm)	48
pT2 (2-4cm)	40
pT3 (>4cm)	10
pT4 (infiltrierend)	13
Gesamt	115

Abb.3 und Tab. 3: **Häufigkeitsverteilung der pT- Kategorien**, Anzahl(n) und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

Dargestellt ist die absolute und prozentuale Verteilung der Primärtumorgrößen (pT). Die meisten der 115 untersuchten Karzinome messen bei ihrer Diagnose unter 2cm in der größten Ausdehnung. 48 (41,7%) sind also der pT- Kategorie 1 zuzuordnen. Danach folgen mit 34,8% 40 Karzinome der Kategorie pT2. Die Übrigen pT-Kategorien (3, 4 und 4a, sowie die *Carcinoma in situ*) verteilen sich somit auf die Übrigen 23,5% (vgl. Abb. 3 und Tabelle 3).

4.2.3 Grading

Die Häufigkeiten der einzelnen Differenzierungsgrade, ermittelt durch die histologische Untersuchung, werden in Abb. 6 dargestellt. Mit einem Anteil von 85%, wies die Mehrheit der Tumoren eine mäßige Differenzierung auf (G2).

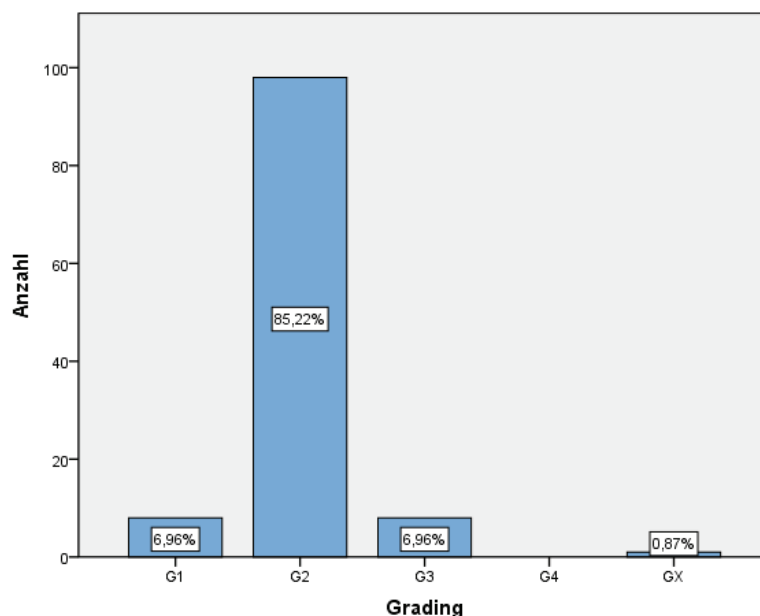


Abb. 4: **Häufigkeiten der einzelnen Differenzierungsgrade**, prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv G1= gut differenziert, G2= mäßig differenziert, G3= schlecht Differenziert, G4= Undifferenziert, Gx= unbekannt

4.2.4 pM-Status

Patienten mit Fernmetastasen wurden von der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen.

4.2.5 Tumorvolumen

Um die Auswertung zu erleichtern, wurde das Tumorvolumen in 9 Volumengruppen unterteilt. In zwei Fällen ist das Volumen des Tumors unbekannt. Das kleinste Volumen beträgt $0,3\text{cm}^3$, das größte $165,83\text{cm}^3$. Der Mittelwert der 113 untersuchten Tumoren liegt bei $13,25\text{cm}^3$, der Median bei $3,6\text{cm}^3$.

Mit einer Anzahl von 52 gehören die meisten der 113 Tumoren zu der Gruppe mit dem kleinsten Tumorvolumen ($< 2,99\text{cm}^3$). Dies entspricht einem Anteil von 45,2%. Tabelle 4 und Abbildung 5 geben eine Übersicht über die Verteilung der Tumoren auf die Volumengruppen.

Volumengruppe	n	%
$<2,99\text{cm}^3$	52	45,2
$3,0-5,99\text{cm}^3$	15	13,0
$6,00-10,99\text{cm}^3$	16	13,9
$11,00-20,99\text{cm}^3$	10	8,7
$21,00-40,99\text{cm}^3$	10	8,7
$41,00-60,99\text{cm}^3$	3	2,6
$61,00-80,99\text{cm}^3$	4	3,5
$81,00-100,99\text{cm}^3$	1	,9
$>101\text{cm}^3$	2	1,7
unbekannt	2	1,7
Gesamt	115	100,0

Tab.4: Verteilung der Patienten auf die **Tumorvolumengruppen** , Anzahl (n) und Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

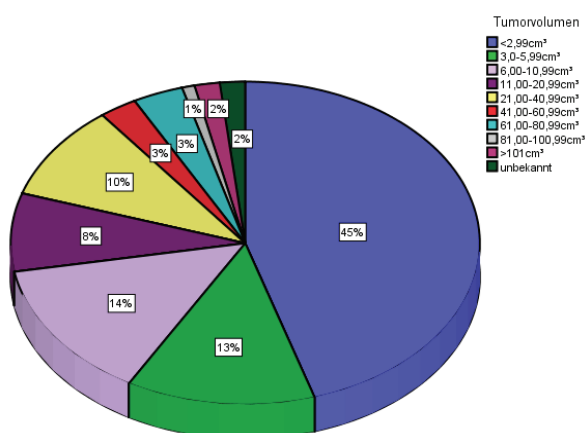


Abb. 5: **Häufigkeitsverteilung der Tumorvolumengruppen**, prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

4.3 Therapiekonzepte

4.3.1. Primärtumorthherapie

Bei der Therapie des Primärkarzinoms kann man grob zwei Therapiekonzepte unterscheiden.

Gruppe I wurde ausschließlich chirurgisch therapiert (Tumorresektion + Lymphadenektomie). Die alleinige operative Therapie stellt mit einem Anteil von 73 % (n= 84) das am häufigsten angewendete Therapiekonzept.

Gruppe II (n=31) erhielt zusätzlich zur Radikaloperation adjuvante Therapiemaßnahmen (Radiatio, Radiochemo oder Radiochemo und Immuntherapie). Indikationen hierfür waren R1- oder close- margin-Situation, sowie behandlerabhängig ein pT3/4- Status.

Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen liefert Tabelle 5:

	Häufigkeit	Prozent
I)Nur Radikal- OP	84	73,0
II)OP + Radiatio	21	18,3
III)OP + Radiochemo	8	7,0
IV)OP + Radiochemo+ Immuntherapie	2	1,7
Gesamt	115	100,0

Tabelle 5: **Übersicht über die Therapiegruppen**, Häufigkeiten und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

4.3.2 Resektionsstaus

103 der 115 durchgeführten Resektionen erfolgten im Gesunden, das macht einen Anteil von ca. 90% aus.

10%, also elf Resektionen erfolgten mit mikroskopisch nachweisbarem Resttumorgewebe, also nicht im Gesunden. Ein Fall konnte nicht beurteilt werden (s. Tabelle 6). Der hier ausgewertete R-Status bezieht sich auf den Zustand nach eventuell erfolgter Nachresektion.

	n	%
In sano (R0)	103	89,6
non in sano (R1)	11	9,6
Nicht beurteilbar (Rx)	1	,9
Gesamt	115	100,0

Tabelle 6: **Histologisches Ergebnis der Resektionsränder**
(R-Status), Anzahl (n) und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

4.3.3 Halslymphknotenausräumung

Es wird evaluiert, ob die Lymphknotenausräumung in Beziehung zum Primärtumor ipsilateral oder kontralateral durchgeführt wurde.

Des Weiteren interessiert die Art der Lymphknotenausräumung, welche in Anlehnung an die Klassifikation der *Neck dissection* nach Robbins in eine radikale ND (rND), modifizierte radikale ND (mrND), funktionelle ND (fND), eine suprahyoidale (SHA) und eine supraomohyoidale (SOHA) Lymphknotenausräumung unterteilt wird.

4.3.4 Ausdehnung der Halslymphknotenentfernung

Die durchgeführten Konzepte der Lymphknotenausräumungen wurden in Tabelle 7 zusammengefasst. Während bei 31% der Fälle (n=36) nur ipsilaterale Lymphknoten entfernt wurden, wurde in 69% der Fälle (n=79) eine beidseitige Lymphknotenausräumung vorgenommen. Am häufigsten wurde eine beidseitige SHA vorgenommen, gefolgt von einer beidseitigen SOHA (s. Tabelle 7).

ipsilateral	kontralateral				Gesamt
	keine	funktionelle ND	SOHA	SHA	
fND	12	0	2	7	21
SOHA	9	0	18	13	40
SHA	14	3	2	33	52
rND	0	0	0	1	1
mrND	1	0	0	0	1
Gesamtsumme	36	3	22	54	115

Tabelle 7: **Kreuztabelle Konzepte der Halsausräumung** (Anzahl)

4.4. Therapieergebnisse

4.4.1. Rezidive, Metastasen, Zweitkarzinome

In 36 der 115 untersuchten Patientenfälle traten nach erfolgter Therapie des Primärtumors Rezidive auf. Das entspricht einem Anteil von 31,3% aller evaluierten Patienten. Dabei kam es in 24 Fällen zur Ausbildung eines Lokalrezidivs, das entspricht einem Anteil von 66,67% an allen aufgetreten Rezidivformen. In 6 Fällen traten Zweitkarzinome auf, in 5 Fällen bildeten sich Metastasen im Bereich der regionären Lymphknoten. Die Bildung von Fernmetastasen wurde in nur einem Fall dokumentiert (siehe Tabelle 8 und Abb. 6).

Sekundäres Malignom	Rezidivart					Gesamt
	Kein Rezidiv	Lokalrezidiv	LK- Rezidiv	Fernmetastasen	Zweittumor	
nein	79	0	0	0	0	79
ja	0	24	5	1	6	36
Gesamt	79	24	5	1	6	115

Tabelle 8: Kreuztabelle über Verteilung der sekundären Malignome (Anzahl der Fälle)

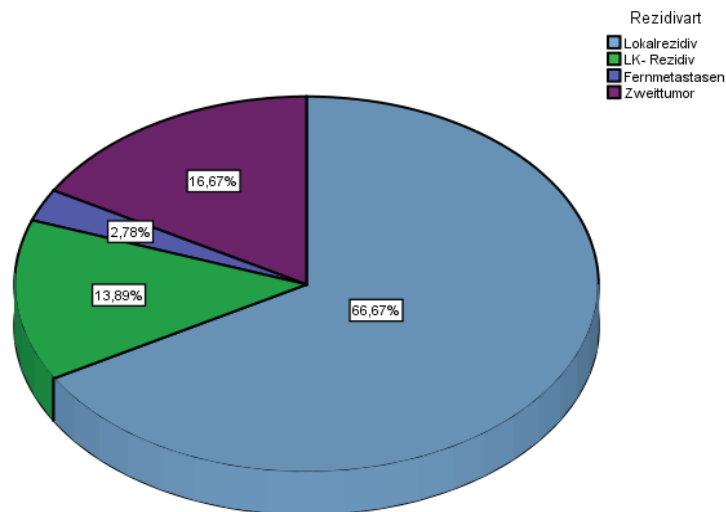


Abb.6: Häufigkeitsverteilung der Rezidivformen, prozentuale Anteile am Gesamtkollektiv

4.4.2 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Tumorumen

Tabelle 9 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Volumen des Primärkarzinoms und der Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, Metastasen und Zweitkarzinomen. Mit einer Anzahl von 13 Fällen, entfallen die meisten Rezidive (36%) auf Tumore, die ein Volumen unter 2,99cm³ aufweisen. Sie teilen sich auf in sieben Lokalrezidive, drei Lymphknotenmetastasen und drei Zweittumore. Bei einem Tumorumen von 5- 10,99cm³ bildete sich in acht Fällen eine Rezidiverkrankung. Während sich in Folge eines Tumorumens von 61- 80,99cm³ und von >101cm³ jeweils nur ein Lokalrezidiv bildete, wurde bei einem Volumen von 41- 60,99cm³ bzw, 81- 100,99cm³ keine Rezidiverkrankung im dokumentierten Beobachtungszeitraum festgestellt.

	Lokal- rezidiv	LK- Rezidiv	Fern- metastasen	Zweit- tumor	Gesamt Anzahl	Gesamt Anteil (%)
<2,99cm ³	7	3	0	3	13	36
3,0-5,99cm ³	5	0	0	2	7	19
6,00-10,99cm ³	5	1	1	1	8	22
11,00-20,99cm ³	1	0	0	0	1	3
21,00-40,99cm ³	4	1	0	0	5	14
61,00-80,99cm ³	1	0	0	0	1	3
>101cm ³	1	0	0	0	1	3
Gesamt	24	5	1	6	36	100

Tabelle 9: **Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der Rezidivformen in Abhängigkeit vom Tumorumen** (Anzahl der Fälle)

4.4.3 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom pT-Status

Es entfallen 50% (n= 18) der Rezidive auf die Patientengruppe mit pT2-Status. 30% (n=11) der Rezidive entfallen auf die Gruppe der Patienten mit einem pT1-Tumor, 17% (n=6) auf die pT4- Tumoren und 3% auf die pT3-Tumoren. Somit entwickelten 46% der Patienten mit pT4- Tumoren, 45% der Patienten mit pT2-Tumoren, 23% der Patienten mit pT1-Tumoren und 10% der Patienten mit pT3-Tumoren ein Rezidiv (siehe Abb. 7 und Tabelle 10).

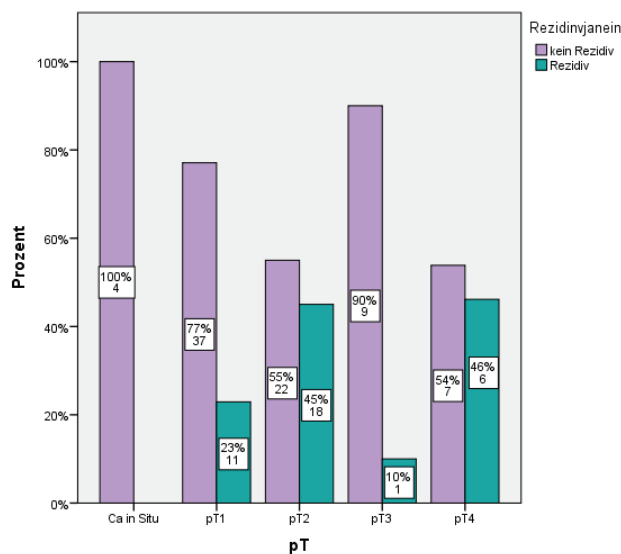


Abb.7: **Rezidivaufkommen in Abhängigkeit vom pT-Status** (prozentuale Verteilung innerhalb einer pT-Kategorie und Anzahl der Fälle)

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Rezidivarten auf die pT-Kategorien.

pT-Status	Rezidivlokalisierung				Gesamt
	Lokalrezidiv	LK- Rezidiv	Fernmetastasen	Zweitumor	
pT1	6	2	0	3	11
pT2	12	2	1	3	18
pT3	1	0	0	0	1
pT4	5	1	0	0	6
Gesamt	24	5	1	6	36

Tabelle 10: **Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der Rezidivformen in Abhängigkeit vom pT- Status** (Anzahl)

4.4.4 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Patientenalter

Mit einer absoluten Anzahl von 19 Patienten, entfallen mehr als die Hälfte der Rezidive auf die Gruppe der Patienten mit einem Alter über 65 Jahren. Innerhalb der drei Altersgruppen entwickelte jeweils ca. ein Drittel der Patienten ein Rezidiv (vgl. Abb. 8).

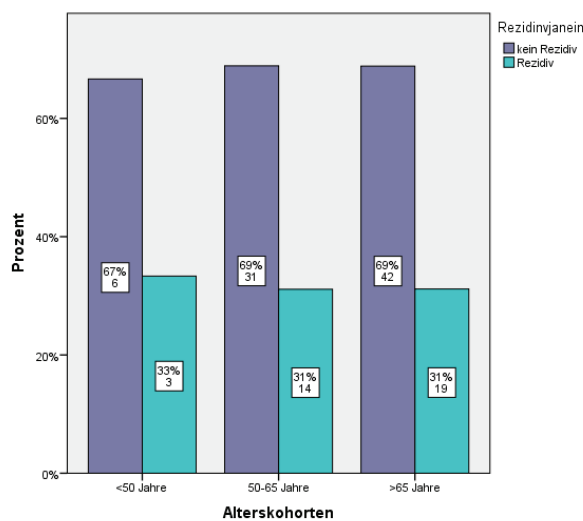


Abb.8: **Rezidivaufkommen in Abhängigkeit vom Alter**
(prozentuale Verteilung innerhalb einer Alterskohorte und Anzahl der Fälle)

4.4.5 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Ungefähr ein Drittel der Patienten mit R1-Status und ein Drittel der Patienten mit R0-Status entwickelten ein Rezidiv (vgl. Abb.9). Der Hauptteil der Lokalrezidive entstand trotz histopathologisch ermittelter R0-Resektion, wie Tabelle 11 zu entnehmen ist.

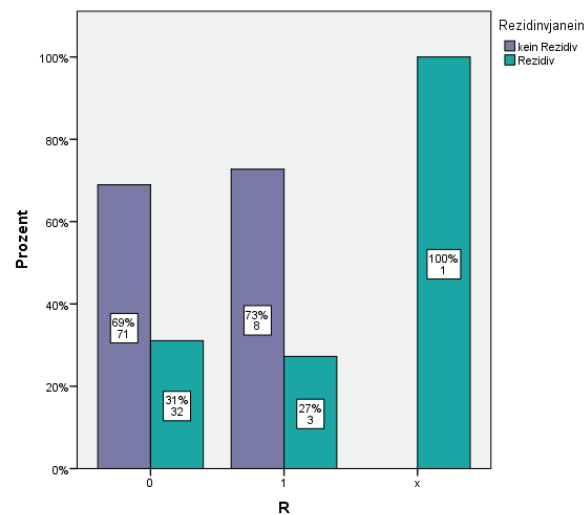


Abb.9: **Rezidivaufkommen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus**
(prozentuale Verteilung innerhalb einer R-Kategorie und Anzahl der Fälle)

R-Status	Sekundäres Malignom					Gesamt
	Lokalrezidiv	LK- Rezidiv	Fern- metastasen	Zweittumor	kein Rezidiv	
0	22	3	1	6	71	103
1	2	1	0	0	8	11
x	0	1	0	0	0	1
Gesamt	24	5	1	6	79	115

Tabelle 11: **Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der Rezidivformen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus** (Anzahl der Fälle)

4.4.6 Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Grading

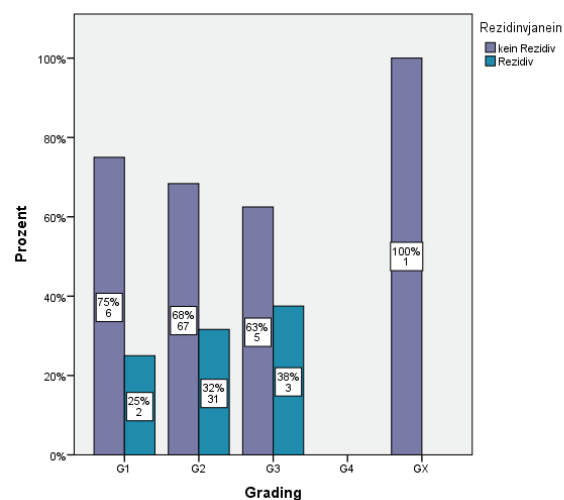


Abb.10: **Rezidivaufkommen in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad**
(prozentualer Anteil innerhalb eines Differenzierungsgrades und Anzahl der Fälle)

Abbildung 10 zeigt: je undifferenzierter der Tumor, desto höher ist der Anteil an Rezidiven innerhalb eines Differenzierungsgrades.

4.5 Lokalrezidive

4.5.1 Zeit zwischen Primärdiagnose und dem Auftreten von Lokalrezidiven

Das lokalrezidivfreie Überleben, also die Zeit zwischen operativer Entfernung des Primärtumors und dem Auftreten eines Lokalrezidivs betrug bei den 24 betroffenen Patienten im Mittel 21,83 Monate, bzw. im Median 13 Monate. Das früheste Lokalrezidiv wurde innerhalb des ersten Monats nach Operation diagnostiziert, das späteste Lokalrezidiv trat nach 66 Monaten auf (s. Tab. 12). 11 der 24 Lokalrezidive wurden innerhalb des ersten Jahres nach Tumorradikaloperation diagnostiziert, das entspricht einem Anteil von 45,8%.

Mittelwert	n	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
21,83	24	19,825	13,00	0	66

Tabelle 12: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten (Anzahl= n)

4.5.2 Lokalisation der Lokalrezidive topographisch

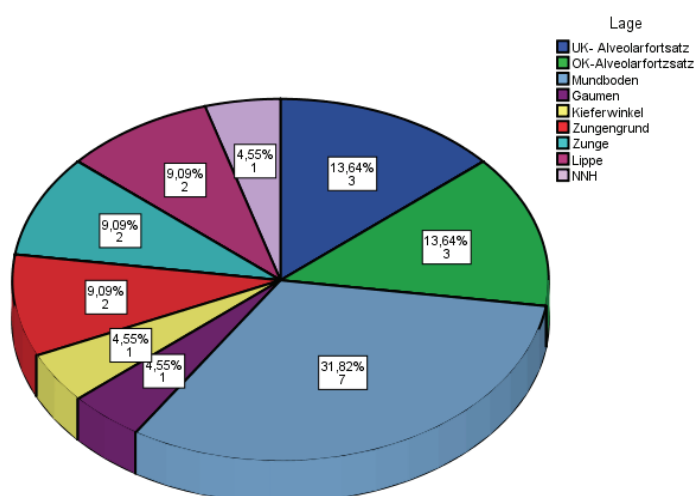


Abb.11: Lokalisation der Lokalrezidive (topographisch, prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv und Anzahl der Fälle)

Mit 31,8% traten die meisten Lokalrezidive im Bereich des Mundbodens auf, gefolgt von OK- und UK- Alveolarfortsatz (jeweils 13,64%) (s. Abb.11).

4.5.3 Lokalisation in Relation zur Lage des Primärtumors

Der Hauptteil der Lokalrezidive entstand auf der ipsilateralen Seite des Primärtumors (n=17 von 24). Vier Lokalrezidive entstanden auf der kontralateralen Seite, zwei konnten weder der Kategorie „ipsilateral“ noch „kontralateral“ zugeordnet werden, da der Primärtumor median lokalisiert war. Ein weiteres Lokalrezidiv entstand synchron sowohl auf der ipsilateralen, als auch auf der kontralateralen Seite (s. Abb. 12).

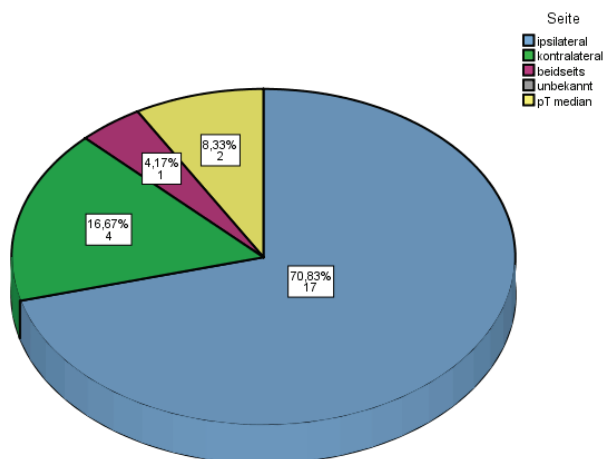


Abb.12: **Seitenverteilung der Lokalrezidive in Relation zur Lage des Primärtumors**
(prozentuale Anteile am Gesamtkollektiv und Anzahl der Fälle)

4.6 Metastasen

4.6.1 Zeit zwischen Primärdiagnose und dem Auftreten von Metastasen

Insgesamt wurde nach erfolgter Tumorradikalooperation bei sechs der 115 evaluierten Patienten eine Metastasierung festgestellt. Die Diagnose wurde im

Mittel nach 18,5 Monaten, bzw. im Median nach 20 Monaten gestellt (siehe Tabelle 13). Bei einem Fall kam es nach 23 Monaten zur Fernmetastasierung in den ipsilateral zum Primärtumor gelegenen Lungenflügel, bei den weiteren fünf Fällen kam es zur Metastasierung in die regionären Lymphknoten. Diese Lymphknotenmetastasen traten im Mittel nach 17,6 Monaten, bzw. im Median nach 18 Monaten auf, wobei die früheste Diagnose nach 9 und die späteste Diagnose nach 23 Monaten gestellt wurde (siehe Tabelle 14).

Der Patient mit der Fernmetastasierung verstarb 34 Monate nach Stellung der Primärdiagnose, bzw. 11 Monate nachdem die Fernmetastasierung diagnostiziert wurde.

Das mittlere Überleben der Patienten mit Lymphknotenmetastasen beträgt im Mittel 31,2 Monate nach gestellter Primärdiagnose (siehe Tabelle 15).

Mittelwert	n	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
18,50	6	5,468	20,00	9	23

Tabelle 13: **Krankheitsfreies Überleben der Fälle mit aufgetretener Metastasierung (Fern- und Lymphknotenmetastasierung) in Monaten** (Anzahl= n)

Mittelwert	n	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
17,60	5	5,595	18,00	9	23

Tabelle 14: **Lymphknotenrezidivfreies Überleben in Monaten** (Anzahl=n)

Mittelwert	n	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
31,200	5	12,3774	30,000	14,0	48,0

Tabelle 15: **Überleben in Monaten der Patienten mit LK-Metastasen ausgehend vom Zeitpunkt der Primärtumorentfernung** (Anzahl= n)

4.6.2 Lokalisation in Relation zur Lage des Primärtumors

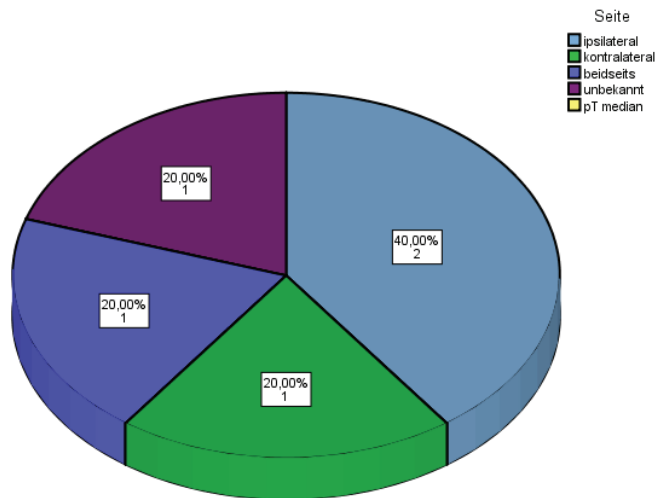


Abb. 13: Lokalisation der Lymphknotenrezidive im Vergleich zur Lage des Primärtumors
(prozentuale Anteile am Gesamtkollektiv und Anzahl der Fälle)

Die Anzahl der Lymphknotenrezidive ist mit 5 relativ gering, es ist also schwierig aufgrund der geringen Fallzahl hinsichtlich der Seitenverteilung in Relation zur Lage des Primärtumors eine deutliche Tendenz auszumachen. Zwei der fünf Metastasen traten ipsilateral zum Primärtumor auf, eins kontralateral, eins beidseits und bei dem fünften ist die Lokalisation nicht bekannt (vgl. Abb.13).

4.7. Zweitkarzinome

4.7.1. Zeit zwischen Primärdiagnose und dem Auftreten von Zweittumoren

Bei sechs der 115 Patienten wurde nach der Primärtumorthherapie ein Zweittumor diagnostiziert. Diese Diagnose wurde im Mittel nach 33,83 Monaten und im Median nach 26,5 Monaten gestellt, wobei der früheste Zweittumor nach 12 Monaten und der späteste Zweittumor 96 Monaten auftrat (siehe Tabelle 16).

Mittelwert	n	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
33,83	6	31,231	26,50	12	96

Tabelle 16: **Krankheitsfreies Überleben der Patienten mit diagnostiziertem Zweittumor in Monaten** (Anzahl=n)

Das durchschnittliche Überleben der Patienten mit beträgt 63,7 Monate, ausgehend vom Zeitpunkt der operativen Primärtumorentfernung.

Im Median überlebten die Patienten 59 Monate (siehe Tabelle 17). Zum Ende des Beobachtungszeitraumes sind drei der fünf betroffenen Patienten verstorben.

Mittelwert	n	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
63,667	6	37,0819	59,000	23,0	106,0

Tabelle 17: **Überlebend der Patienten mit diagnostiziertem Zweittumor ausgehend vom Zeitpunkt der operativen Primärtumorentfernung in Monaten** (Anzahl=n)

4.7.2 Topographische Lage der Zweittumore

Es ist bei den sechs betroffenen Fällen keine Tendenz einer bevorzugten topographischen Lage der Zweittumore auszumachen. Die genauen Lokalisationen sind Tabelle 18 zu entnehmen.

	n	%
Anal-Ca	1	16,7
Basalzellkarzinome	1	16,7
linke Lunge	1	16,7
Ösophagus	1	16,7
Zungengrund/Epiglottis	1	16,7
Zungenrand rechts	1	16,7
Gesamt	6	100,0

Tabelle 18: **Topographische Lage der Zweitkarzinome** (Anzahl=n, prozentuale Anteile am Gesamtkollektiv=%)

4.7.3 Lokalisation im Vergleich zur Lage des Primärtumors

Abbildung 14 zeigt die Seitenverteilung der Zweitumore in Relation zur Lage des Primärkarzinoms. Auch hier lassen sich aufgrund der geringen Fallzahl und der homogenen Verteilung der vorhandenen Fälle keine Rückschlüsse auf eine bevorzugte Seitenlage der Zweitkarzinome treffen.

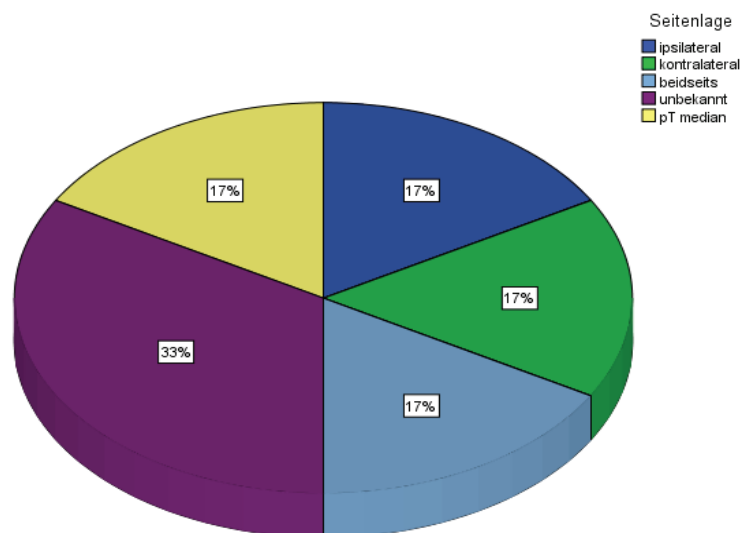


Abb. 14: **Seitenverteilung der Zweitkarzinome in Prozent** (gerundet)

4.8 Fünf-Jahres- Überlebensraten

4.8.1 Fünf- Jahres-Übererleben des Gesamtkollektivs

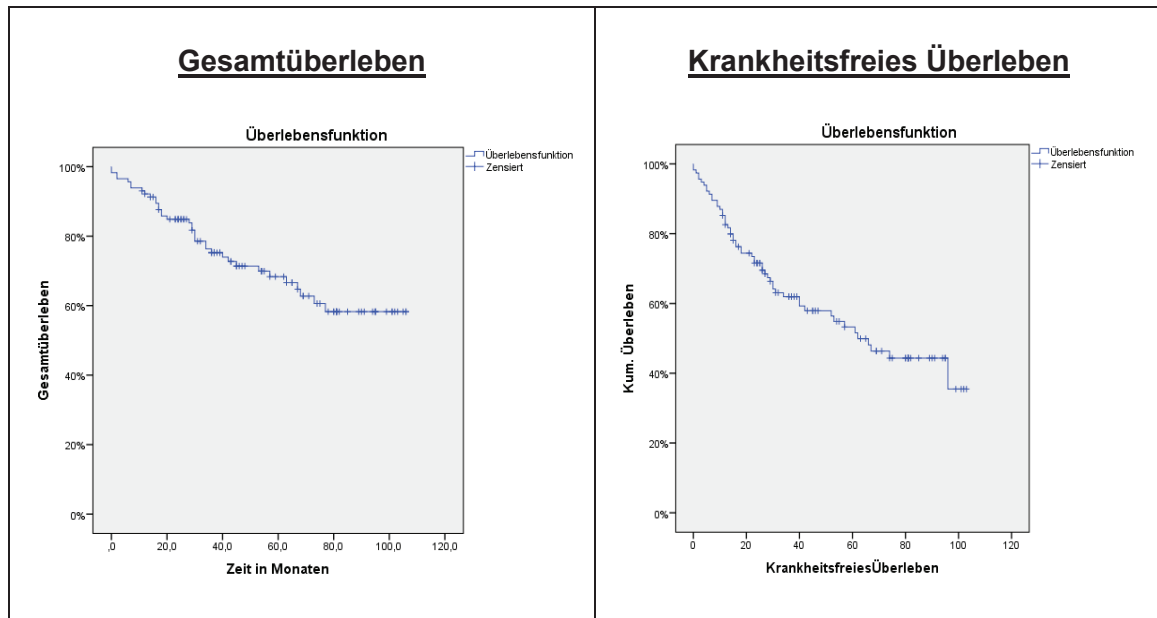


Abb.15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) (x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

Abbildung 15 zeigt, dass die Fünf-Jahres- Überlebensrate des Gesamtkollektivs, unabhängig von prognostischen Einflussfaktoren, beträgt 66%, das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben liegt bei 53%.

4.8.2 Fünf-Jahres-Überlebenskurven nach Alter und Geschlecht der Patienten

a) Patientenalter

In Abhängigkeit vom Patientenalter ist die Fünf-Jahres Überlebensrate für die Alterskohorte <50 Jahren, sowohl beim Gesamtüberleben (58%),als auch beim krankheitsfreien Überleben (40%) am geringsten im Vergleich mit den älteren Alterskohorten (vgl. Abb. 16). Eine statistische Signifikanz konnte nicht festgestellt werden ($p > 0,05$).

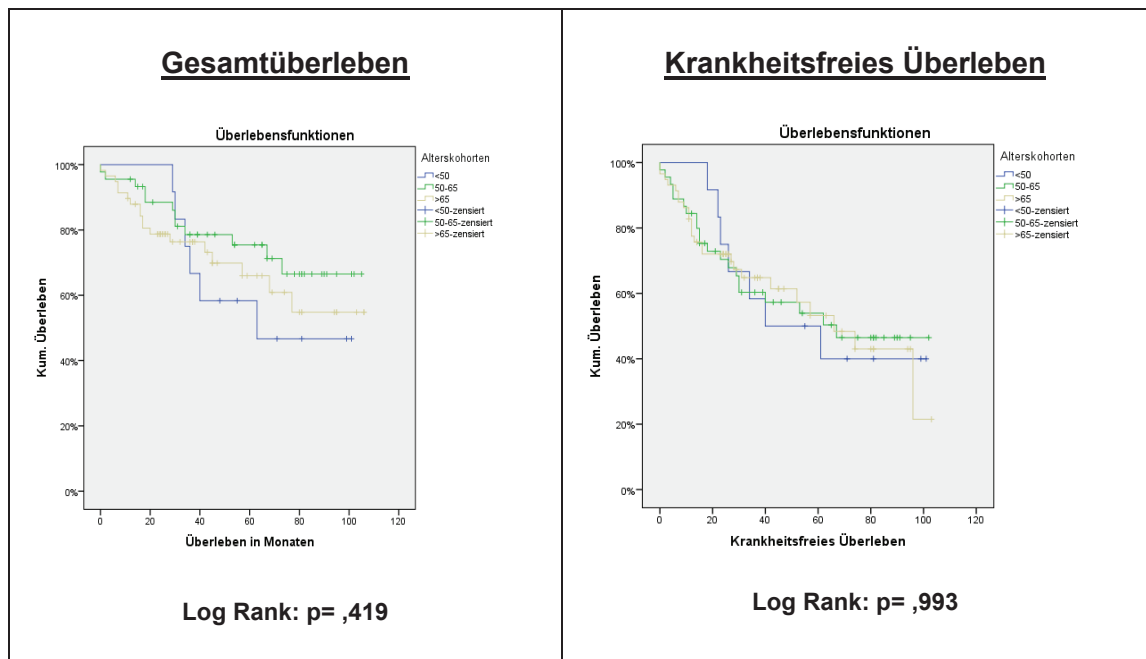


Abb.16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter (x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

b) Geschlecht

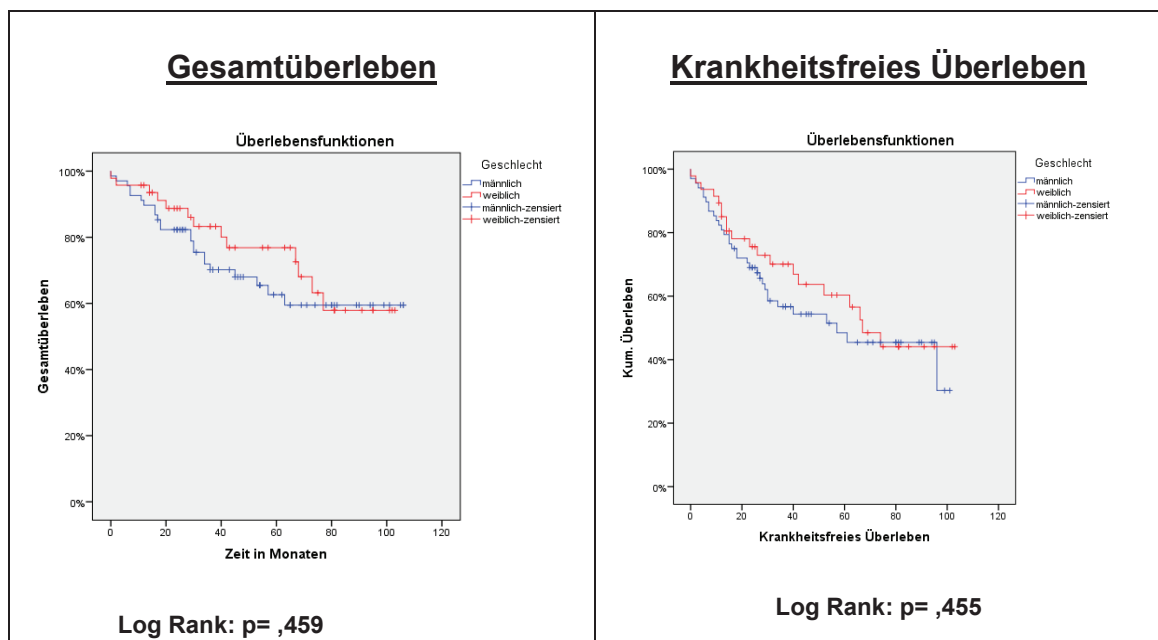


Abb.17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht (x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

Der Vergleich der Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Geschlecht in Abbildung 17 zeigt, dass OS für Frauen mit 77 % höher als die der Männer ist (63%). Auch DFS ist bei den Frauen höher (60% bei den Frauen, 48% bei den Männern).

4.8.3 Fünf-Jahres-Überlebenskurven nach Karzinomeigenschaften

4.8.4 Tumorgröße (pT-Kategorie)

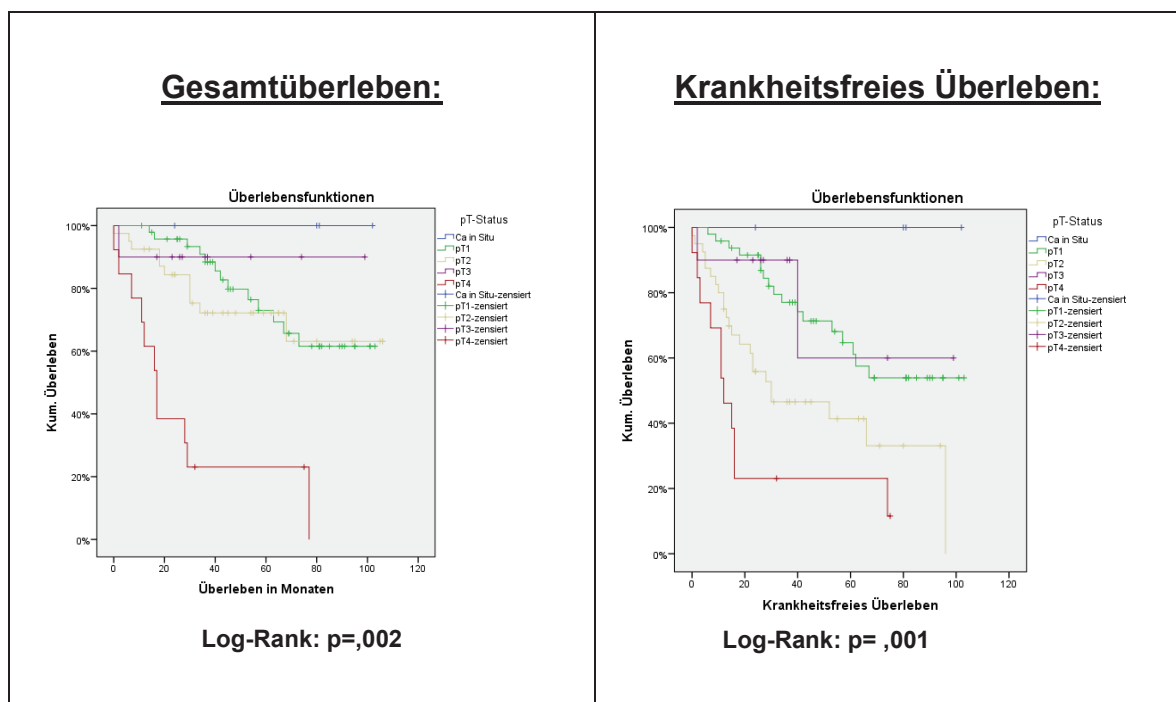


Abb.18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit vom pT-Status (x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

DFS und OS nehmen im Vergleich der pT-Kategorien mit zunehmendem Tumordurchmesser ab, wie Abbildung 18 zu entnehmen ist. Einzige Ausnahme bilden die Tumoren der Kategorie pT3, welche eine höhere Rate als die pT1 und pT2 Tumoren aufweisen, aber auch mit einer geringen Fallzahl vertreten sind. Die Ergebnisse sind von statistischer Signifikanz ($p < 0,05$). Das Krankheitsfreie Überleben der T1-Tumoren liegt, ebenso wie das der T3-Tumoren bei 60%, bei den T2-Tumoren bei 41% und bei den T4-Tumoren bei 23%. Das Gesamtüberleben der T1-Tumoren, sowie der T2-Tumoren lag bei 75%, das der T3-Tumoren bei 90% und der T4-Tumoren bei 23%.

4.8.5 Tumorstadium

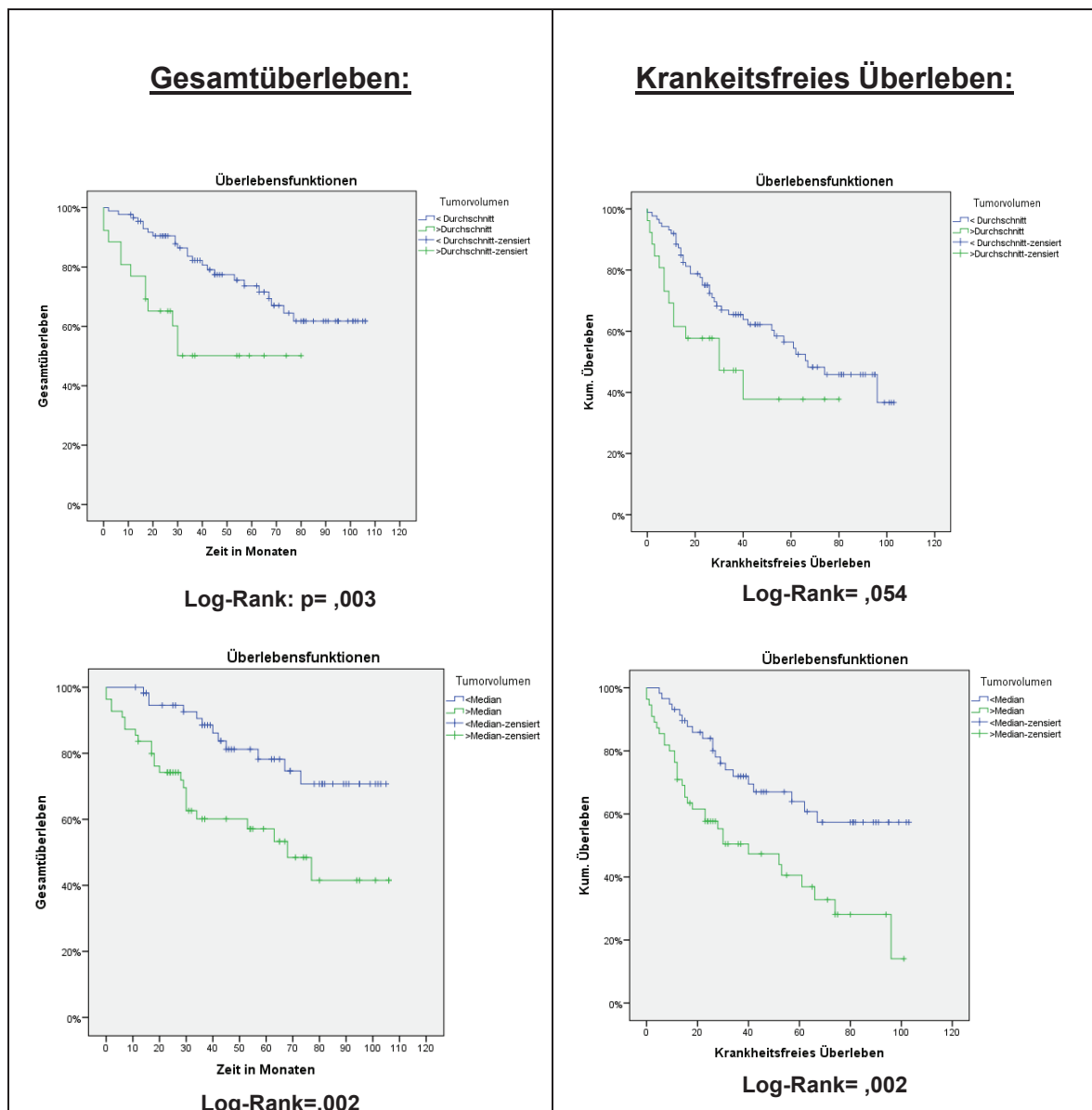


Abb.19: **Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium**
(x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

Die oberen Kurven in Abbildung 19 vergleichen die Überlebensraten in Abhängigkeit des Tumorstadiums bezogen auf das durchschnittliche Stadium, die unteren Kurven bezogen auf den Median.

Das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben für Tumoren mit einem Stadium unterhalb des Durchschnitts beträgt 57% und ist höher als bei den Tumoren mit einem Stadium größer als der Durchschnitt (39%).

Ähnliches gilt für das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben gemessen am Median. Hier liegt die Rate der Patienten mit einem Tumorzellen kleiner als der Median bei ca. 63%, während sie für Tumore mit einem Volumen größer als der Median nur bei 40% liegt.

Die Fünf- Jahres- Überlebensrate für das Gesamtüberleben ist bei einem unterdurchschnittlichen Tumorzellen mit 77% ebenfalls größer als bei einem überdurchschnittlichen Tumorzellen (50%). Gleiches gilt für die Raten gemessen am Median. Das Gesamtüberleben der Tumoren mit einem Volumen kleiner als der Median war mit 82% höher als das der Tumoren mit einem kleineren Volumen (40%).

4.8.6 Grading

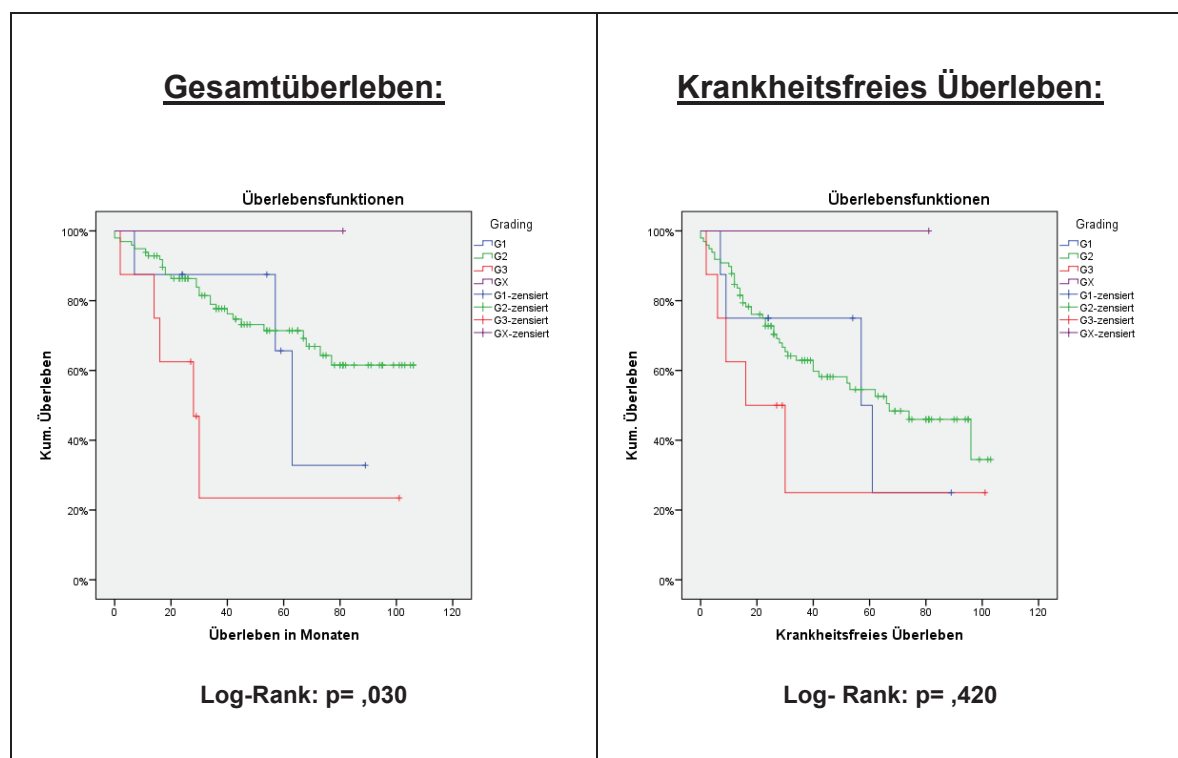


Abb.20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben liegt für die G1-Tumoren bei 89%, für die G2-Tumoren bei 75% und für die G3-Tumoren bei 34% (s. Abb. 20).

Das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben liegt für die G1-Tumoren bei 50%, für die G2-Tumoren bei 54% und für die G3-Tumoren bei 25% (s. Abb.23).

4.8.7 Tumorlokalisation

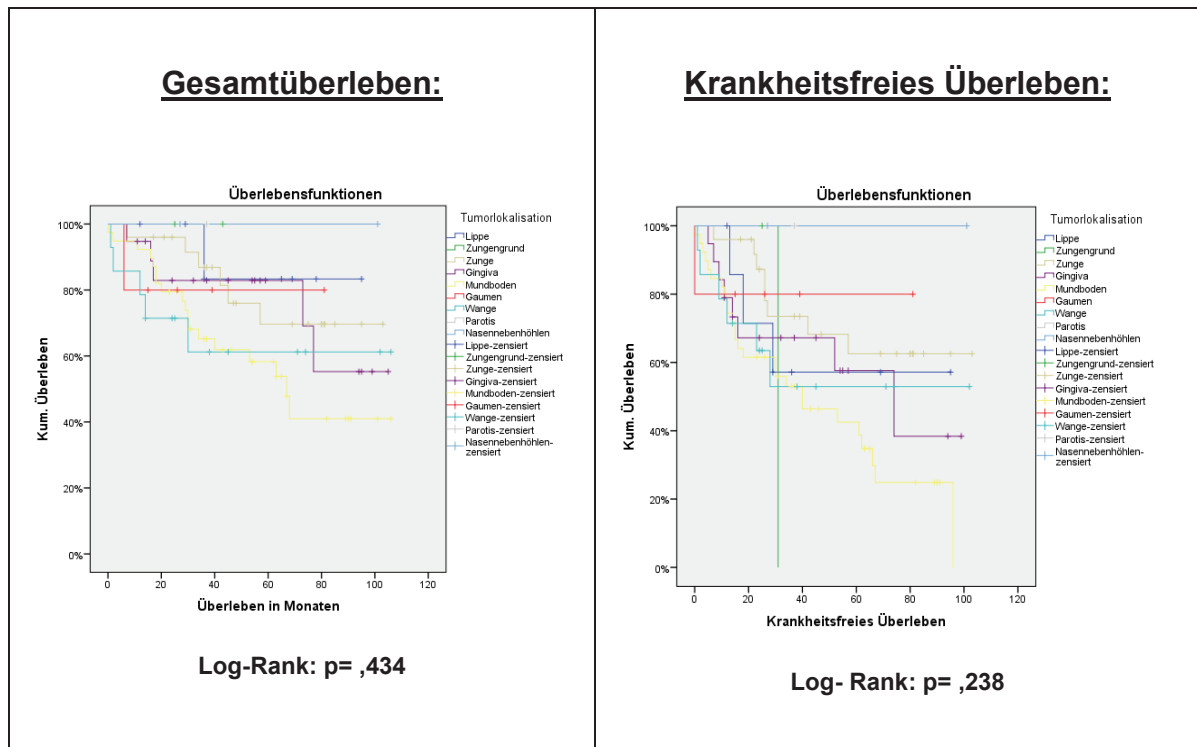


Abb.21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das Krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

Abbildung 21 zeigt, dass weder für das krankheitsfreie- noch für das Gesamtüberleben eine statistische Signifikanz in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation festgestellt werden konnte.

4.8.8 Fünf-Jahres-Überlebenskurven nach Karzinomtherapie: Therapiekonzept

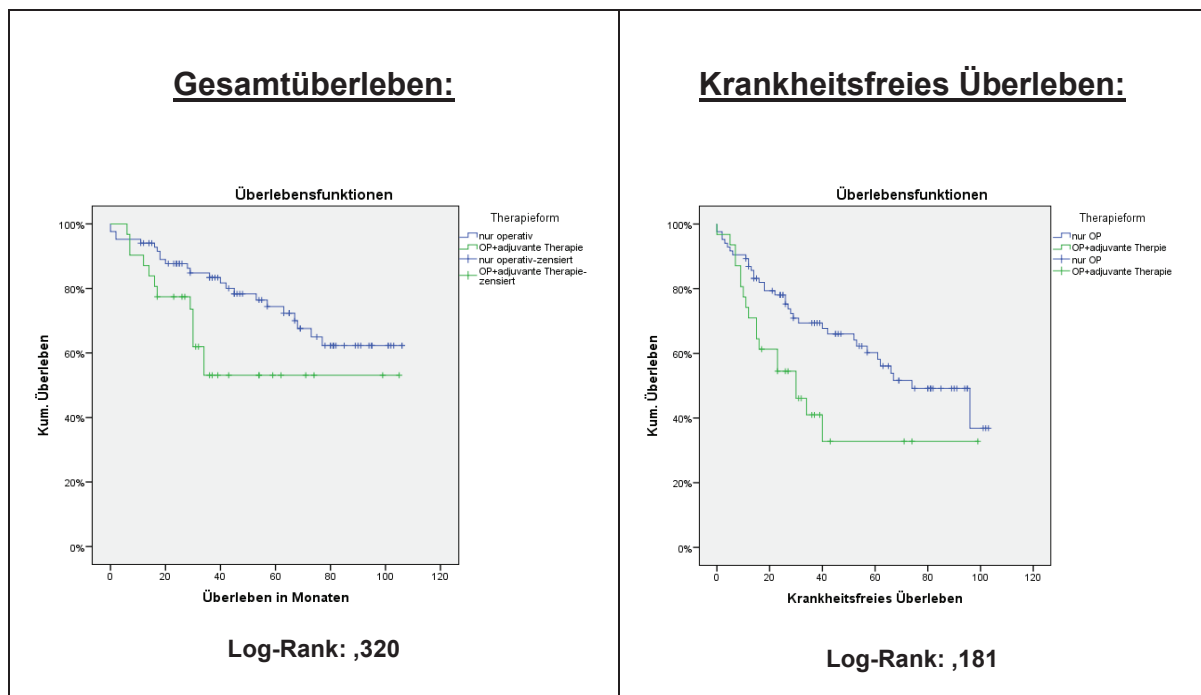


Abb.22: **Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Therapiekonzept**
(x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

In der Gruppe der ausschließlich operativ behandelten Patienten überlebten ca. 80% die ersten fünf Jahre nach erfolgter Tumorradikaloperation. Die fünf-Jahres Überlebensrate der Patienten mit adjuvant durchgeführten Maßnahmen ist mit 53% deutlich geringer.

Ebenfalls das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben ist für die ausschließlich chirurgisch behandelten Karzinome höher (ca. 60%) als für die zusätzlich adjuvant therapierten Karzinome (ca. 33%). Vergleiche hierzu Abbildung 22.

4.8.9 Resektionsstatus

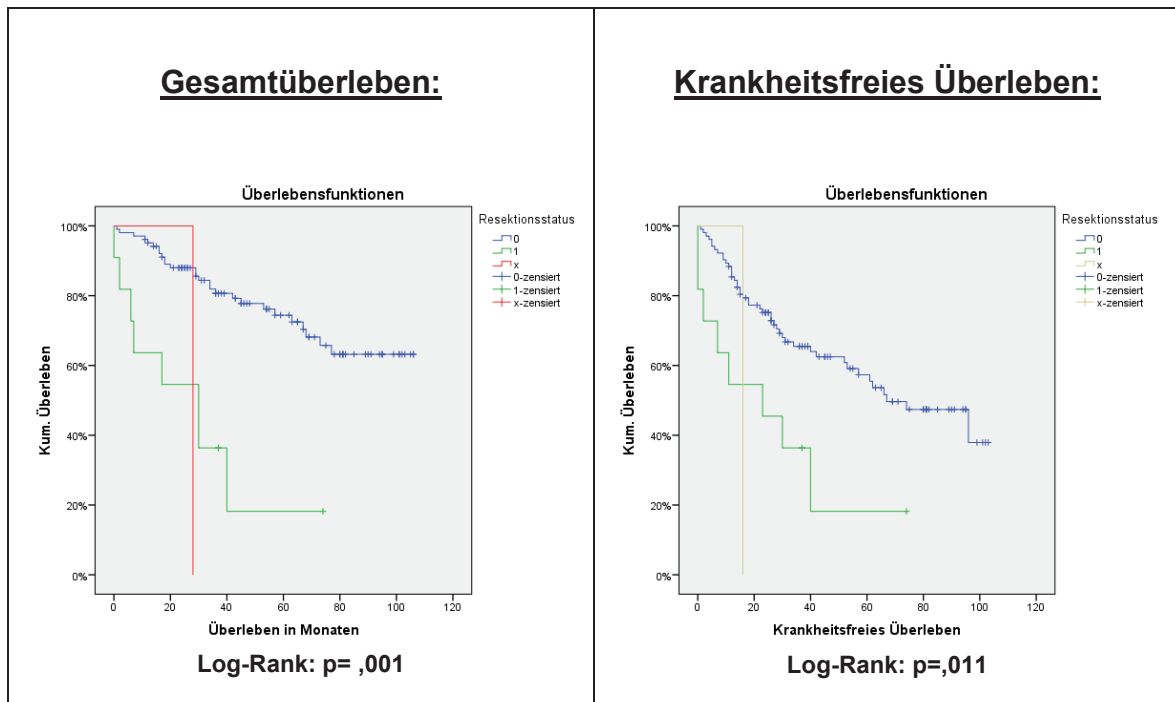


Abb.23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus
(x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

Abbildung 23 ist zu entnehmen, dass das Fünf-Jahres-Überleben der Patienten mit R0-Resektion liegt bei ca. 80%, das der Patienten mit R1-Resektion bei ca. 20%.

Des Weiteren zeigt Abbildung 23, dass die Rate für das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben der R0-Patienten beträgt ca. 60%, die der R1-Patienten ca. 19%. Beide Ergebnisse sind von statistischer Signifikanz.

4.8.10 Fünf-Jahres-Überlebenskurven nach Karzinomtherapie: Halsausräumung

In Abbildung 27 wird in den oberen Kurven jeweils die Gruppe mit einseitig oder beidseitig durchgeführter Halsausräumung verglichen. In den unteren Kurven ist der Vergleich der einzelnen Halsausräumungskonzepte dargestellt. Um die Übersichtlichkeit zu verbessern, wurden hier nur die fünf am häufigsten vorgenommenen Varianten miteinander verglichen. Diese sind in Tabelle 19 aufgelistet.

Ausräumungskonzept	n
SHA bilateral	33
SOHA bilateral	18
SOHA ipsil.,SHA kontralat.	13
nur fND ipsi	12
nur SHA ipsi	14
Insgesamt	90

Tabelle 19: **Verteilung der häufigsten Halsausräumungskonzepte**
(n= Anzahl, ipsi= ipsilateral, kontralat.=kontralateral)

Die Übrigen Varianten wurden in zu geringen Fallzahlen (<10) vorgenommen und wurden deshalb in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die beiden oberen Kurven in Abbildung 24 zeigen, dass die Fünf-Jahres-Überlebensraten sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das krankheitsfreie Überleben für die Gruppe mit beidseits durchgeführter Halsausräumung höher ist. Eine statistische Signifikanz ist in beiden Fällen nicht festzustellen ($p>0,05$).

Die beiden unteren Kurven in Abbildung 24 zeigen die Fünf-Jahres-Raten im Vergleich der fünf am häufigsten angewandten Halsausräumungskonzepte. In beiden Kurven zeigen die beidseits durchgeführte SHA und die beidseits durchgeführte SOHA die besten Fünf-Jahres-Raten. Während mit ca. 78% die SOHA die höchste Rate für das Gesamtüberleben aufweist, ist im Vergleich des krankheitsfreien Überlebens die Rate der SHA mit ca.59% am höchsten.

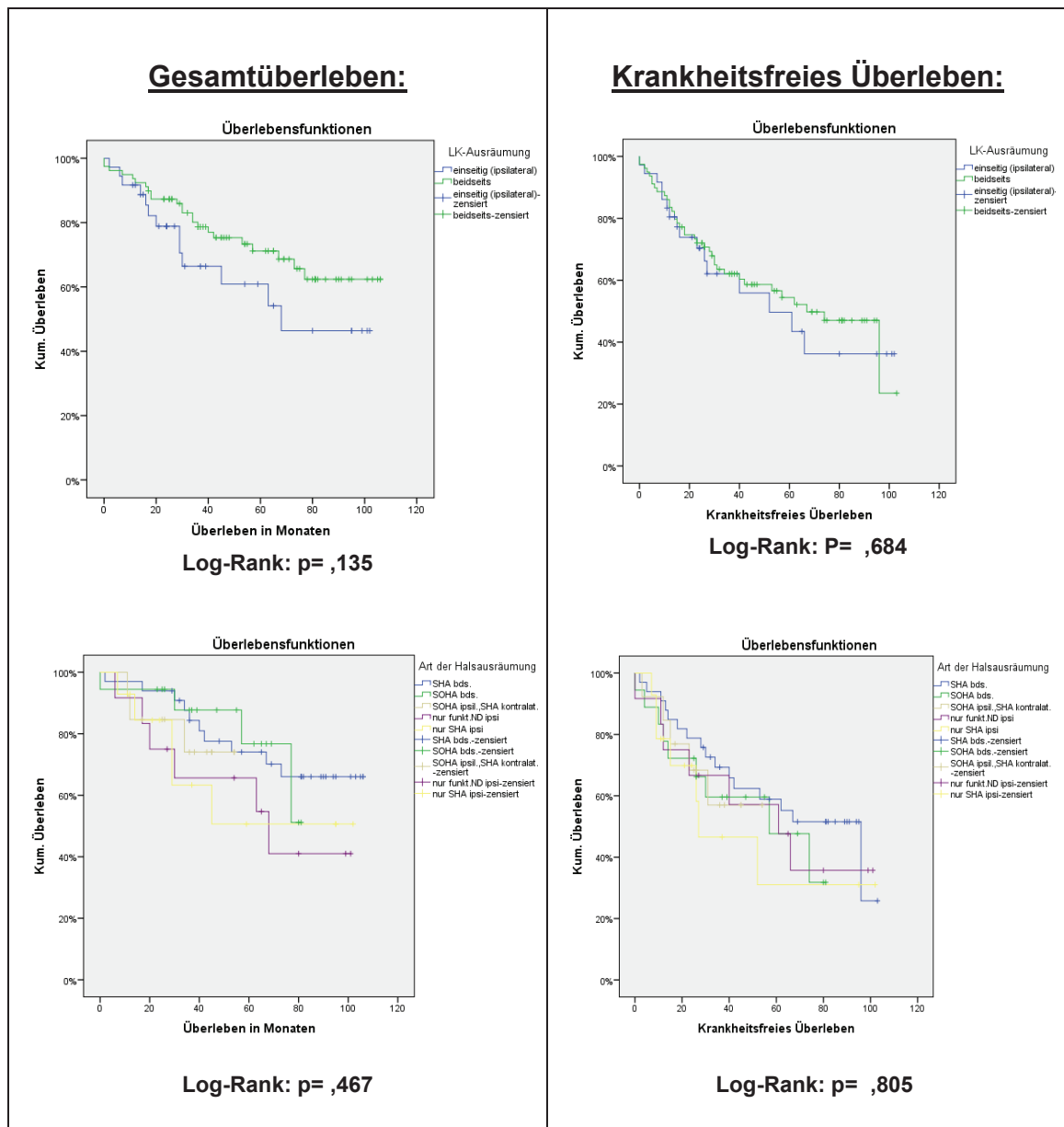


Abb.24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Halsausräumungskonzept bezogen auf das Gesamtkollektiv
(x-Achse: Zeit in Monaten, y-Achse: Prozent des Gesamtkollektivs)

5. Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist eine retrospektiven Studie zur kritischen Überprüfung des operativen Vorgehens bei primär histopathologisch metastasenfreien Kopf-Hals-Karzinomen, sowie ein Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur und den Leitlinien. Das Patientengut stammt aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf aus den Jahren 2004- 2012.

Diese Arbeit ist ein Ansatz, in Studien erarbeitete Strategien bei der Therapie von SCCHN zu prüfen und zum Teil auch neue Erkenntnisse zu gewinnen. Des Weiteren ergibt sich zur Qualitätssicherung durchgeführter Therapien die Notwendigkeit, den Therapieerfolg in gewissen Abständen durch eine differenzierte retrospektive Analyse zu überprüfen[55], was ebenfalls eine Indikation zur vorliegenden Arbeit darstellt. Bislang gibt es für die chirurgische Therapie des N0- Halses kein einheitliches Therapiekonzept [34]. Abwartende Strategien stehen vielfältigen invasiven Methoden der Halsausträumung, möglicherweise unterstützt von adjuvanten Therapien gegenüber. Kernpunkt der Diskussionen ist dabei das Risiko einer okkulten Metastasierung, für deren Identifizierung gegenwärtig keine prognostischen Marker oder andere Faktoren etabliert sind [26]. Neben der Gefahr einer Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten, erweist sich darüber hinaus das Auftreten von Zweitkarzinomen oder Lokalrezidiven als prognostisch ungünstig. In diesem Zusammenhang soll in der vorliegenden Arbeit zudem untersucht werden, welche prognostische Marker des Primärtumors zur Erstellung eines Risiko-Profiles hinzugezogen werden könnten.

5.1 Überlebensraten und Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

Um die Ergebnisqualität sinnvoll zu überprüfen, eignen sich die Analyse von Fünf-Jahres-Überlebensraten und der Vergleich dieser mit der Literatur. Das Kopf-Hals-Karzinom gehört zu den Malignomen mit niedriger Fünf-Jahres-Überlebensrate. Sie wird in der Literatur mit ungefähr 50% angegeben [15, 16]. Im DÖSAK Tumorregister wird sie unter Einbeziehung aller prognostischer Faktoren

für Mundhöhlenkarzinome mit 52,4% angegeben [57]. Speziell für N0 Karzinome findet man in der Literatur Werte von ca. 70% für Oropharynx- und 65% für Hypopharynxkarzinome [1]. Diese Werte haben sich in den letzten 20-30 Jahren trotz verbesserter chirurgischer Techniken, der Einführung neuer Bestrahlungsverfahren und des Einsatzes adjuvanter Chemotherapeutika nicht wesentlich verändert [1, 17]. Im untersuchten Patientengut lag die Fünf- Jahres-Überlebensrate bei 66%, sie entspricht also den in der Literatur beschriebenen Angaben für N0-Karzinome.

Im Folgenden werden Faktoren diskutiert, welche potenziellen prognostischen Einfluss auf die Überlebensraten, sowohl das Gesamtüberleben, als auch das krankheitsfreie Überleben betreffend, haben könnten. Dies sind Alter und Geschlecht der Patienten, Therapiekonzepte, sowie die den Primärtumor beschreibende Parameter.

5.2 Alter und Geschlecht

In dem Untersuchungszeitraum vom 1.Januar 2004 bis zum 31.Dezember 2012 wurden 115 Patienten mit N0- Karzinomen des Kopf- Hals- Bereiches in der Klinik für Mund-,Kiefer und Gesichtschirurgie an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt.

Das Gesamtkollektiv verteilt sich auf 68 Männer und 47 Frauen, was einem Verhältnis von 1,4:1 entspricht. In der Literatur sind davon abweichende Werte zu finden: so registrierte das *Robert Koch-Institut* (RKI) im Jahr 2010 9340 Neuerkrankungen bei den Männern und 3490 Neuerkrankungen bei den Frauen, was einem Geschlechterverhältnis von 2,7:1 entspricht [58]. Diese Werte beziehen sich auf SCCHNs mit und ohne Lymphknotenbefall (N0 und N+). Vergleicht man das untersuchte Patientenkollektiv mit dem aus Studien, für welche ebenfalls ausschließlich N0- Patienten evaluiert wurden, ist die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Untersuchung allerdings immer noch ungewöhnlich. *Schrader* untersuchte ein Patientengut von 331 Patienten, bei welchen das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 2,9:1 liegt [46], in einer anderen Untersuchung liegt das Verhältnis bei 3,1:1 [59]. Es ist im Allgemeinen in den letzten Jahren ein Trend zur

Angleichung der Neuerkrankungsraten zwischen Männern und Frauen zu erkennen [60], was eine mögliche Erklärung für die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Arbeit sein könnte. Dies liegt an einer Zunahme der Erkrankungsrate bei den Frauen, welche assoziiert ist mit einem gesteigerten Konsum an Alkohol und Tabak durch die weibliche Bevölkerung [2]. Trotzdem ist die Fünf-Jahres-Überlebensrate sowohl für das Gesamtüberleben, als auch für das krankheitsfreie Überleben bei den Frauen tendenziell höher. Allerdings konnte im Vergleich der Geschlechter keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Die Untersuchung des Alters bei Diagnosestellung des Patientenkollektivs ergab einen Mittelwert von 65,8 Jahren. Die männlichen Patienten erkrankten im Mittel mit 63,7 Jahren und somit früher als die Frauen, welche bei Primärdiagnose im Mittel 68,7 Jahre alt waren. Der Altersgipfel liegt geschlechtsübergreifend im Bereich von 61-70 Jahren. Dies ähnelt den Angaben in epidemiologischen Krebsregistern. Laut RKI lag im Jahr 2010 das mittlere Erkrankungsalter der Männer bei 61 und das der Frauen bei 65 Jahren [58]. Der im Münchener Krebsregister verzeichnete Altersmittelwert bei Diagnosestellung beträgt 58 Jahre bei den Männern und 62 Jahre bei den Frauen [1]. Das Plattenepithelkarzinom der Kopf- Hals- Region ist somit eine Erkrankung der älteren Bevölkerung, 90% der Patienten sind bei Diagnosestellung über 45 Jahre alt [2]. Dennoch ist eine Zunahme des Auftretens von Kopf-Hals-Karzinomen auch in der jüngeren Bevölkerung zu beobachten. So beschrieben *Shiboski et al.* eine Zunahme der Kopf-Hals-Karzinome in den Jahren 1973-1996 bei der jüngeren weißen Bevölkerung (unter 35 Jahren) in den USA- sowohl bei den Frauen, als auch bei den Männern[61]. Dies wird mit einem früheren und vermehrten Konsum der allgemein bekannten Risikofaktoren, sowie einer zunehmenden Ausbreitung des HP-16-Virus in der jüngeren Bevölkerung begründet [62]. Es zeigte sich, dass jüngere Patienten mit einem Kopf-Hals-Karzinom signifikant häufiger mit HPV-16 infiziert waren, als ältere Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen[63]. In unserer Untersuchung sind zehn der 115 Patienten unter 50 Jahre alt, der jüngste Patient war bei Diagnosestellung gerade einmal 31 Jahre alt. Zwar konnte im direkten Vergleich der drei Alterskohorten (<50Jahre, 51-65 Jahre, >65 Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Fünf-Jahres- Überlebensraten (Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben) festgestellt werden, es zeigte

sich jedoch, dass die Raten für die jüngste Alterskohorte vor allem beim Gesamtüberleben deutlich niedriger war, als die der Älteren. Dies lässt auf einen aggressiveren Krankheitsverlauf bei jüngeren Patienten schließen, was das Alter als prognostisch relevanten Faktor interessant macht.

5.3 Diskussion der Therapiekonzepte

Die tragende Therapiesäule bei der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Mundschleimhaut ist die operative Entfernung des Primärtumors und die chirurgische Entfernung abführender Lymphstationen[38]. Letztere wird bei einem klinisch metastasenfrem Hals damit begründet, dass bei ca. 25% der Patienten okkulte Metastasen vorliegen.

Bei den für die vorliegende Arbeit ausgewählten Fällen handelt es sich um Patienten mit einem Primärtumor, welcher primär operativ behandelt wurde. Die Ausräumung der Halslymphknoten wurde in allen Fällen im Rahmen der Tumorsektion durchgeführt. 73% der Patienten wurden ausschließlich chirurgisch therapiert. 27% der Patienten erhielten postoperativ zusätzliche adjuvante Maßnahmen. Dies war indiziert, wenn eine Resektion in sano oder mit ausreichendem Sicherheitsabstand nicht erzielt werden konnte (weil eine Nachexzision vom Patienten abgelehnt wurde oder nicht erfolgversprechend durchzuführen war). Ebenso stellten ein großer Tumordurchmesser (>4cm) oder undifferenziertes Tumorgewebe eine Indikation zur postoperativen Behandlung dar.

5.3.1 Alleinige chirurgische Therapie versus chirurgische Therapie in Kombination mit adjuvanten Therapiemaßnahmen

Insgesamt wurden 84 der 115 Patienten ausschließlich chirurgisch therapiert. Davon entwickelten 25 Patienten ein Rezidiv, 64% davon waren Lokalrezidive, 24% Zweittumoren und 12% Lymphknotenrezidive. Das krankheitsfreie Überleben in dieser Gruppe beträgt insgesamt nach fünf Jahren 60%. Das fünf-Jahres-Gesamtüberleben dieser Gruppe lag bei 80%. 27% (n=31) der Patienten erhielten

zusätzlich zu der Tumorradikaloperation mit Ausräumung der Halslymphknoten eine adjuvante Therapie.

Die aktuelle S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom empfiehlt eine postoperative Radio- oder Radio-Chemo-Therapie bei fortgeschrittener T-Kategorie (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall [49]. Somit gilt eine adjuvante Therapie bei Patienten mit blandem Lymphknotenbefund nur im Falle einer *non-in-sano*-Exzision oder knappen R0-Situation, sowie einem fortgeschrittenen pT-Stadium als indiziert. Kann zum Beispiel in Einzelfällen eine sichere R0-Resektion, aufgrund einer im Hinblick auf die Lebensqualität nicht zumutbaren postoperativen Morbidität nicht erreicht werden, indiziert dies auch in frühen Tumorstadien adjuvante Therapiemaßnahmen. *Iype et al.* führen zudem eine geringe Tumordifferenzierung bei N0-Karzinomen als Indikation auf [64].

In dem untersuchten Kollektiv wurde als adjuvante Maßnahme in den meisten Fällen eine Radiatio durchgeführt (21 Fälle, 68% des Gesamtkollektivs). Bei den übrigen 32% (n=10) wurde als adjuvante Maßnahme eine Radiochemotherapie angewandt, wobei in zwei Fällen noch zusätzlich eine Immuntherapie vorgenommen wurde. Insgesamt entwickelten von den 31 adjuvant behandelten Patienten 35% ein Rezidiv. Das krankheitsfreie Überleben lag nach fünf Jahren bei 33%. Von den Rezidiven entfallen 72% (n=8) auf die Lokalrezidive, 18% (n=2) auf die Lymphknotenrezidive, und 10% auf die Fernmetastasen (n=1). Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren liegt bei 53%, es verstarben insgesamt 13 Patienten, davon sieben aufgrund einer tumorassoziierten Todesursache. Allerdings ist keiner der Todesfälle auf die Therapie (Nebenwirkungen etc.) zurückzuführen.

Das *Outcome* für die Patienten ist für die zusätzlich adjuvant behandelten Patienten also schlechter als das der rein operativ behandelten Patienten. Die Verteilung der einzelnen Fälle auf die Tumorstadien (als prognostische Einflussgröße) dieser Gruppe unterscheidet sich nicht wesentlich von der rein operativ behandelten Gruppe. Sieben von elf *non-in-sano*- Resektionen wurden gemäß Leitlinie adjuvant (Radiatio) nachbehandelt. In einer Studie zur Rolle der selektiven *Neck dissection* (SND) bei N0-Kopf-Hals- Karzinomen von *Iype et al.*

wurden Patienten mit 50 Gy nachbestrahlt. Davon entwickelten 24 Patienten ein Rezidiv, während die Patienten ohne postoperative Bestrahlung in nur 9,2% der Fälle Rezidive entwickelten [64]. Diese Ergebnisse decken sich also mit den Ergebnissen unserer Untersuchung. Weiterhin fand die Forschungsgruppe um *lype* heraus, dass von den 58 postoperativ bestrahlten N+ (N1 oder N2) Patienten 10,7% an einem Rezidiv erkrankten, während die Rate für die nicht- bestrahlten N+ -Patienten bei 33,3% lag. Dieser signifikante Unterschied betont die Bedeutung einer postoperativen Radiatio bei einem pN+ -Status. In unserer Untersuchung sind die Werte des (krankheitsfreien) Fünf- Jahres- Überlebens für die Gruppe der ausschließlich operativ behandelten Patienten besser als für die Patienten, welche zusätzlich adjuvant behandelt wurden. Allerdings ergibt eine Analyse der Kaplan-Meier-Überlebenskurve der beiden Gruppen im Log-Rank-Verfahren keinen signifikanten Unterschied. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Untersuchung von N0- Fällen von *Schrader et al.* aus dem Jahr 2008: auch sie konnten keinen signifikanten Einfluss einer adjuvanten Radio-, bzw. Radio-Chemo-Therapie auf die Entwicklung sekundärer Metastasen nach supraomohyoidaler Ausräumung feststellen [46]. Auch *DeSanto* beschäftigte sich in einer Studie mit der Behandlung von Patienten mit primär histopathologisch unauffälligen zervikalen Lymphknoten. Er teilte die Patienten in drei Gruppen ein: Gruppe eins erhielt keine Bestrahlung, Gruppe zwei erhielt eine postoperative Bestrahlung und die Patienten aus der dritten Gruppe wurden prä- und postoperativ bestrahlt. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens sekundärer lokoregionärer Lymphknoten-metastasen lag für Gruppe eins bei 7%, für Gruppe zwei und drei bei 16% [65]. *Kolli et al.* veröffentlichten im Jahr 2000 ebenfalls Ergebnisse, wonach die adjuvante Radiatio zwar einen positiven Effekt auf N+ -Situationen hat, aber keinen eindeutigen Vorteil bei Patienten mit N0-Lymphknotenbefund darstellt [66]. Somit scheint eine adjuvante Therapie in Kombination mit einer Tumorradikaloperation die Prognose des Krankheitsverlaufes bei N0-Karzinomen im Vergleich zur alleinigen operativen Therapie nicht zu verbessern.

5.3.2 Diskussion der Konzepte der Halslymphknotenausräumung

Obwohl die für die vorliegende Arbeit ausgewählten Patienten klinisch metastasenfreie Lymphknoten aufwiesen, wurde eine Ausräumung der Halslymphknoten vorgenommen. Dies gilt als sinnvoll, da trotz klinisch blandem Lymphknotenbefund im Rahmen der pathologischen Untersuchungen in einigen Fällen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten. Die Rate für diese sogenannten okkulten Metastasen wird in verschiedenen retrospektiven Studien mit 15%-26% angegeben [67-69]. Nahezu immer sind dabei die Level I-III, nur sehr selten das Level V betroffen [49].

Obwohl eine Ausräumung der Halslymphknoten auch beim N0- Hals von vielen Autoren somit als gerechtfertigt angesehen wird, spricht man bei der Therapie des klinisch unauffälligen Halses von einer umstrittenen Grauzone [70], da es bisher kein einheitliches Therapiekonzept gibt [34].

Es stellt sich bei der operativen Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle die Frage nach der Ausdehnung der Halslymphknotenausräumung, deren Indikation und Ausmaß besonders im Zusammenhang mit Tumoren im Anfangsstadium diskutiert wird [46]. Grundsätzlich gilt die selektive Halslymphknotenausräumung als Standardtherapie bei der Behandlung von Patienten mit klinisch metastasenfreiem Hals [43, 71], während die radikale, bzw. die modifiziert radikale *Neck dissection* hauptsächlich bei einem N+ -Hals angewandt wird [72].

Ein Hindernis auf dem Weg zu einem einheitlichen Therapiekonzept stellt die nicht einheitliche Terminologie des operativen Eingriffes der *Neck dissection* dar, welche bei den einzelnen Operateuren und Schulen auch in der Ausführung variiert. Diese große Variabilität der Terminologie ist eine der wesentlichen Ursachen für die nicht mögliche Vergleichbarkeit von Angaben zur lymphogenen Metastasierungsrichtung und -frequenz, sowie zu Behandlungsergebnissen [19]. Im Rahmen einer international gültigen Klassifizierung der Lymphknotenausräumungen am Hals wurde von der *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck surgery* (AAO-HNS) eine Einteilung des Halses in sechs Etagen (Level) vorgenommen- diese Klassifikation wird auch nach ihrem

Entwickler als Robbin-Klassifikation bezeichnet [44, 45]. Sie wurde im Jahr 2002 in einer überarbeiteten Version veröffentlicht.

An der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie an der Universitätsklinik Düsseldorf gelten die in Deutschland gebräuchlichen Begriffe der supraomohyoidalen (SOHA) und suprahyoidalen (SHA) Ausräumung als Varianten der SND und die Begriffe der radikalen, modifiziert radikalen und funktionellen Neck-dissection. Die SOHA umfasst eine Ausräumung der Level I-III, SHA eine Ausräumung der Level I-II.

Die bei dem untersuchten Patientengut am häufigsten durchgeführten Eingriffe, sind den selektiven Lymphadenektomien zuzuordnen. Es wurde in 29% der Fälle eine beidseitige SHA und in 16% der Fälle eine beidseitige SOHA durchgeführt. In 12% der Fälle wurde ipsilateral eine funktionelle *Neck dissection* mit einer SHA auf der kontralateralen Seite kombiniert und in 11% der Fälle eine ipsilaterale SOHA in Kombination mit einer kontralateralen SHA durchgeführt. Weitere Kombinationen der eben genannten Varianten der selektiven Halsausräumungen wurden nur in einzelnen Fällen angewandt und konnten somit aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht zuverlässig ausgewertet werden. Zwei der Patienten erhielten eine radikale *Neck dissection (rND)* ipsilateral, da präoperativ von einem Lymphknotenbefall ausgegangen wurde. Bei den Patienten in unserer Studie wurde eine ein- oder beidseitige Lymphknotenausräumung vorgenommen, wobei die Mehrheit (73,8%) einer beidseitigen Ausräumung unterzogen wurde, was mit der Lokalisation der Tumoren zu begründen ist. So waren 57% der Tumoren im Bereich des Mundbodens oder Zunge lokalisiert, was aufgrund kreuzender Lymphbahnen eine beidseitige Ausräumung indiziert. Eine weitere Indikation hierfür stellen nah an der Mittellinie gelegene Tumoren dar.

Das Fünf- Jahres- Überleben beträgt für die Gruppe mit einseitig ipsilateral vorgenommener Lymphknotenausräumung 62%, während die Rate der Gruppe mit beidseitig vorgenommener Halsausräumung bei 73% liegt. Allerdings ist zwischen den Gruppen im Log-Rank- Testverfahren keine statistische Signifikanz auszumachen ($p=0,135$). Ähnliches gilt für das krankheitsfreie Überleben: hier beträgt die Fünf- Jahres- Rate für die Gruppe mit einseitig durchgeführter Lymphknotenausräumung 50%, für die andere Gruppe 58%, allerdings kann auch

hier keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p=0,648$). Eine Studie von *Young Chang Lim, et al.* aus dem Jahr 2006 kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurden 54 Patienten mit Zungenkarzinomen, welche in frühen Stadien (I und II) diagnostiziert wurden, im Hinblick auf die Effektivität der kontralateralen elektiven Lymphknotenausräumung untersucht. Dazu wurden 29 Patienten einer elektiven Lymphknotenausräumung unterzogen, 25 wurden abwartend beobachtet. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Fünf-Jahres-Rate für das krankheitsfreie Überleben der Beobachtungsgruppe, welche ausschließlich einer ipsilateralen Ausräumung unterzogen wurde, 82% betrug, während die Rate der Kontrollgruppe sogar nur bei 68% lag. Allerdings ist auch hier keine statistische Signifikanz zu ermitteln. Die Forschungsgruppe kam zu dem Schluss, dass eine abwartende Haltung in Bezug auf die Behandlung des kontralateralen Halses für den Patienten keinen Nachteil bedeutet [73]. Allerdings bezieht sich diese Studie nur auf Zungenkarzinome in frühen Stadien, ist also nur in der Tendenz auf unsere Arbeit zu übertragen.

In der Literatur gilt die SND der Level I-III als heutiger Goldstandard im Management des N0- Halses [38]. Dies bestätigt auch eine Studie von *Iype et al.* aus dem Jahr 2008, welche ergab, dass bei 26,5% ($n=58$) der 219 untersuchten N0- Karzinome okkulte Lymphknotenmetastasen auftraten. Dabei beobachteten sie eine Häufung der Metastasierung in den Regionen I und II: 27,5% der 58 N+-Fälle zeigten Metastasen in Level I, 20,6% in Level II, 17,2% in Level I und II, aber auch eine Metastasierung in das Level III wurde festgestellt. So fanden sich in 17,2% der Fälle Metastasen in den Levels II und III, in 8,6% waren die Levels I-III betroffen. Isolierte Metastasen in Level III wurden nur selten, in 4,6% der Fälle, beobachtet. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass eine SOHA(Level I-III) eine effektive Therapie bei klinisch negativem Lymphknotenstatus ist [64]. In diversen retrospektiven Studien der 1990er Jahre [74-77] wird das Auftreten okkulter Metastasen in 30% der Zungenkarzinome und 20% der Mundbodenkarzinome angegeben. Die Kenntnisse über die Metastasierungsmuster oraler Plattenepithelkarzinome mit dem bevorzugten Befall der Level I-III [74] bilden die Grundlage für die supraomohyoidale Ausräumung.

Jedoch bleibt die Anwendung der SND in therapeutischer Absicht unklar. Es wird diskutiert, ob aus onkologischer Sicht sogar elektiv eine *funktionelle Neck*

dissection (fND) am N0-Hals durchgeführt werden sollte [46]. In der Literatur werden für die elektive *modifizierte radikale Neck dissection (mrND)* Raten von sekundärer Metastasierung zwischen 0 und 5,5% angegeben [78-81]. *Schrader et al.* verglichen in ihrer Untersuchung die o.g. Raten mit der von ihnen ermittelten Metastasierungsrate von 4,9% nach supraomohyoidaler Lymphknotenausräumung bei 331 N0- Patienten und kamen zu dem Schluss, dass ihre Rezidivrate in Folge einer SOHA mit denen zur mrND aus der Literatur vergleichbar sind. Somit sprechen sie sich für die weniger invasive Variante aus [46]. *Park et al.* kommen in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 [82] zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie verglichen die therapeutischen Ergebnisse der SOHA und SHA mit denen der *modifiziert radikalen Neck Dissection* im Rahmen einer Kohortenstudie an 44 Patienten mit okkulten Lymphknotenmetastasen. In 29 Fällen wurde eine SND (Level I-III) vorgenommen, in den anderen 15 Fällen wurden positive Lymphknoten im Operationsgebiet gefunden und deswegen eine mrND vorgenommen. Ihre Untersuchung ergab keinen signifikanten Unterschied bei der lokoregionalen Kontrollrate, dem Gesamtüberleben und dem krankheitsfreien Überleben. Sie kamen zu dem Schluss, dass für die Behandlung okkulter Lymphknotenmetastasen im Kopf-Hals-Bereich eine selektive Ausräumung (Level I-III) ausreicht [82].

Dies kann durch unsere Ergebnisse bestätigt werden. Nur 5 von 115 Patienten entwickelten eine sekundäre Lymphknotenmetastase. Somit konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass bei der Therapie der frühen Tumorstadien die Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten weitestgehend beherrscht wird. Die Lymphknotenausräumung im Sinne einer selektiven SOHA oder SHA ist eine prognostisch sichere Vorgehensweise bei der operativen Tumorthherapie, da die Anzahl der Halsrezidive als sehr gering einzuschätzen ist, ebenso wie die Anzahl der Fälle, welche in Folge von Halsmetastasen verstarben.

Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass auch selektive Lymphadenektomien, wenn auch in geringerem Maße als die radikalen Varianten, mit einer gewissen Entnahmemorbidität und potenziellen postoperativen Funktionseinschränkungen für den Patienten verbunden sind. Deshalb gibt es Meinungen, welche bei einem T1- Tumor eher zu einer verantwortungsvollen, abwartenden Behandlungsstrategie raten [83]. Argumentiert wird in diesem Zusammenhang auch im

Umkehrschluss zu den Zahlen zur Häufigkeit okkulten Metastasen, dass 70-80% der routinemäßig elektiv operierten Patienten ein geringes Risiko einer okkulten Metastasierung aufweisen [84]. Hinzu kommt die Argumentation, dass ein intaktes Lymphsystem im Falle nicht vorhandener Lymphknotenmetastasen zerstört wird und dieses der lymphogenen Metastasierung eines eventuell zum späteren Zeitpunkt auftretenden Rezidivs oder Zweitkarzinoms, nichts mehr entgegensetzen kann [83] [26]. Die Ergebnisse unserer Untersuchung, wonach ein Patient von 48 Patienten mit einem T1-Tumor ein Lymphknotenrezidiv entwickelte, würden diese These unterstützen.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass das Bestreben dahin geht, das Ausmaß der Lymphknotenausräumung bei klinischem N0- Status so gering wie möglich zu halten. Dies erklärt sich vor allem durch die nach einer radikalen und modifiziert radikalen *Neck dissection* vielfach auftretenden, erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen. Tatsächlich ist die früher praktizierte elektive Lymphknotendisektion beim Mammakarzinom und beim malignen Melanom seit Jahren überholt. Hier hat die weitaus weniger invasive Wächterlymphknoten-Biopsie und -Exzision die ausgedehnteren Lymphadenektomien bei frühen Tumorstadien abgelöst.

Der *sentinel node* (SLN, Wächterlymphknoten) ist definiert als der erste Lymphknoten im lymphatischen Drainagesystem des Primärtumors, welcher somit in frühen Phasen lymphogener Ausbreitung die initialen Metastasen auffängt [32].

Im Bereich der Therapie des Mammakarzinoms hat die Biopsie und Entnahme des SLN bereits Einzug in die Leitlinien erhalten. Dort wird die *Sentinel-Node-Biopsie* (SLNB) als eine zielgerichtete operative Maßnahme für die Erfassung des Nodalstatus beim Mammakarzinom empfohlen [85]. Das Verfahren geht mit einer sicheren lokalen Kontrolle (axillare Rezidive < 1 %) einher [86-89] und ist bei allen Patientinnen indiziert, die einen klinisch negativen Lymphknotenstatus aufweisen und für die ein axilläres *Staging* erforderlich ist [90]. Die SLNB sei bei SLN-negativen Patientinnen hinsichtlich der lokalen Kontrolle gleichwertig mit der Axilladisektion [91]. Eine randomisierte Studie der *American College of Surgeons Oncology Group* (ASOG Z0011-Studie) zeigte, dass bei invasivem Mammakarzinom im Stadium T1-T2 mit ein oder zwei positiven SNLs, eine

komplette Axilladisektion im Vergleich zu einer alleinigen Sentinel-Lymphknoten-Disektion keinen Vorteil hinsichtlich der Überlebensraten bzw. lokoregionären Kontrolle bringt [92]. Ferner wird in der Literatur hervorgehoben, dass die Morbidität nach SLNB im Vergleich zur Axilladisektion signifikant reduziert ist.[93-95]. Auch beim Malignen Melanom wird standardmäßig der Wächterlymphknoten biopsiert. Ist dieser negativ, ist laut Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von malignen Melanomen eine Lymphadenektomie nicht indiziert [96].

Das klassische Konzept der SLNB, wie es beim Mammakarzinom und Melanom praktiziert wird, sieht eine prätherapeutische dynamische Lymphszyntigraphie zur präoperativen Lokalisation des SLN vor [97]. Während bei den zuvor genannten Tumorarten meist ein ausreichender Abstand zwischen Primärtumor und SLN besteht, sind die topographischen Verhältnisse im Kopf-Hals-Bereich komplizierter, da zum einen mit bis zu 300 Lymphknoten eine höhere Lymphknotendichte und häufig eine engere Lagebeziehung des erstdrainierenden Lymphknotens zum Primärtumor besteht [97].

Zudem kann ein Primärtumor aufgrund seiner Lokalisation in zwei benachbarte Lymphabflusssysteme drainieren und somit mehrere erstdrainierende Lymphknoten besitzen. Aus diesem Grund empfiehlt *Werner* in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2002, zur Vermeidung falsch negativer Ergebnisse, die Entfernung von drei Radiopharmakon anreichernden Lymphknoten (z.B. SLN1, SLN2, SLN3) [97].

Ferner fanden *Werner et al.* heraus, dass bei 39 nicht vorbehandelten klinischen N0- Fällen, der intraoperativ identifizierte, tumorfreie SLN1 in 34 Fällen dem histopathologisch ermittelten, tumorfreien Metastasierungsgrad entsprach. Sie bewerten die Ergebnisse für den klinischen N0- Hals als ermutigend, wohingegen sie der *Sentinel Lymphonodektomie* in der gleichen Studie bei zunehmender Metastasierung an Bedeutung absprachen [97]. Das *Sentinel- node* Verfahren stellt also eine Möglichkeit dar, bei nicht voroperierten Patienten ein chirurgisches Hals-*Staging* mit einer geringeren Morbidität als bei der elektiven selektiven Neck-dissection durchzuführen [46]. Eventuell trägt das Verfahren also in Zukunft dazu bei, das Ausmaß der Halsausträumungen und somit die Morbidität dieser Eingriffe beim N0- Hals zu vermindern, indem eine präzisere Identifikation von okkulten

Metastasen möglich wird. Ob eine potenzielle Übertherapie des Halses durch selektive Halsausräumungen dadurch vermieden werden kann, müsste in Zukunft allerdings noch umfassender untersucht werden. Für eine vereinzelt bis heute befürwortete Exstirpation nur eines Lymphknotens zum *Staging* von SCCHN gibt es gegenwärtig sicher noch keine ausreichend validen Untersuchungsergebnisse [97].

5.4 Rezidivaufkommen und der Einfluss des Resektionsstatus auf das (krankheitsfreie) Überleben

Von den 115 untersuchten Patienten entwickelten 36 eine sekundäre Neoplasie, das entspricht einem Anteil von 31%. In der Literatur finden sich Angaben zum Auftreten von sekundären malignen Erkrankungen von 15-30% [98-100]. Das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben des Gesamtkollektivs liegt bei 53%. In den 36 Fällen, welche ein Rezidiv entwickelten, entstanden diese im Mittel 24 Monate nach erfolgter Primärtumorthherapie. Dabei kam es in 24 Fällen zur Ausbildung eines Lokalrezidivs, das entspricht einem Anteil von 66,7% an allen aufgetretenen Rezidivformen. In sechs Fällen (16,6%) traten Zweitkarzinome auf, in fünf Fällen (13,8%) bildeten sich Metastasen im Bereich der regionären Lymphknoten. Die Bildung von Fernmetastasen wurde in nur einem Fall dokumentiert. Somit entwickelten 21% aller untersuchten Patienten ein Lokalrezidiv, 5% ein Zweitkarzinom, 4% Lymphknotenmetastasen und 1% eine Fernmetastase. Ist eine lokoregionäre Kontrolle der Tumoren erreicht, ist das Auftreten sekundärer Neoplasien einer der limitierenden Faktoren für das Überleben der Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen [100]. Dies zeigen auch die von uns dokumentierten Ergebnisse: Mit einer Anzahl von 19 Fällen ist die Mehrheit (53%) der 36 Patienten mit Lokalrezidiv, Metastase, Fernmetastase oder Zweittumor bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verstorben. Das Auftreten von Rezidiverkrankungen verschlechterte die Prognose also deutlich. Dabei fällt auf, dass bei den Patienten mit postoperativ entstandenen Lymphknotenmetastasen von fünf Patienten nur einer überlebt hat. Bei den Fällen mit Lokalrezidiven oder Zweittumoren verstarb jeweils circa die Hälfte der Fälle. Der Patient mit aufgetretener Fernmetastasierung ist ebenfalls verstorben.

Als problematisch stellt sich die lokoregionäre Kontrolle des Primärtumors dar. Zur Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven sind in der Literatur Angaben von 13,6% [101] über 15,1% [102] bis 20% [103] zu finden. In einer vergleichbaren Untersuchung zu N0-SCCHN der Uni Würzburg lag die Lokalrezidivrate bei 14,2% [59].

In unserer Untersuchung traten die Lokalrezidive im Mittel nach 21,8 Monaten auf. Bevorzugte Lokalisationen waren der Mundboden, sowie der OK-, UK-Alveolarfortsatz. 71% der Lokalrezidive entstanden ipsilateral. Dies deckt sich mit Angaben aus einer vergleichbaren Studie [59]. Lokalrezidive sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden, und somit überwiegend Indikatoren für lokal oder auch fern nicht mehr kontrollierbare Erkrankungen [1]. Ein Grund für das Auftreten der Lokalrezidive ist mit Sicherheit die Resektion des Tumors mit einem nicht ausreichenden Sicherheitsabstand. Als allgemeiner Standard gilt die *En-bloc*-Resektion mit 10-15mm Sicherheitsabstand in alle Richtungen des Raumes [38]. In unserer Untersuchung wurde bei 90% der Fälle die Resektion nach pathologischer Aufbereitung als R0 (*in-sano*) klassifiziert. Bei elf Fällen, also 9,5%, erfolgte die Resektion *non-in-sano* (R1). Von diesen elf Fällen verstarben acht. Die Rezidivrate liegt bei 31% für die R0- Fälle und 27% für die R1- Fälle. Auffällig ist, dass 22 der 24 Lokalrezidive trotz R0- Resektion auftraten. Dies könnte an den schwer standardisierbaren Einflussfaktoren wie der Exaktheit der Resektion und einem strengen „*no touch*“ des Tumors mit möglichst geringer Traumatisierung oder an der Schnittstelle zum Pathologen liegen [38]. Ein pathologischer Resektionsstatus wird intraoperativ anhand der Schnellschnitte erhoben. Diese können in der Praxis häufig nur in Schleimhautbereichen zuverlässig entnommen werden, in tiefer liegenden muskulären Schichten kommt es häufig zu Retraktionen des Gewebes, welche die Entnahme exakter Proben erschwert. Im Falle eines nicht- tumorfreien Schnellschnittes, ist es schwierig in diesen tieferen Schichten die exakte ursprüngliche Entnahmestelle wiederzufinden. Erneut entnommene Kontrollschnitte könnten von einem anderen Bereich entnommen worden sein und somit zu einem falschen R0-Befund führen. Somit handelt es sich *de facto* in vielen Fällen trotz Schnellschnittkontrolle um eine „*close-margin*-Resektion“, bzw. sogar eine R1- Resektion. In unserer Untersuchung ergab sich eine statistische Signifikanz, sowohl für das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben, als

auch für das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus. Somit konnte der Resektionsstatus als einer der wichtigsten Prognoseparameter und als der wichtigste Prognosefaktor, den der Operateur selbst beeinflussen kann [38] bestätigt werden.

Ein weiteres Ereignis im Krankheitsverlauf sind Zweitmalignome [1]. *Syn-* sowie *metachrone* Zweitkarzinome stellen in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum ein häufiges Ereignis dar [1]. Wir beobachteten bei 5% der Patienten das Auftreten eines Zweitkarzinoms. In der Literatur sind Werte von 5,2- 6,7% zu finden [59, 102]. Zweitkarzinome traten später auf als Lokalrezidive oder Lymphknotenmetastasen. Sie wurden im Schnitt nach 34 Monaten diagnostiziert. Diese Tendenz ergab auch eine Studie von *Spector et al.*, wonach die Inzidenz von Zweitkarzinomen in der Gruppe mit den höchsten Raten des krankheitsfreien Überlebens am höchsten war [104]. Auffällig ist dennoch, dass trotz des späten Auftretens alle Zweitkarzinome in Folge eines Kopf-Hals-Karzinoms im frühen Stadium auftraten (50% pT1, 50% pT2). Dies wiederum deckt sich nicht mit den Ergebnissen der eben genannten Studie, nach welcher die Inzidenz der Zweitkarzinome unabhängig vom *Tumorstaging* ist [104]. Da die Fallzahl unserer Arbeit bedeutend geringer ist (6 Zweitkarzinome im Vergleich zu 228 Zweitkarzinomen bei *Spector*), ist die Aussage von *Spector* stärker zu gewichten. Fünfzig Prozent der Zweitkarzinome entstanden im Kopf-Hals-Bereich, die anderen Karzinome waren im Bereich der Lunge, der Haut und des Rektums zu finden.

Ein Patient entwickelte eine Fernmetastase, das entspricht einem Anteil am Gesamtkollektiv von 0,87%. In einer vergleichbaren Studie wird die Inzidenz der Fernmetastasen bei 229 N0- Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen mit 3% für Mundhöhlenkarzinome und 10% für Oropharynxkarzinome angegeben [59].

Lymphknotenmetastasen wurden in unserer Studie bei 4% der Patienten, also bei 5 von 115 Patienten beobachtet. Ähnliche Werte (4,9% von 331 Patienten) sind in der Literatur zu finden [46]. Auffällig ist, dass auch hier 80%, also 4 von 5 Lymphknotenrezidiven bei eher kleinen Tumordurchmessern (50% pT1, 50% pT2) auftraten.

Wie schon im vorangegangenen Abschnitt diskutiert wurde, sind die Zahlen zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in unserer Studie gering, was die Annahme zulässt, dass die lokoregionären Lymphknoten beherrscht werden und die SHA oder SOHA sichere präventive Maßnahmen auch beim metastasenfreien Kopf-Hals-Karzinom darstellen. Das funktionelle Outcome ist dabei für den Patienten tolerabel.

Die lokale Kontrolle des Tumors ist offensichtlich problematischer, was wir anhand der Zahlen zum Aufkommen von Lokalrezidiven sehen können. In diesem Zusammenhang sind weitere den Primärtumor beschreibende Parameter, wie Tumolvolumen, Tumordurchmesser und Lokalisation zu diskutieren, um auch in frühen Stadien Hochrisiko-Patienten für die Entstehung von solchen Progressionsereignissen zu identifizieren.

5.5 Diskussion der Primärtumorbefunde

Die Bestimmung von verlässlichen Parametern, welche prognostische Auskunft über den Krankheitsverlauf einer Tumorerkrankung geben, ist seit je her eines der Kernziele in der Krebsforschung. Wichtige gesicherte prognostische Parameter sind die Tumorgröße (größter Durchmesser) und Primärtumorlokalisation, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung. 1953 postulierte der französische Chirurg *Pierre Denoix* gegenüber dem *Union International Centre le Cancer* (UICC) dass diese Faktoren im Rahmen eines prognostischen Systems standardisiert werden müssten, welches nach Anpassung an jeweilige anatomische Gegebenheiten, für alle soliden Tumoren gültig ist [105]. Dieser Vorschlag wurde in dem bis heute mehrfach überarbeiteten und aktualisierten TNM-System umgesetzt und gilt weltweit als prognostischer Goldstandard. Dennoch gilt das TNM-System als umstritten. *Howaldt* bezeichnet den prognostischen Wert der TNM und pTNM Klassifikation, welche aktuell für Tumoren der Mundhöhle verwendet wird gar als „unbefriedigend“ [106]. Somit könnte das Tumolvolumen als prognostischer Faktor interessant werden.

5.5.1 Tumorlokalisation

In dem untersuchten Patientenkollektiv waren mit 34% die meisten Karzinome im Bereich des Mundbodens lokalisiert. Es folgten in der Häufigkeit mit 24% Karzinome der Zunge und des Zungengrundes, mit 17% Karzinome im Bereich der Gingiva bzw. des Alveolarfortsatzes. 7% der Karzinome bildeten sich im Bereich der Lippe, 4% im Bereich des Gaumens. Seltener Lokalisationen stellten die Parotis (1%), sowie die Nasennebenhöhlen (2%) dar.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur bevorzugten Lokalisation von Kopf-Hals-Karzinomen. Die einen beschreiben die Zunge als häufigste Lokalisation, gefolgt von dem Mundboden, dem retromolaren Dreieck und der buccalen Mukosa [64, 107]. Andere beschreiben den Mundboden mit 37-40% als die häufigste Lokalisation [108]. Im Hinblick auf den prognostischen Wert, konnte eine signifikante Abhängigkeit des Fünf-Jahres-Überlebens (krankheitsfrei und Gesamtüberleben) von der Tumorlokalisation nicht festgestellt werden.

5.5.2 TNM- Staging

Das in dieser Arbeit ausgewertete T- Stadium wurde den histopathologischen Befunden entnommen. Nach der DÖSAK- Dokumentation für primäre Mundhöhlenkarzinome entspricht die Verteilung der T-Kategorie: 21% T1-Tumoren, 26% T2-Tumoren, 7% T3-Tumoren und 46% T4- Tumoren [59]. In einer 307 Patienten umfassenden retrospektiven Studie von *Köhler et Kowalski* aus dem Jahr 2012 entfallen 2,93% auf T1-Tumoren, 34,68% auf T2-Tumoren, 32,25% auf T3-Tumoren und 28,34% auf T4-Tumoren [109]. Einer Graphik aus dem Krebsregister des RKI ist zu entnehmen, dass die meisten Tumoren in den Stadien T1 und T2 diagnostiziert werden, gefolgt von Diagnosen im T4-Stadium [58]. Die geringste Anzahl an Diagnosen erfolgt demnach im T3-Stadium [58]. Dies deckt sich tendenziell mit den Ergebnissen in unserer Untersuchung. Demnach wurden 42% der Tumoren im T1-Stadium, 35% im T2-Stadium, 9% im T3-Stadium und 11% im T4-Stadium diagnostiziert. Die Übrigen 3 % wurden histopathologisch als *Carcinoma in Situ* klassifiziert.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate steigt mit abnehmendem Tumordurchmesser an. So liegt das OS für die pT1-Tumoren bei 80%, für pT2-Tumoren bei 74% und für die pT4-Tumoren bei 23%. Lediglich das T3-Stadium fällt aus dem Rahmen: die Fälle mit einem T3-klassifizierten Tumor zeigten gleich nach den Fällen mit pTis-Stadium die höchste 5 Jahres- Überlebensrate (pT3=90%, pTis=100%). Dies kann allerdings aufgrund der geringen Fallzahl (nur zehn von 115 Patienten mit pT3-Stadium) nicht als besonders aussagekräftig gelten. Die Kurvenverläufe der Kaplan- Meier- Kurve für das krankheitsfreie Überleben ähneln in ihrem Verlauf den Überlebenskurven. So liegt die Rate für T1-Tumore bei 60%, nimmt bei T2-Tumoren auf 41% ab und für die T4-Tumore liegt sie nur noch bei ca. 23%. Eine Ausnahme bilden auch hier die Patienten mit T3-Tumoren, von welchen nach fünf Jahren noch 60% krankheitsfrei leben. Für den Vergleich der pT-Stadien konnte sowohl beim Gesamtüberleben, als auch beim krankheitsfreien Überleben eine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p < 0,05$). Dies betont die prognostische Relevanz des T-Status.

5.5.3 Tumolvolumen

Die Größe von bösartigen Tumoren der Mundhöhle wird als ein Indikator für Tumoraggressivität angesehen [110]. Es wurde bereits erwähnt, dass der bisher gültige Goldstandard an prognostisch relevanten Parametern, die TNM-Klassifikation, von einigen Autoren kritisiert wird. Um die prognostische Relevanz zu verbessern, zogen *Howaldt et al.* das Kriterium der Tumordicke hinzu. Anhand der Daten aus dem Tumorregister der DÖSAK von 1532 primären Tumorerkrankungen der Mundhöhle wurde erstmalig eine Neuordnung der T-Klassifikation durch eine Kombination von Tumordicke und Tumordurchmesser postuliert, deren prognostischer Wert höher sei [106]

	Tumordicke <5mm	Tumordicke >5 und 10mm	Tumordicke < >10 und 20mm	Tumordicke < >20mm
Tumordurchmesser	T1	T2	T2	T3
0 bis < 20mm				
Tumordurchmesser	T2	T3	T3	T4
20 bis < 40mm				
Tumordurchmesser	T2	T3	T4	T4
>40mm				

Tabelle 20: Vorschlag zur Revision der T- Klassifikation nach Howaldt et al.[106]

Die Theorie, dass eine geringere Tumordicke die Prognose von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen verbessert, untermauern auch Untersuchungen anderer Autoren. So ergab eine Untersuchung von *Woolgar et al.* durchgeführt an 76 Zungenkarzinomen mit den Stadien T1-T4, dass die mittlere Tumordicke für N+-Karzinome 19mm und für N0- Karzinome 10mm beträgt [111]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von *O'Brien* aus dem Jahr 2003, bei welcher 145 Mundhöhlenkarzinome (T1/T2, N0/N+) untersucht wurden. Diese Studie ergab eine signifikant höhere Tumordicke für N+-Karzinome (8,5mm vs. 5,8mm bei N0-Karzinomen). Tumoren mit einer Tumordicke von < 4mm zeigten sogar eine Fünf-Jahres- Überlebensrate von 100% [101]. Die letztgenannten Studien beziehen sich lediglich auf die Tumordicke, also die Invasionstiefe des Karzinoms. *Howaldt et al.* zogen in ihrem Vorschlag zur Modifikation der T- Klassifikation zwei Parameter- den Tumordurchmesser und die Tumordicke hinzu [106].

In der vorliegenden Arbeit wurde das Tumolvolumen, welches aus 3 Faktoren berechnet wurde, herangezogen. Dazu wurden die in den Pathologiebefunden aufgeführten Werte über die Tumorausdehnung in drei Ebenen (Länge, Breite, Tiefe) evaluiert und miteinander multipliziert. Es ergaben sich Tumorumfänge mit

einer Spannweite von 0,45 cm³ bis 165,83 cm³, welche zur besseren Übersicht in neun Volumengruppen eingeteilt wurden (vgl. Tabelle 4, Seite 24).

Es fällt auf, dass der Großteil der Tumoren mit N0- Status zum Zeitpunkt der Diagnose ein kleines Volumen (< 2,99cm³) aufweist. Tendenziell lässt sich sagen, dass bei steigendem Volumen, die Anzahl an N0-Tumoren sinkt. Dies würde sich mit den Aussagen der oben zitierten Studien über die Tumordicke decken.

In unserer Analyse des Überlebens der Patienten in Abhängigkeit vom Tumolvolumen wurde das Kollektiv jeweils in Gruppen mit einem Volumen größer bzw. kleiner als der Median oder der Mittelwert eingeteilt. In einer Analyse der Überlebenszeiten mit Hilfe einer Kaplan- Meier- Kurve ergaben sich Fünf- Jahres- Überlebensraten von 50% für die Fälle mit einem Volumen, welches größer als der Durchmesser von 13 cm³ war und 77% für die Patienten mit einem unterdurchschnittlichen Volumen. Mit Hilfe des Log- Rank- Tests ergab sich somit eine signifikant höhere Fünf- Jahres- Überlebenszeit für die Gruppen mit unterdurchschnittlichem Volumen ($p < 0,003$).

Des Weiteren ergeben sich basierend auf unseren Ergebnissen auch Auswirkungen des Tumolvolumens auf die Rezidiventstehung. Das krankheitsfreie Fünf-Jahres- Überleben betrug bei den Patienten mit unterdurchschnittlichen Tumorumfängen 57% und war somit deutlich höher, als das der Patienten mit überdurchschnittlich großen Tumorumfängen (DFS=39%). Basierend auf unseren Ergebnissen lässt sich also die Aussage treffen, dass das Tumolvolumen ein relevanter Prognosefaktor sein kann. Allerdings beziehen sich die Ergebnisse auf eine Fallzahl von 113 (bei zwei der untersuchten Fälle war das Volumen unbekannt)- für die Zukunft wären in diesem Zusammenhang Untersuchungen mit größeren Fallzahlen, N+ -Karzinome eingeschlossen, interessant.

Scheer et al. stellten in einer Untersuchung zur endosonographischen Darstellung der Tumordicke von oralen Plattenepithelkarzinomen fest, dass der Einsatz der Endosonographie- neben den etablierten Verfahren im Rahmen des *Stagings* von Mundhöhlentumoren- insbesondere bei lokal begrenzten Tumoren der Zunge, Wange und des Mundbodens wichtige Zusatzinformationen in Hinblick auf therapeutische Entscheidungen und die Prognose liefern kann [110]. Diese auf

die Tumordicke bezogene Untersuchung könnte auf ihre Übertragbarkeit auf das Tumolvolumen überprüft werden.

Die Identifikation von Hochrisiko-Patienten im Hinblick auf die Entwicklung von Lokalrezidiven oder Zweitkarzinomen in Folge eines Plattenepithelkarzinoms im frühen Stadium ist Voraussetzung für eine adäquate, erfolgreiche Behandlung der Tumorerkrankung, bei gleichzeitiger Minimierung unnötiger chirurgischer oder radiotherapeutischer Eingriffe. Patientenalter, Resektionsstatus, Durchmesser und Volumen des Primärtumors sind wichtige prognostische Parameter im Hinblick auf die Prognose- auch bei metastasenfreiem Hals. Zur Entwicklung eines individuellen Risiko-Profiles sollte Ziel der Forschung sein, zusätzliche histologische und/oder molekulare Risikomarker auf Basis des Primärtumors zu identifizieren [26]. So gibt es Beobachtungen, dass die Expression einiger Matrix Metallproteinase mit dem Metastasenstatus korrelieren [26]. Dies sollte Ansatz weiterer Forschung sein, um die Invasivität der Eingriffe bei Kopf-Hals-Karzinomen in frühen Stadien zu verringern.

5.5.4. Abschließende Beantwortung der in „Ziele der Arbeit“ formulierten Fragen

In Kapitel 2 der vorliegenden Arbeit, wurden konkrete Fragen formuliert, deren Klärung das Ziel der vorliegenden Arbeit darstellte. Diese sollen hier noch einmal aufgegriffen und abschließend dezidiert beantwortet werden.

- Wie ist der klinische Verlauf von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, welche in kurativer Intention operativ behandelt wurden und bei denen histopathologisch keine Lymphknotenmetastasen zu finden waren (pN0)? Kam es dabei häufiger zu Rezidiven im Halsbereich, Lokalrezidiven oder Fernrezidiven?

In dem untersuchten Patientengut von insgesamt 115 Fällen betrug das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben 68%. Das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben lag bei 53%. 36 Patienten entwickelten sekundäre Malignome. Die Häufigkeit des Auftretens von Zweitkarzinomen (sechs Fälle), Lymphknotenrezidiven (fünf Fälle) oder Fernmetastasen (ein Fall) ist dabei als gering einzuschätzen. 24 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv, davon entstanden 22 Lokalrezidive trotz histopathologisch deklarerter *in-sano*-Resektion.

- Ist die selektive LK-Ausräumung ein onkologisch sicheres Verfahren? Ist die standardmäßig durchgeführte Lymphknotenausräumung also effektiv, oder kann man hier von einem „*Overtreatment*“ der Patienten sprechen?

Nur 5 von 115 Patienten entwickelten eine sekundäre Lymphknotenmetastase. Somit konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass bei der Therapie der frühen Tumorstadien die Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten weitestgehend beherrscht wird. Die Lymphknotenausräumung im Sinne einer selektiven SOHA oder SHA ist eine sichere präventive Maßnahme bei der operativen Tumorthherapie und daher als sinnvoll einzustufen. Das funktionelle Outcome ist dabei für den Patienten tolerabel.

- Welche Parameter können für das Auftreten von Rezidiven ausgemacht werden? Lässt sich anhand der erhobenen Daten ein Risiko-Profil erstellen, um von Metastasen oder Rezidiven besonders gefährdete Patienten frühzeitig zu identifizieren und die Niedrigrisiko-Patienten vor überflüssigen Eingriffen zu schützen?

Anhand der Anzahl der prognostisch ungünstigen Lokalrezidive kann festgestellt werden, dass die Problematik bei der Therapie der N0-Karzinome eher im Bereich der lokoregionären Kontrolle des Primärtumors zu suchen ist. Höchste Relevanz hat in diesem Zusammenhang sicherlich der Resektionsstatus. Eine Resektion „*non in sano*“ steht in direktem kausalem Zusammenhang zu einem gesteigerten Lokalrezidivaufkommen, sowie einem verminderten (krankheitsfreien) Fünf-Jahres-Überleben. Kam es zur Bildung eines Zweitmalignoms, waren diese auch bei R0- resezierten Tumoren in 68% der Fälle Lokalrezidive. Dies könnte an den schwer standardisierbaren Einflussfaktoren, wie der Exaktheit der Resektion und einem strengen „*no touch*“ des Tumors mit möglichst geringer Traumatisierung, oder an der Schnittstelle zum Pathologen liegen. So muss die Zuverlässigkeit eines R0-Status, erhoben anhand intraoperativer Schnellschnitte, gerade im Bereich tieferer, muskulärer Schichten kritisch hinterfragt werden und die mögliche falsch-negative Beurteilung dieser Schnitte muss bei der OP-Planung berücksichtigt werden.

Des Weiteren konnten in unserer Untersuchung die Tumorgöße, sowie das Tumolvolumen als prognostisch relevante Faktoren bestätigt werden. Es gilt: je größer der Tumor, desto höher das Rezidivaufkommen, desto schlechter die Prognose. Aber auch das Patientenalter scheint Einfluss auf den klinischen Verlauf der Erkrankung zu nehmen. Tendenziell ist das Fünf-Jahres- Überleben der jüngsten Alterskohorte niedriger, als das der Älteren, was auf einen aggressiveren Verlauf bei jüngeren Patienten (U50) hindeutet. Diese Faktoren sollten bei der Erstellung eines Risikoprofils, auch in frühen Stadien und bei blandem Lymphknotenbefund, für die Entstehung von Progressionsereignissen berücksichtigt werden.

- Haben adjuvante Therapiemaßnahmen einen positiven Effekt auf das Follow-up des Patientengutes?

Insgesamt entwickelten von den 31 adjuvant behandelten Patienten 35% ein Rezidiv. Das krankheitsfreie Überleben lag nach fünf Jahren bei 33%, das Gesamtüberleben bei 53%. Es verstarben insgesamt 13 Patienten, davon sieben aufgrund einer tumorassoziierten Todesursache. Allerdings ist keiner der Todesfälle auf die Therapie (Nebenwirkungen etc.) zurückzuführen.

Das *Outcome* für die Patienten ist in unserer Untersuchung somit für die zusätzlich adjuvant behandelten Patienten sogar schlechter, als das der ausschließlich operativ behandelten Patienten. Folglich scheint eine adjuvante Therapie in Kombination mit einer Tumorradikaloperation die Prognose des Krankheitsverlaufes bei N0-Karzinomen im Vergleich zur alleinigen operativen Therapie nicht zu verbessern.

6. Schlussfolgerung

Die selektive Lymphadenektomie, im Sinne einer SHA oder SOHA, ist trotz möglicher funktioneller Beeinträchtigungen für den Patienten, eine prognostisch sichere Vorgehensweise bei der operativen Tumorthherapie von N0-Karzinomen, um die Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten zu verhindern. Es gilt die lokale Kontrolle des Primärtumors durch eine Steigerung der Zuverlässigkeit des Resektionsstatus zu optimieren. Des Weiteren sollte das Bestreben dahin gehen, eine Gruppe von Hochrisiko-Patienten im Hinblick auf lokal schwer kontrollierbare Tumoren zu identifizieren. Neben den Parametern Patientenalter, Tumordurchmesser und Volumen, sollte die Forschung dahin gehen, weitere molekulare oder histologische Risikomarker auf der Basis des Primärtumors zu identifizieren, sodass die Rate unnötiger chirurgischer oder radiotherapeutischer Interventionen reduziert werden kann.

7. Literaturverzeichnis

1. Lang, S., et al., *[Clinical and epidemiological data of patients with malignomas of the head and neck]*. Laryngorhinootologie, 2002. **81**(7): p. 499-508.
2. Scully, C. and J. Bagan, *Oral squamous cell carcinoma overview*. Oral Oncol, 2009. **45**(4-5): p. 301-8.
3. Chen, Y.J., et al., *Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis*. Cancer Sci, 2008. **99**(8): p. 1507-14.
4. Nola-Fuchs, P., et al., *The prevalence of human papillomavirus 16 and Epstein-Barr virus in patients with oral squamous cell carcinoma*. Acta Clin Croat, 2012. **51**(4): p. 609-14.
5. Petti, S. and C. Scully, *Polyphenols, oral health and disease: A review*. J Dent, 2009. **37**(6): p. 413-23.
6. Maier, H., et al., *Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer*. Clin Investig, 1992. **70**(3-4): p. 320-7.
7. Morse, D.E., et al., *Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia*. Cancer Causes Control, 2007. **18**(9): p. 919-29.
8. Maier, H., et al., *[Risk factors for squamous epithelial carcinoma of the mouth, the oropharynx, the hypopharynx and the larynx]*. Dtsch Med Wochenschr, 1990. **115**(22): p. 843-50.
9. Chung, C.H. and M.L. Gillison, *Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(22): p. 6758-62.
10. Pannone, G., et al., *The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview*. Infect Agent Cancer, 2011. **6**: p. 4.
11. zur Hausen, H. and E.M. de Villiers, *Human papillomaviruses*. Annu Rev Microbiol, 1994. **48**: p. 427-47.
12. Markopoulos, A.K., *Role of human papillomavirus in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma*. World J Exp Med, 2012. **2**(4): p. 65-9.
13. Ragin, C.C., F. Modugno, and S.M. Gollin, *The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus*. J Dent Res, 2007. **86**(2): p. 104-14.
14. Teymoortash, A. and J.A. Werner, *[Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer]*. Laryngorhinootologie, 2012. **91 Suppl 1**: p. S102-22.
15. Greenlee, R.T., et al., *Cancer statistics, 2001*. CA Cancer J Clin, 2001. **51**(1): p. 15-36.
16. Bray, F., et al., *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995*. Eur J Cancer, 2002. **38**(1): p. 99-166.
17. Dimery, I.W. and W.K. Hong, *Overview of combined modality therapies for head and neck cancer*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(2): p. 95-111.
18. Bocking, A., et al., *Role of brush biopsy and DNA cytometry for prevention, diagnosis, therapy, and followup care of oral cancer*. J Oncol, 2011. **2011**: p. 875959.

19. Werner, J.A., [*Historical outline on the nomenclature of neck lymph nodes as a basis of neck dissection classification*]. Laryngorhinootologie, 2001. **80**(7): p. 400-9.
20. Thomas C., S.-M.P., Gebert G., *Tumoren*. Allgemeine Pathologie, ed. C. Thomas. Vol. 1.Auflage. 1995: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart,. 164-166,202.
21. Ehrenfeld M., P.J., Jundt G., Waldhart E., *Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich*. Zahn- Mund- Kieferheilkunde,, Band 2: Spezielle Chirurgie, ed. E.M. In: Schwenzer N. 2002: George Thieme Verlag,, Stuttgart,, New York. 100-123.
22. Wong, S.Y. and R.O. Hynes, *Lymphatic or hematogenous dissemination: how does a metastatic tumor cell decide?* Cell Cycle, 2006. **5**(8): p. 812-7.
23. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell, 1990. **61**(5): p. 759-67.
24. Bernards, R. and R.A. Weinberg, *A progression puzzle*. Nature, 2002. **418**(6900): p. 823.
25. Klein, C.A., et al., *Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer*. Lancet, 2002. **360**(9334): p. 683-9.
26. Dunne, A.A., et al., *Management of N0 neck in head and neck cancer: current controversies*. Onkologie, 2004. **27**(4): p. 363-7.
27. Seiwert, T.Y. and E.E. Cohen, *State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer*. Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1341-8.
28. Casiglia, J. and S.B. Woo, *A comprehensive review of oral cancer*. Gen Dent, 2001. **49**(1): p. 72-82.
29. Robert A. Ord, R.H.B., *Oral cancer: the dentist's role in diagnosis, management, rehabilitation, and prevention*. 2000: Quintessence
30. Shah, J.P., et al., *Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities*. Clin Bull, 1981. **11**(1): p. 25-33.
31. Werner, J.A., [*The lymph vessel system of the mouth cavity and pharynx*]. Laryngorhinootologie, 1995. **74**(10): p. 622-8.
32. Dunne, A.A., et al., *Value of sentinel lymphonodectomy in head and neck cancer patients without evidence of lymphogenic metastatic disease*. Auris Nasus Larynx, 2001. **28**(4): p. 339-44.
33. Werner, J.A., A.A. Dunne, and J.N. Myers, *Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2003. **25**(4): p. 322-32.
34. Dunne, A.A., et al., *Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients: an analysis of data collection of 39 hospitals*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2004. **261**(6): p. 295-303.
35. Ferlito, A., et al., *Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2001. **63**(4): p. 202-7.
36. McLarnon, C., et al., *Quality-of-life considerations in treatment of unresectable, recurrent head and neck cancer*. Expert Rev Anticancer Ther, 2010. **10**(3): p. 345-52.
37. Calhoun, K.H., et al., *Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas*. Laryngoscope, 1994. **104**(10): p. 1199-205.
38. Frerich, B., *Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien*. MKG-Chirurg, 2010. **3**: p. 16-24.

39. Shah, J.P. and Z. Gil, *Current concepts in management of oral cancer--surgery*. Oral Oncol, 2009. **45**(4-5): p. 394-401.
40. Metelmann, H.-R., Kaduk, W. , *Tumoren im Kopf-Halsbereich*. Mund – Kiefer- Gesichtschirurgie. 2007: Urban und Fischer.
41. Nason, R.W., et al., *What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer?* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009. **107**(5): p. 625-9.
42. Brown, J.S., et al., *A comparison of outcomes for patients with oral squamous cell carcinoma at intermediate risk of recurrence treated by surgery alone or with post-operative radiotherapy*. Oral Oncol, 2007. **43**(8): p. 764-73.
43. Ferlito, A., et al., *Neck dissection: then and now*. Auris Nasus Larynx, 2006. **33**(4): p. 365-74.
44. Robbins, K.T., et al., *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. **134**(5): p. 536-8.
45. Robbins, K.T., et al., *Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(7): p. 751-8.
46. Schrader, J., et al., *[Selective cervical lymph node dissection for primary, node-negative, oral squamous cell carcinoma: oncologic assessment and clinical relevance of prognostic factors for secondary local metastasis]*. HNO, 2008. **56**(9): p. 901-7.
47. Doting, M.H., et al., *Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients*. Cancer, 2000. **88**(11): p. 2546-52.
48. Veronesi, U., et al., *Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(4): p. 368-73.
49. Wolff, K.D., Dr. Nast A., Rosumeck S, Dr. Sammain A.,Follmann,M. *Leitlinienprogramm Onkologie | Leitlinienreport S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms"* September 2012.
50. Wolff, K.D., M. Follmann, and A. Nast, *The diagnosis and treatment of oral cavity cancer*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(48): p. 829-35.
51. Bornstein, M., A. Filippi, and D. Buser, *[Early and late intraoral sequelae after radiotherapy]*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2001. **111**(1): p. 61-73.
52. Pignon, J.P., et al., *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. Lancet, 2000. **355**(9208): p. 949-55.
53. Pignon, J.P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Radiother Oncol, 2009. **92**(1): p. 4-14.
54. Blanchard, P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site*. Radiother Oncol, 2011. **100**(1): p. 33-40.
55. Kruchten, A., *Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, eine retrospektive Analyse von 215 Fällen unter besonderer Berücksichtigung*

- der onkologischen Resultate multimodaler Therapiekonzepte sowie deren Nebenwirkungen, Med Diss Universität Giessen, 2011
56. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 137 Richtlinien und Beschlüsse zur Qualitätssicherung
 57. Howaldt, H.P., et al., *[Results of the DOSAK tumor register]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2000. **4 Suppl 1**: p. S216-25.
 58. Krebs in Deutschland 2009/2010, 3.2.Mundhöhle und Rachen 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013,p.24-27
 59. Bese, S., Langzeitergebnisse nach Therapie von N0- Karzinomen der Mundhöhle, Med Diss Würzburg, 2007,
 60. Cooper, J.S., et al., *National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update*. Head Neck, 2009. **31**(6): p. 748-58.
 61. Shiboski, C.H., S.C. Shiboski, and S. Silverman, Jr., *Trends in oral cancer rates in the United States, 1973-1996*. Community Dent Oral Epidemiol, 2000. **28**(4): p. 249-56.
 62. Klusmann, J.P., et al., *[HPV-associated tonsillar cancer. An update]*. HNO, 2004. **52**(3): p. 208-18.
 63. Chaturvedi, A.K., et al., *Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States*. J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 612-9.
 64. Iype, E.M., et al., *The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer*. Oral Oncol, 2008. **44**(12): p. 1134-8.
 65. DeSanto, L.W., et al., *Neck dissection and combined therapy. Study of effectiveness*. Arch Otolaryngol, 1985. **111**(6): p. 366-70.
 66. Kolli, V.R., et al., *The role of supraomohyoid neck dissection in patients with positive nodes*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **126**(3): p. 413-6.
 67. Kerrebijn, J.D., et al., *Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic?* Head Neck, 1999. **21**(1): p. 39-42.
 68. Crean, S.J., et al., *Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV*. Head Neck, 2003. **25**(9): p. 758-62.
 69. Hao, S.P. and N.M. Tsang, *The role of supraomohyoid neck dissection in patients of oral cavity carcinoma (small star, filled)*. Oral Oncol, 2002. **38**(3): p. 309-12.
 70. Leemans, C.R. and G.B. Snow, *Is selective neck dissection really as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinically negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts?* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(9): p. 1042-4.
 71. Ferlito, A., et al., *Elective and therapeutic selective neck dissection*. Oral Oncol, 2006. **42**(1): p. 14-25.
 72. Patel, R.S., et al., *Effectiveness of selective neck dissection in the treatment of the clinically positive neck*. Head Neck, 2008. **30**(9): p. 1231-6.

73. Lim, Y.C., et al., *Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation*. Laryngoscope, 2006. **116**(3): p. 461-5.
74. Shah, J.P., *Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract*. Am J Surg, 1990. **160**(4): p. 405-9.
75. Jones, A.S., et al., *Occult node metastases in head and neck squamous carcinoma*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1993. **250**(8): p. 446-9.
76. Li, X.M., et al., *Cervical lymph node metastatic patterns of squamous carcinomas in the upper aerodigestive tract*. J Laryngol Otol, 1996. **110**(10): p. 937-41.
77. Mamelle, G., *Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas*. Recent Results Cancer Res, 2000. **157**: p. 193-200.
78. Bocca, E., et al., *Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases*. Laryngoscope, 1984. **94**(7): p. 942-5.
79. Byers, R.M., *Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980*. Am J Surg, 1985. **150**(4): p. 414-21.
80. Calero, C.V. and G. Teatini, *Functional neck dissection. Anatomical grounds, surgical technique, clinical observations*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1983. **92**(3 Pt 1): p. 215-22.
81. Mann, W., et al., *[Radical versus modified neck dissection. Cancer-related and functional viewpoints]*. Laryngorhinootologie, 1991. **70**(1): p. 32-5.
82. Park, S.M., et al., *Conversion from selective to comprehensive neck dissection: is it necessary for occult nodal metastasis? 5-year observational study*. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2013. **6**(2): p. 94-8.
83. Werner, J.A., A.A. Dunne, and B.M. Lippert, *[Indications for neck operation in undiagnosed lymph node metastases. 2. Neck dissection in the clinical N0 neck]*. HNO, 2002. **50**(4): p. 370-8; quiz 378-9.
84. Gavilan, C. and J. Gavilan, *Five-year results of functional neck dissection for cancer of the larynx*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1989. **115**(10): p. 1193-6.
85. Kreienberg, R., Alberg, U.-S., Follmann, M., Kopp, I., Kühn, T., Wöckel, A., Zemmler, T. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms* Juli 2012.
86. Palesty, J.A., et al., *Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer*. J Surg Oncol, 2006. **93**(2): p. 129-32.
87. Smidt, M.L., et al., *Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(1): p. 29-33.
88. Veronesi, U., et al., *Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection*. Eur J Cancer, 2005. **41**(2): p. 231-7.
89. Zavagno, G., et al., *Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(7): p. 715-20.
90. Glechner, A., et al., *Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cancer, 2013. **49**(4): p. 812-25.

91. Krag, D.N., et al., *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 927-33.
92. Giuliano, A.E., et al., *Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial*. Ann Surg, 2010. **252**(3): p. 426-32; discussion 432-3.
93. Fleissig, A., et al., *Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2006. **95**(3): p. 279-93.
94. Mansel, R.E., et al., *Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(9): p. 599-609.
95. Veronesi, U., et al., *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(6): p. 546-53.
96. Pflugfelder, A., Kochs,C.,Czeschik,C.,Garbe,C., Schadendorf,D. *Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“*. 2013.
97. Werner, J.A., et al., *[The sentinel node concept in head and neck squamous cell carcinoma--a critical analysis in 100 patients]*. Laryngorhinootologie, 2002. **81**(1): p. 31-9.
98. Dhooge, I.J., M. De Vos, and P.B. Van Cauwenberge, *Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives*. Laryngoscope, 1998. **108**(2): p. 250-6.
99. Hiratsuka, H., et al., *Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity*. Cancer, 1997. **80**(3): p. 351-6.
100. Leon, X., et al., *Second neoplasm in patients with head and neck cancer*. Head Neck, 1999. **21**(3): p. 204-10.
101. O'Brien, C.J., et al., *Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness?* Head Neck, 2003. **25**(11): p. 937-45.
102. Kowalski, L.P., et al., *Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors. Survival results in 212 cases*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. **119**(9): p. 958-63.
103. Grau, J.J., et al., *Follow-up study in head and neck cancer: cure rate according to tumor location and stage*. Oncology, 1997. **54**(1): p. 38-42.
104. Spector, J.G., et al., *Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx*. Laryngoscope, 2001. **111**(6): p. 1079-87.
105. Burke, H.B., *Outcome prediction and the future of the TNM staging system*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(19): p. 1408-9.
106. Howaldt, H.P., M. Frenz, and H. Pitz, *Proposal for a modified T-classification for oral cancer. The DOSAK*. J Craniomaxillofac Surg, 1993. **21**(3): p. 96-101.

107. Bascones-Martinez, A., et al., *Epidemiological study of oral cancer patients in Alava province, Spain*. Exp Ther Med, 2011. **2**(5): p. 937-940.
108. August, M. and K. Gianetti, *Elective neck irradiation versus observation of the clinically negative neck of patients with oral cancer*. J Oral Maxillofac Surg, 1996. **54**(9): p. 1050-5.
109. Kohler, H.F. and L.P. Kowalski, *Prognostic impact of the level of neck metastasis in oral cancer patients*. Braz J Otorhinolaryngol, 2012. **78**(6): p. 15-20.
110. Scheer, M., et al., *[Endosonographic imaging of tumor thickness in oral squamous cell cancer and its effect on the incidence of lymph node metastases]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2005. **9**(5): p. 282-9.
111. Woolgar, J.A., *Carcinoma of the tongue: pathological considerations in management of the neck*. J R Soc Med, 1996. **89**(11): p. 611-5.

8. Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung des Patientengutes in Jahren

Tabelle 2: Verteilung der Tumorlokalisationen

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der pT-Kategorien

Tabelle 4: Verteilung der Patienten auf die Tumervolumengruppen

Tabelle 5: Übersicht über die Therapiegruppen

Tabelle 6: Histologisches Ergebnis der Resektionsränder

Tabelle 7: Kreuztabelle Konzepte der Halsausräumung

Tabelle 8: Kreuztabelle über die Verteilung der sekundären Malignome

Tabelle 9: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der Rezidivformen in
Abhängigkeit vom Tumervolumen

Tabelle 10: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der Rezidivformen in
Abhängigkeit vom pT- Status

Tabelle 11: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der Rezidivformen in
Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Tabelle 12: Lokalrezidivfreies Überleben in Monaten

Tabelle 13: Krankheitsfreies Überleben der Fälle mit aufgetretener Metastasierung
(Fern- und Lymphknotenmetastasierung) in Monaten

Tabelle 14: Lymphknotenrezidivfreies Überleben in Monaten

Tabelle 15; Überleben in Monaten der Patienten mit LK-Metastasen aus-
Gehend vom Zeitpunkt der Primärtumorentfernung

Tabelle 16: Krankheitsfreies Überleben der Patienten mit diagnostiziertem Zweit-
Tumor in Monaten

Tabelle 17: Überleben der Patienten mit diagnostiziertem Zweittumor ausgehend
Vom Zeitpunkt der operativen Primärtumorentfernung in Monaten

Tabelle 18: Topographische Lage der Zweitkarzinome

Tabelle 19: Verteilung der häufigsten Halsausräumungskonzepte

Tabelle 20: Vorschlag zur Revision der T-Klassifikation nach Howaldt et al.

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Vergleich der Altersklassen der Männer und Frauen bei Primärdiagnose

Abb.2: Verteilung der Tumorlokalisationen

Abb.3: Häufigkeitsverteilung der pT-Kategorien

Abb.4: Häufigkeiten der einzelnen Differenzierungsgrade

Abb.5: Häufigkeitsverteilung der Tumorumengengruppen

Abb.6: Häufigkeitsverteilung der Rezidivformen

Abb.7: Rezidivaufkommen in Abhängigkeit vom pT- Status

Abb.8: Rezidivaufkommen in Abhängigkeit vom Alter

Abb.9: Rezidivaufkommen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Abb.10: Rezidivaufkommen in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Abb.11: Lokalisation der Lokalrezidive

Abb.12: Seitenverteilung der Lokalrezidive in Relation zur Lage des Primärtumors

Abb.13: Lokalisation der Lymphknotenrezidive im Vergleich zur Lage des
Primärtumors

Abb.14: Seitenverteilung der Zweitkarzinome in Prozent

Abb.15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben (OS) und das
Krankheitsfreie Überleben (DFS)

Abb.16: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie
Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter

Abb.17: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie
Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Abb.18: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie
Überleben in Abhängigkeit vom pT-Status

Abb.19: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Tumorzvolumen

Abb.20: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Abb.21: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Abb.22: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Therapiekonzept

Abb.23: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Abb.24: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Halsausträumungskonzept bezogen auf das Gesamtkollektiv

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Dr. Jörg Handschel, für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen, für seine richtungsweisenden Ratschläge, anregende Diskussionen und ständige Hilfsbereitschaft.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Dr. Christoph Sproll für seine hervorragende Betreuung. Er gewährte mir wertvolle und kompetente Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit. Jede Phase dieser Dissertation wurde von ihm mit großer Hilfsbereitschaft und Geduld begleitet.

Mein außerordentlicher Dank gilt darüber hinaus den freundlichen Mitarbeiterinnen des Aktenarchivs der Westdeutschen Kieferklinik, sowie des Klinikbüros der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Uniklinik Düsseldorf, für ihre Hilfe bei der zeitaufwändigen Beschaffung der Patientenakten.

Weiterhin möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern und meinen Großeltern bedanken, auf deren uneingeschränkten Rückhalt ich mich in jeder Lebensphase stets verlassen kann. Ohne ihre vielseitige Unterstützung wären mein Studium und die Umsetzung meiner Promotion nicht möglich gewesen.

Danke an meine guten Freundinnen, für alles. Ohne sie wäre das Studium nur halb so schön gewesen.

Und nicht zuletzt ein großes Dankeschön an meinen Ehemann und besten Freund Vladimir Golubovic. Für die Ruhe und Geduld, mit der er mir jeden Tag liebevoll zur Seite steht und dafür, dass er mich in kleinen und großen Krisen immer wieder aufgebaut und motiviert hat. Auch ihm und unserem Sohn ist diese Arbeit gewidmet.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift