



Fakultät für Medizin
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik

**Bedeutung der In-Sano-Resektion am Hauptpräparat auf
das Rezidiv-Verhalten und Überleben bei
Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes**

Clara Vanessa Backes

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Andreas Knopf
2. apl. Prof. Dr. Murat Bas

Die Dissertation wurde am 26.08.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.04.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Epidemiologie	5
1.2 Diagnostik und Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren	6
1.2.1 Befunderhebung und Staging	7
1.2.2 Therapeutisches Vorgehen in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung	15
1.2.2.1 Mundhöhle	16
1.2.2.2 Nasennebenhöhlen	17
1.2.2.3 Pharynx	18
1.2.2.3.1 Nasopharynx	18
1.2.2.3.2 Oropharynx	19
1.2.2.3.3 Hypopharynx	20
1.2.2.4 Larynx	21
1.2.3 Adjuvante/postoperative Therapie	23
2 Problemstellung	25
3 Material und Methoden	27
3.1 Datenerhebung	28
3.2 Patientenkollektiv	30
3.3 Statistische Auswertung	31
4 Ergebnisse	32
4.1 Deskriptive Ergebnisse	32
4.1.1 R-Status und Studienpopulation	32
4.1.2 R-Status in Bezug auf Alters- und Geschlechterverteilung	33
4.1.3 R-Status und Tumorlokalisierung	34
4.1.4 R-Status hinsichtlich TNM-Klassifikation und Grading	35
4.1.5 R-Status hinsichtlich histologischer Messdaten	37
4.2 Einflussfaktoren auf Überlebensparameter	39
4.2.1 Einfluss des R-Status auf das Gesamtüberleben und die Lokalrezidivrate	39

4.2.2	Analyse weiterer möglicher Einflussfaktoren	41
4.2.3	Subgruppenanalyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate	42
4.3	Unzureichend beschriebene R-Status als Auslöser postoperativer Übertherapie	43
5	Diskussion	49
6	Zusammenfassung	57
7	Abbildungsverzeichnis	59
8	Tabellenverzeichnis	60
9	Literaturverzeichnis	61
10	Anhang	81
11	Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CT	Computertomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECE-Status	Extracapsular extension (Kapselüberschreitung)
HPV	Humaner Papillomavirus
HR	Hazard-Ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PT	Primary tumour (Primärtumor)
RFI	Rezidivfreies Intervall
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
R-Status	Resektionsstatus
R0 FP	R0 at first pass (R0 bei Erstresektion)
R0 FUR	R0 after follow-up-resection (R0 nach Nachresektion)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
Tis	Tumor in situ
TLM	Transoral Laser Microsurgery
TNM-Klassifikation	T = Tumor, N = Nodus (Lymphknoten), M = Metastasen
TORS	Transoral Roboter Surgery
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Krebserkrankungen im oberen Aerodigestivtrakt sind eine heterogene Gruppe maligner Neubildungen und zählen weltweit als sechsthäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle (Jemal et al., 2011). Nach aktuellsten epidemiologischen Statistiken wurde die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2018 auf 835.000, die Todesfälle auf 431.000 Personen geschätzt (Bray et al., 2018).

Kopf-Hals-Tumoren, bei denen es sich zu 87% um Plattenepithelkarzinome handelt, umfassen definitionsgemäß bösartige Raumforderungen im Bereich der Mundhöhle, der Nasennebenhöhlen, des Pharynx und des Larynx (Mourad et al., 2017). Die zweithäufigste Entität sind mit etwa 4% Adenokarzinome, die überwiegend in den Speicheldrüsen lokalisiert sind (Robert Koch-Institut, 2019).

Männer erkranken im Durchschnitt zwei bis fünfmal häufiger, sowie lokalisationsabhängig im Mittel drei Jahre früher als Frauen (Jemal et al., 2011). Das mittlere Erkrankungsalter in Europa lag zuletzt zwischen 50 und 60 Jahren (Cooper et al., 2009). Während bei Männern vor allem Karzinome im Larynx, Oro- und Hypopharynx ansteigen, werden bei Frauen vermehrt Tumore in der Mundhöhle und dem Oropharynx diagnostiziert (Guntinas-Lichius et al., 2010).

Insbesondere der Anstieg HPV-assoziiierter Neoplasien des Oropharynx konnte nachgewiesen werden (Chaturvedi et al., 2011; Chaturvedi et al., 2013; Mourad et al., 2017). Die Prävalenz chronisch-oraler HPV-Infektionen, und somit der Anteil HPV-positiver Oropharynxkarzinome ist seit den 1990ern statistisch signifikant angestiegen (Gillison et al., 2015; Stein et al., 2015; Candotto et al., 2017).

Insgesamt ist die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes dennoch in den letzten Dekaden gesunken (Mifsud et al., 2017). Begründet wird dies im Rückgang des Tabakkonsums in der allgemeinen Bevölkerung (Hashibe et al., 2009; Kim et al., 2010). Neben bereits genannten Risikofaktoren, sind für die Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen der Missbrauch von Alkohol oder das Kauen von Betelnüssen verantwortlich, die vor allem in der Mundschleimhaut zu einer chronischen Entzündung führen. Die in der Folge entstehenden Präkanzerosen können schließlich zur Entwicklung von

Plattenepithelkarzinomen führen (Maier, 1994). Besonders die Kombination aus Tabak- und Alkoholkonsum erhöht das Entstehungsrisiko der bösartigen Neubildungen deutlich und hat zudem Einfluss auf die Aggressivität der Tumoren (Blot et al., 1988; Al Feghali et al., 2019). Darüber hinaus sind der Epstein-Barr-Virus (EBV), der mit der Entstehung von Neoplasien im Nasopharynx assoziiert wird, sowie genetische Dispositionen und die Toxine Chrom, Nickel, Asbest und Radium als nennenswerte Einflussfaktoren von Bedeutung (Chang & Adami, 2006; Hashibe et al., 2009; Kim et al., 2010).

1.2 Diagnostik und Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Obwohl bisher keine allgemeine Leitlinie zur Therapie von Kopf-Hals-Tumoren existiert, hat sich nach Diagnosestellung vor allem ein multimodales Konzept, bestehend aus chirurgischer Resektion des Tumors, Bestrahlung und Chemotherapie für die meisten Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes als erfolgreich erwiesen (Marur & Forastiere, 2010).

Bis dato wurden ausschließlich S3-Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) zur „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“, sowie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms“ veröffentlicht. Diese werden bei der Beschreibung der einzelnen Tumorsubtypen des Kopf-Hals-Bereiches und dem jeweiligen therapeutischen Vorgehen zu einem späteren Zeitpunkt genauer erläutert. Sie stellen jedoch vergleichbare Behandlungsprinzipien dar, wie andere publizierte Studien bezüglich unterschiedlicher Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich (Dietz, 2009; Wolff, 2012; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2019).

1.2.1 Befunderhebung und Staging

Für die Diagnosestellung eines Tumors sollen allgemein verschiedene Faktoren miteinbezogen werden. Zu Beginn wird eine vollständige Anamnese des Patienten erhoben, worauf eine ausführliche körperliche Untersuchung folgt. Besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich, wird eine endoskopische Untersuchung durchgeführt (Madison et al., 1994). Dabei soll gegebenenfalls die Ausdehnung des Karzinoms, sowie die Operabilität eingeschätzt werden (Wiegand, 2020). Aus dem Randbereich der Neoplasie soll eine Probe entnommen und histopathologisch untersucht werden. Bei unklarem Befund erfolgt eine Wiederholung der Biopsie. Das anschließend durch Pathologen erstellte Gutachten sollte stets folgende Aspekte beinhalten: die Tumorlokalisierung, die makroskopische Tumorgöße, der histologische Tumortyp nach WHO, der histologische Tumorgrad, die Invasionstiefe, die Lymph- und Blutgefäßinvasion, die perineurale Invasion, die lokal infiltrierten Strukturen und den R-Status (Wolff, 2012). Des Weiteren dient die Panendoskopie zum Ausschluss von Zweittumoren. Die lokale Ausdehnung und Größe des Tumors kann anschließend mittels CT oder MRT des Halses diagnostisch festgelegt und der Lymphknotenstatus erfasst werden. Zusätzlich wird ein CT des Thorax durchgeführt um Fernmetastasen auszuschließen. Darüber hinaus findet überwiegend in den fortgeschrittenen Tumorstadien die ^{18}F -FDG-PET (F-18-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie) ihre Anwendung. Besonders bei Patienten, bei denen primär eine RCT erfolgte, kann ein PET-CT zur individuellen Abwägung dienen, ob die Ausräumung der Halslymphknoten für den Einzelnen einen Nutzen darstellt (Mehanna et al., 2016; Wiegand, 2020). Durch den hohen negativen Vorhersagewert des PET-CT für Lymphknotenmetastasen im Halsbereich, welcher in der sogenannten ACRIN-Studie einen Wert von 94% bei einem Kollektiv von 287 Patienten betrug, kann gegebenenfalls auf eine Salvage-Lymphadenektomie verzichtet werden (Lowe et al., 2019; Welz, 2020).

Die sogenannte Neck Dissection ist Goldstandard zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen (Bernier et al., 2004). Die Lymphdrainagebereiche des jeweiligen Tumors bestimmen dabei die zu entfernenden Lymphknoten-Level (Dietz, 2009).

Klassifiziert und veranschaulicht werden die einzelnen Lymphknoten-Level I – VI nach Robbins (Robbins et al., 2008).

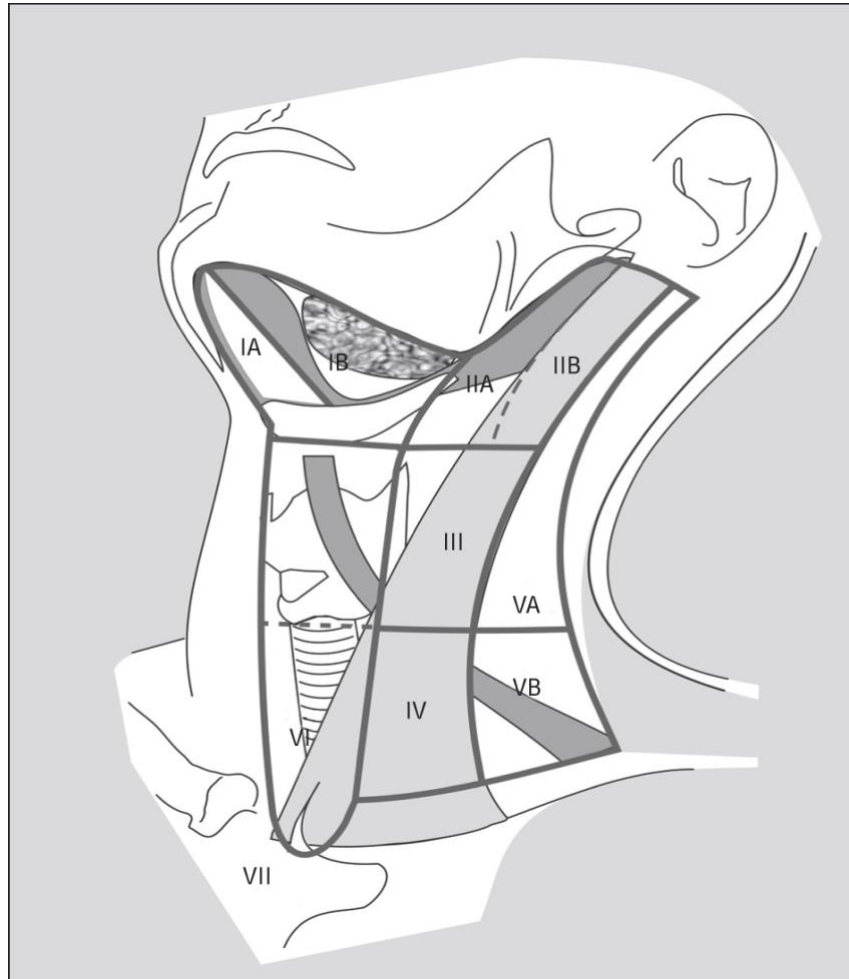


Abb. 1 Laterale Halsübersicht der Lymphknoten-Level I - VI nach Robbins (Robbins, Shaha et al. 2008)

Die abschließende Einschätzung der Malignität eines Tumors, das sogenannte Staging, geschieht durch die Auswertung aller erfolgten Untersuchungen, und bildet somit maßgeblich die Grundlage für die weitere prä- und postoperative Vorgehensweise. Die dabei erhobenen Befunde werden definierten Tumorentwicklungsstadien nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer) zugeordnet (Belcher et al., 2014).

Die Definition der einzelnen TNM-Stadien unterscheiden sich je nach Tumorlokalisation (Crescenzi et al., 2015; Iglesias Docampo et al., 2018). Darüber hinaus unterscheidet man zwischen präoperativer, klinischer (cTNM) und postoperativer, histopathologischer (pTNM) Einteilung der Stadien (Belcher et al., 2014; Wittekind, 2015).

Im Folgenden werden die TNM-Klassifikationen der einzelnen Tumorlokalisationen, sowie die Einteilung der Tumorstadien der UICC tabellarisch dargestellt.

Tab.1 T-Klassifikation der unterschiedlichen Tumorlokalisationen
(Crescenzi et al., 2015; Iglesias Docampo et al., 2018)

Mundhöhle	
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor infiltriert durch die Kortikalis in die äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), die Kieferhöhle und die Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltriert das Spatium masticatorium, den Processus pterygoideus, die Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Nasennebenhöhlen	
T1	Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt, ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens
T2	Tumor mit Arrosion/Destruktion des Knochens (ausgenommen die posteriore Wand), einschließlich Ausdehnung auf den harten Gaumen und/oder den mittleren Nasengang
T3	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, das Subkutangewebe, den Boden oder die mediale Wand der Orbita, der Fossa pterygoidea oder des Sinus ethmoidalis

- T4a Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, die Wangenhaut, den Processus pterygoideus, die Fossa infratemporalis, die Lamina cribrosa, die Keilbeinhöhle, die Stirnhöhle
- T4b Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: die Orbitaspitze, die Dura, das Gehirn, die mittlere Schädelgrube, die Hirnnerven (ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus (V2)), den Nasopharynx oder den Clivus

Nasopharynx

- T1 Tumor auf den Nasopharynx begrenzt oder mit Ausbreitung auf den Oropharynx und/oder die Nasenhöhle
- T2 Tumor mit parapharyngealer Ausbreitung
- T3 Tumor infiltriert Knochenstrukturen der Schädelbasis und/oder Nasennebenhöhlen
- T4 Tumor mit intrakranieller Ausbreitung und/oder Befall der Hirnnerv(en), der Fossa infratemporalis, des Hypopharynx, der Augenhöhle oder des Spatium masticatorium

Oropharynx

- T1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- T2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
- T3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis
- T4a Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: den Larynx, die äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), die Lamina medialis des Processus pterygoideus, den harten Gaumen oder den Unterkiefer
- T4b Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie den M. pterygoideus lateralis, die Lamina lateralis des Processus pterygoideus, die Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Hypopharynx

- T1 Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und/oder 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- T2 Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation des Hemilarynx
- T3 Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit Fixation des Hemilarynx oder Ausbreitung auf die Ösophagusschleimhaut
- T4a Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: den Schild-/Ringknorpel, das Zungenbein, die Schilddrüse, den Ösophagus oder zentrale Weichteile des Halses
- T4b Tumor infiltriert die prävertebrale Faszie, umschließt die A. carotis interna oder infiltriert Strukturen des Mediastinums

Larynx: Supraglottis

- T1 Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
- T2 Tumor infiltriert die Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder der Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (z.B. die Schleimhaut des Zungengrunds, die Vallecula oder die mediale Wand des Sinus piriformis) ohne Fixation des Larynx
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt; mit Stimmlippenfixation, und/oder Tumordinfiltration des Postkrikoidbezirks, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
- T4a Tumor infiltriert den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. auf die Trachea, die Weichteile des Halses (eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus)), die gerade Halsmuskulatur, die Schilddrüse oder den Ösophagus
- T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, die mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

Larynx: Glottis

- T1 Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen, mit normaler Beweglichkeit)
- T1a Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
 - T1b Tumorbefall beider Stimmlippen
- T2 Tumor breitet sich auf die Supraglottis und/oder die Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt; mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postkrikoidgegend und/oder des präepiglottischen Gewebes und/oder des paraglottischen Raumes mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
- T4a Tumor infiltriert den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. auf die Trachea, die Weichteile des Halses (eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus)), die gerade Halsmuskulatur, die Schilddrüse oder den Ösophagus
- T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

Larynx: Subglottis

- T1 Tumor auf die Subglottis beschränkt
- T2 Tumor breitet sich auf eine oder beide Stimmlippen aus, diese besitzen normale oder eingeschränkte Beweglichkeit
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt; mit Stimmlippenfixation
- T4a Tumor infiltriert den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. auf die Trachea, die Weichteile des Halses (eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus)), die gerade Halsmuskulatur, die Schilddrüse oder den Ösophagus
- T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

Tab. 2 N-Klassifikation (regionäre Lymphknotenmetastasen)

Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten bis 3 cm
N2a	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, 3 bis 6 cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten bis 6 cm
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten bis 6 cm
N3	Metastase in Lymphknoten > 6 cm

Tab. 3 M-Klassifikation (Fernmetastasen)

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tab. 4 UICC-Stadieneinteilung

Stadium	T	N	M
0	Tis (Tumor in situ)	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0

III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IVB	Jedes T	N3	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Neben der Einteilung nach TNM-Klassifikation, spielt auch das Grading für die optimale Behandlung eine bedeutende Rolle. Das Grading beschreibt den zellulären Differenzierungsgrad des neoplastischen Gewebes (Crescenzi et al., 2015).

Tab. 5 G-Klassifikation (Grading)

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziertes, bösartiges Gewebe („low-grade“)
G2	Mäßig differenziertes, bösartiges Gewebe
G3	Schlecht differenziertes, bösartiges Gewebe
G4	Undifferenziertes, bösartiges Gewebe („high-grade“)

Für die Überlebensdauer der Patienten hat in den letzten Jahren vor allem der R-Status an Bedeutung gewonnen. Dieser beschreibt das Vorhandensein bzw. das Nichtvorhandensein von Residualtumoren in den jeweils vorliegenden Schnitten. Liegt ein mikro- oder makroskopischer Residualtumor vor, ist dies mit einer signifikant schlechteren Überlebensprognose für den Betroffenen verbunden. Die Anschlussbehandlung sollte entsprechend angepasst werden (Li et al., 2018).

Tab. 6 R-Klassifikation (Residualtumor)

Rx	Das Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor vorhanden
R1	Mikroskopischer Nachweis eines Residualtumors
R2	Makroskopischer Nachweis eines Residualtumors

1.2.2 Therapeutisches Vorgehen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

Wird der Tumor nach den beschriebenen Kriterien einem Stadium zugeteilt, erfolgt die multidisziplinäre Behandlung nach intensiver Beratung innerhalb eines Tumorboards in Zusammenarbeit zwischen den Chirurgen der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie, der Onkologie, der Radiologie, der Pathologie und der Strahlentherapie (Wittekind, 2001).

Etabliert hat sich die chirurgische Resektion des Primärtumors, ggf. mit lokalen Lymphknoten und anschließender adjuvanter Therapie (Guntinas-Lichius et al., 2010). Die Operationstechnik wird je nach Lage des Tumors ausgewählt. Vor jedem chirurgischen Eingriff wird der Allgemeinzustand des Patienten mitsamt allen Komorbiditäten untersucht, um die weitere Behandlung optimal planen und an die individuellen Gegebenheiten anpassen zu können (Ribeiro et al., 2000; Haque et al., 2006; Sadick et al., 2012).

Als Goldstandard für die Therapie der jeweiligen Plattenepithelkarzinome soll neben der operativen Entfernung der gesamten malignen Neoplasie, auch der funktionelle Erhalt des betroffenen Organs gewährleistet werden. Ziel ist es, die Lebensqualität der Patienten zu fördern und somit die Überlebensrate des Einzelnen zu steigern (Baddour et al., 2016). Generell wird bei der chirurgischen Resektion des Primärtumors ein Mindestabstand von 5 – 10 mm im gesunden Gewebe empfohlen, wobei diesbezüglich stetige Kontroversen vorherrschen. Bereits intraoperativ wird mithilfe von Schnellschnitten histologisch beurteilt, ob die Resektionsränder tumorfrei

sind. Bei positivem R-Status wird nachreseziert, um der Entstehung eines Rezidivs vorzubeugen (Marur & Forastiere, 2010; Baumeister et al., 2018).

Auch die Art der durchgeführten Halslymphknotenausräumung lässt sich hinsichtlich Intention und Ausmaß unterschiedlich charakterisieren. Liegt ein cN0-Befund vor, was bedeutet, dass klinisch keine regionären Lymphknotenmetastasen festgestellt werden konnten, wird eine elektive (prophylaktische) Dissektion der Halslymphknoten angestrebt. Bei klinischem oder radiologischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, wird eine kurative Dissektion vorgenommen. Das Ausmaß der Ausräumung der Halslymphknoten wird je nach zusätzlich zu entfernenden Strukturen modifiziert. Speziell der Erhalt des Nervus accessorius führt im Vergleich zu einer besseren Lebensqualität (Wolff, 2012).

Bei Lokalrezidiven oder Metastasierung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich besteht inzwischen die Möglichkeit eine Immuntherapie mit entsprechenden Checkpoint-Inhibitoren anzuwenden. Zugelassen sind aktuell die beiden PD1-Antikörper (programmed cell death Protein 1) Nivolumab und Pembrolizumab, die erstmals in der Checkmate-141-Studie und der Keynote-040-Studie einer Monochemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen waren (Ferris et al., 2016; Burtneß et al., 2019; Cohen et al., 2019; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2019; Pai et al., 2019).

1.2.2.1 Mundhöhle

Die Mundhöhle wird definitionsgemäß durch die Lippen, den harten Gaumen, die Wangenschleimhaut und den Mundboden begrenzt. Sie ist Bestandteil des ersten Abschnittes des Verdauungstraktes und somit verantwortlich für das Schlucken und Schmecken, und übernimmt zudem beim Sprechen und Atmen wichtige Funktionen. Neben dem Erhalt der funktionellen Eigenschaften, ist das postoperative ästhetische Ergebnis für die Betroffenen in diesem Bereich von besonderer Bedeutung (Silverman, 2001; Belcher et al., 2014).

Während kleinere Läsionen in der Mundhöhle transoral, durch den offenen Mund, reseziert werden, ist bei größeren Tumoren meist eine Mandibulotomie, eine Inzision in den Unterkieferknochen, mit Spaltung der Lippen erforderlich (Shah & Gil, 2009). Da die Mundhöhle häufig in die Lymphknoten-Level I – III drainiert, wird im Rahmen der operativen Tumorentfernung eine elektive Halslymphknotendisektion zur Vorbeugung der Metastasierung empfohlen (Wolff, 2012). Die Entnahme von mindestens 18 Lymphknoten ist dabei erforderlich. Lediglich im Stadium T1, N0 kann fallspezifisch eine engmaschige Überwachung in Form von spezialisierten Ultraschallkontrollen des Kopf-Hals-Bereichs erwogen werden (Koyfman et al., 2019). Laut S3-Leitlinie wird postoperativ bei fortgeschrittenen Tumoren der Stadien T3/T4, bei knappen Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion oder Lymphknotenbefall, eine Bestrahlung oder die kombinierte Radiochemotherapie empfohlen. Die alleinige Chemotherapie ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Wolff, 2012).

Da die Diagnosestellung des Mundhöhlenkarzinoms zumeist erst in fortgeschrittenen Stadien erfolgt, ist die 5-Jahres-Überlebensrate bis heute niedrig. Im Stadium I liegt sie bei 72%, im Stadium II bei 54%. Ab Stadium III sinkt die Überlebensrate jedoch auf 37% und im Stadium IV schließlich auf 29% (Pugliano et al., 1999).

1.2.2.2 Nasennebenhöhlen

Die Nasennebenhöhlen sind luftgefüllte Schleimhautaussackungen der Nasenhöhle und gehören funktionell zum Atmungsapparat. Definitionsgemäß zählen zu den Nasennebenhöhlen die Kieferhöhle, die Stirnhöhle, die Keilbeinhöhle und die Siebbeinzellen, wobei Tumoren am häufigsten in der Kieferhöhle lokalisiert sind (Lewis & Castro, 1972, Sanghvi et al., 2014).

Da die Patienten mehrheitlich für lange Zeit asymptomatisch sind, werden Tumoren der Nasennebenhöhlen oft in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (Kermer et al., 2008). Symptome können Schmerzen, Nasenbluten, eine verstopfte Nase oder Doppelbilder sein. Behandelt werden die Karzinome mit der Standardkombination aus Operation und Bestrahlung (Konno et al., 1998; Takahashi et al., 2014).

Die Lymphe der Nasennebenhöhlen drainiert in die Lymphknoten-Level I – III, sowie in die parapharyngealen Lymphknoten. Zur Entfernung der betroffenen Lymphknoten

fürhte man früher eine elektive Ausräumung der Halslymphknoten durch. Heutzutage entfernt man überwiegend die Sentinel-Lymphknoten (Wächterlymphknoten) (Ene et al., 2011). Obwohl Kopf-Hals-Tumore mit circa 3% nur selten in den Nasennebenhöhlen lokalisiert sind, ist die Überlebensrate sehr gering. Das 5-Jahres-Überleben im Stadium I und II betrug in der Studie von Liang et al. von 64,2%, im Stadium III 59,7% und im Stadium IV lediglich 19% (Liang et al., 2015).

1.2.2.3 Pharynx

Der Pharynx (Rachen) wird in die drei Abschnitte Naso-, Oro- und Hypopharynx gegliedert. Je nach Lokalisation können maligne Neoplasien durch unterschiedliche Ursachen bedingt sein und werden in Abhängigkeit davon therapiert. Im Folgenden wird eine genauere Differenzierung der Rachenabschnitte und der jeweiligen Therapie erläutert.

1.2.2.3.1 Nasopharynx

Der Nasopharynx, auch Nasenrachen genannt, bezeichnet eine kleine Struktur, welche oberhalb des weichen Gaumens und unterhalb der Schädelbasis liegt und somit die Nase mit dem Oropharynx verbindet. Bedeutende Funktionen übernimmt er bei Schluckvorgängen und der Atmung. Die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen findet ihren Ursprung überwiegend im Recessus pharyngeus, der sogenannten Rosenmüller-Grube (Sinha & Bhimji, 2018). Assoziiert werden Tumore des Nasopharynx jedoch vor allem mit Infektionen durch EBV, welche lymphoepithelialen Ursprungs sind (Hashibe et al., 2009; Kim et al., 2010).

Da die frühen Symptome wie Nasenbluten, Schwierigkeiten bei der Nasenatmung oder eine Mittelohrentzündung nicht obligat auftreten, erfolgt die Diagnose des Nasopharynxkarzinoms oftmals im fortgeschrittenen Tumorstadium. Symptomatisch werden die betroffenen Patienten häufig erst nach Metastasierung in die Halslymphknoten oder durch Ausfall der Hirnnerven III, V, VI und XII nach Befall der Schädelbasis (Sinha & Bhimji, 2018).

Während im Stadium I die alleinige Strahlentherapie standardmäßig zur Behandlung der Tumoren eingesetzt wird, ist in den weiter fortgeschrittenen Stadien eine Kombination aus Operation und Radiochemotherapie zu empfehlen (Sinha & Bhimji, 2018). Die Lymphe des Nasopharynx drainiert ebenso wie die Lymphe der Nasennebenhöhlen in die Lymphknoten-Level I – III, sowie in die parapharyngealen Lymphknoten. Daher ist die Vorgehensweise bezüglich der Halslymphknoten-dissektion identisch (Ene et al., 2011).

Das 5-Jahres-Überleben liegt bei etwa 46% (Ou et al., 2007). Für die einzelnen Tumorstadien zeigten Ring et al. in ihrer Studie im Stadium I Werte von 66,6% und im Stadium II 20%. Im Stadium III dagegen betrug die Überlebensrate 36,8% und im Stadium IV 24,7% (Ring et al., 1983).

1.2.2.3.2 Oropharynx

Der Oropharynx, der sogenannte Mundrachen, besteht aus dem weichen Teil des Gaumens, den Tonsillen und dem Zungengrund. Wichtige Funktionen übernimmt der Oropharynx bei der Sprachproduktion, der Atmung und dem Schlucken (Belcher et al., 2014). Am häufigsten kommt es in diesem Bereich des Rachens zur Entstehung von Plattenepithelkarzinomen in den Mandeln (Tonsillenkarcinom) (Jones et al., 2003).

In den frühen Tumorstadien I und II erfolgt die Behandlung des Primärtumors zumeist operativ und/oder durch Bestrahlung (Moncrieff et al., 2009). Für die weiter fortgeschrittenen Stadien, zeigten Machtay et al. in ihrer Studie, dass dieses Therapiekonzept sowohl ein schlechteres funktionelles Outcome hervorbrachte, als auch mit einer höheren Lokalrezidivrate verbunden war (Machtay et al., 2002). Im Stadium III wird deshalb teilweise die alleinige Bestrahlung als Mittel der Wahl erwogen (Garden et al., 2004). Zudem wurde in den vergangenen Jahren besonders für die HPV-positiven Oropharynxkarzinome die initiale Radiochemotherapie diskutiert (Machtay et al., 2002).

Generell kann der operative Zugang zum Oropharynxkarzinom transoral, transmandibulär oder transpharyngeal erfolgen. Vor allem der transorale Roboterlaser (TORS) konnte seit seiner Vorstellung im Jahr 2005 laut unterschiedlicher Studien zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, des

kosmetischen und funktionellen Ergebnisses, aber auch zu einer Verringerung von OP-Komplikationen und der Verkürzung von Krankenhausaufenthalten beitragen (Dziegielewski et al., 2013; Moore et al., 2017). Weitere Verfahrenstechniken, die der Tumorentfernung dienen, sind die uni- oder bipolare Elektrokauterisation und die CO₂-Laserchirurgie (Laccourreya et al., 2005; Haughey et al., 2011).

Die Lymphe des Oropharynx drainiert überwiegend in die Lymphknoten-Level II – IV, sowie in die retropharyngealen Lymphknoten, und können je nach N-Klassifikation, bei N0 und N1 mit Operation oder Bestrahlung, und bei N2 - N3 mit Radiochemotherapie behandelt werden (Cooper et al., 2004; Moore et al., 2013; Belcher et al., 2014). Das 5-Jahres-Überleben beträgt für das Stadium I 67%, für das Stadium II 46% und für die Stadien III und IV, 31% und 32% (Pugliano et al., 1997).

1.2.2.3.3 Hypopharynx

Der Hypopharynx bezeichnet den untersten Teil des Rachens, von der Oberkante der Epiglottis bis zum oberen Ösophagusmund. Unterteilt wird er in drei Bereiche: Sinus piriformis, Hypopharynxhinterwand und Postkrikoidregion. Damit ist er Bestandteil des Schluckvorganges (Joo et al., 2010; Belcher et al., 2014).

Die Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx bilden sich überwiegend im Sinus piriformis (Joo et al., 2010). Durch die oftmals spät auftretenden Symptome wie Dysphagie, Globusgefühl und Otalgie, wird eine Vielzahl der Karzinome in fortgeschrittenem Stadium und erst bei Lymphknotenbefall diagnostiziert (Eckel et al., 2001; Hall et al., 2008; Gupta et al., 2009). Da zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in 60 - 80% der Fälle Metastasen vorhanden sind, empfiehlt das National Cancer Institute neben der Tumorresektion die postoperative Bestrahlung (Lefebvre et al., 1987; Ho et al., 1993; Steiner et al., 2001).

Die operative Resektion von Hypopharynxkarzinomen wird vor allem für Patienten mit Tumoren in den frühen Stadien T1 und T2 empfohlen. Des Weiteren werden alle fortgeschrittenen Tumore entfernt, welche bereits den Larynx und den Hypopharynx stark in ihrer Funktion einschränken.

Generell gibt es drei Möglichkeiten der Tumorresektion in diesem Rachenbereich:

- (1) die offene Operation mit totaler Laryngopharyngektomie oder totale Laryngektomie mit teilweiser Entfernung des Pharynx,
- (2) die teilweise offene Operation durch Teil-Laryngektomie mit Pharyngektomie und
- (3) der teilweise transorale, minimalinvasive Eingriff (Takes et al., 2012).

Der Hypopharynx drainiert überwiegend in die Lymphknoten-Level II – IV, weshalb bei frühen Tumorstadien eine ipsilaterale selektive Ausräumung der Halslymphknoten empfohlen wird. Bei fortgeschrittenen Karzinomen erfolgt die Entfernung der entsprechenden Halslymphknoten bilateral sowie paratracheal und gegebenenfalls mediastinal (Martins, 2001; Joo et al., 2010; Dequanter et al., 2013). Obwohl Tumore des Hypopharynx mit 3 - 5% aller Kopf-Hals-Tumore eher selten vorkommen, haben sie mit etwa 35% (zwischen 15% und 45%) die geringste 5-Jahres-Überlebensrate (Steiner et al., 2001; Hall et al., 2008; Cooper et al., 2009; Kuo et al., 2014). Unabhängig von der Art der Therapie liegt die Rate für die einzelnen Stadien bei 63% im Stadium I, 58% im Stadium II, 42% im Stadium III und 22% im Stadium IV (Hoffman et al., 1997).

1.2.2.4 Larynx

Der Larynx, welcher in Supraglottis, Glottis und Subglottis untergliedert wird, ist funktionell beteiligt an der Atmung, der Sprechfunktion und dem Schluckakt. Larynxtumore gehören global zu den zweithäufigsten, deutschlandweit dritthäufigsten Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches (Belcher et al., 2014; Bray et al., 2018; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2019). Die Mehrheit der Plattenepithelkarzinome des Larynx entwickelt sich in den Bereichen der Supraglottis mit etwa 17 - 23% und der Glottis mit circa 75 - 80%. 2 - 5% entstehen auf rein subglottischer Ebene (Chen et al., 2011; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2019).

Die Diagnosestellung erfolgt dabei häufig in einem T1-Stadium (40%), da vor allem Tumore der Glottis frühzeitig Heiserkeit verursachen. Weitere Symptome können

Stimmveränderungen, Beschwerden während des Schluckens oder des Atmens, sowie eine Hämoptoe sein (Robert Koch-Institut, 2019; Wiegand, 2020).

Operativ werden die Larynxkarzinome in den Stadien T1 und T2 vor allem mittels transoraler CO₂-Lasermikrochirurgie (TLM) entfernt. Eine weitere Option ist TORS (Grant et al., 2010; Sandulache & Kupferman, 2014; Harris et al., 2018; van Loon et al., 2018). Trotz eines schlechteren Outcomes der lokalen Tumorkontrolle kann statt der Resektion, bei nicht ausreichender visueller Darstellung, die Bestrahlung des Karzinoms gerechtfertigt sein (Scola et al., 2001).

Bei fortgeschrittenen Tumoren, welche seit 1873 nach erstmaliger Beschreibung durch Billroth in Form der totalen Laryngektomie behandelt wurden, rückt seit der Studie des Department of Veterans Affairs im Jahr 1991, zunehmend auch die Anwendung von Radiochemotherapie mit Cisplatin (alternativ auch 5-Fluoruracil, Mitomycin C oder Cetuximab) in den Vordergrund (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study et al., 1991). Dennoch zeigten aktuelle Studien eine Überlegenheit der Laryngektomie im Vergleich zur primären RCT, mit einem insgesamt besseren Outcome für Tumoren im Stadium T4 mit großflächiger Infiltration des Schilddrüsens (Vahl et al., 2019; Wiegand, 2020).

Die lymphatische Ausbreitung erfolgt in die Lymphknoten-Level II – IV, wobei die Glottis auch in Level VI drainiert. Während die Stadien N0 und N1 nach TNM-Klassifikation ebenso wie der Primärtumor durch Ausräumung der Halslymphknoten und Bestrahlung behandelt werden sollten, ist bei N3 und N4 additiv eine Chemotherapie zu empfehlen (Yuce et al., 2009; Belcher et al., 2014).

Das 5-Jahres-Überleben liegt laut Brandstorp-Boesen, Sorum Falk et al. für Supraglottistumoren für die Stadien I und II bei 40% und 47% und für die Stadien III und IV bei 42,9% und 30,3% (Brandstorp-Boesen et al., 2017). Für Tumore des Larynx insgesamt konnte aktuell eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 62% bei Männern und 65% bei Frauen eruiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2019; American Cancer Society, 2020).

In der Glottis lokalisierte Karzinome haben hierbei jedoch die beste Prognose, die subglottisch gelegenen die schlechteste (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2019).

1.2.3 Adjuvante/postoperative Therapie

Für viele Jahre war die postoperative Radiotherapie das Mittel der Wahl für die Behandlung fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches. Erstmals zeigte sich dies bei einer von Fletcher und Evers in den 1960er Jahren durchgeführten Studie, bei der nach adjuvanter Bestrahlung gute Ergebnisse hinsichtlich der Tumorkontrolle erzielt wurden (Fletcher & Evers, 1970). Auch in späteren Studien zeigte sich, dass hierdurch bisherige Behandlungsfehler im postoperativen Setting signifikant reduziert werden konnten (Barkley et al., 1972; Vikram et al., 1984).

Es gab zudem Untersuchungen, bei denen nicht nur die Strahlendosis an sich variiert wurde, sondern auch die Fraktionierungsschemata. Anwendung fanden einerseits die sogenannte Akzelerierung, eine Reduktion der Gesamtbehandlungszeit und andererseits die Hyperfraktionierung, eine Erhöhung der Gesamtdosis mit gleichzeitiger Reduzierung der Dosis pro Fraktion. Beides führte insgesamt zu einer besseren Tumorkontrolle (Bernier, 2006). Dennoch blieben die Zahlen für Lokalrezidive mit 30 - 60% und das Auftreten von Fernmetastasen mit 25 - 30% weiterhin hoch, und die 5-Jahres-Überlebensrate mit 40% niedrig (Hong, 1992; Laramore et al., 1992; Bernier, 2006). Auch die Zahlen für die lokale Tumorkontrolle schwankten innerhalb verschiedener Studien deutlich (Barkley et al., 1972; Laramore et al., 1993).

Es stellte sich heraus, dass die Kombination aus Operation und Bestrahlung bessere Ergebnisse für früh diagnostizierte Tumoren der Stadien T1 und T2 erbrachte. Die Problematik der fortgeschrittenen (T3/T4) Karzinome ist, dass zum Zeitpunkt der Diagnose häufig eine extrakapsuläre Tumorausbreitung im Lymphknoten stattgefunden hat und bereits multiple Lymphknoten involviert sind. Postoperativ werden zudem oftmals inadäquate Tumorränder festgestellt, weshalb durch diese Faktoren das häufige Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen erklärt werden kann (Bernier et al., 2005).

Ursprünglich war die Anwendung von Chemotherapie für diejenigen Patienten angedacht, welche bereits inoperable Tumoren oder Metastasen aufwiesen (Bernier & Cooper, 2005). In den späten 1970er Jahren zeigten genauere Analysen jedoch, dass die Effektivität der Radiotherapie durch die Kombination mit zytotoxischen

Medikamenten teilweise verbessert werden konnte (Stell & Rawson, 1990; Munro, 1995; El-Sayed & Nelson, 1996; Browman et al., 2001). In den 1990er Jahren war schließlich die Radiochemotherapie zum ersten Mal Teil des postoperativen Behandlungskonzeptes. Die ersten Daten nach der Umsetzung dieser Form der adjuvanten Therapie rief, aufgrund der geringen Studienpopulationen zum damaligen Zeitpunkt, neben wenigen Verbesserungen von Tumorkontrolle und Gesamtüberleben jedoch überwiegend weitere Kontroversen bezüglich vorhandener therapeutischer Optionen hervor (Weissberg et al., 1989; Bachaud et al., 1991; Weissler et al., 1992; Haffty et al., 1993; Bachaud et al., 1996; Merlano et al., 1996; Brizel et al., 1998; Wendt et al., 1998).

Im Jahr 2004 änderte sich schließlich durch zwei unabhängig voneinander durchgeführte Studien in Europa und in den USA, veröffentlicht im New England Journal of Medicine, die Situation (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004). Verglichen wurde die Radiochemotherapie mit der alleinigen Radiotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx und des Hypopharynx. Die Chemotherapie mit hochdosiertem Cisplatin beinhaltete eine Anwendung von 100 mg/m² Körperoberfläche. Die Bestrahlung erfolgte in einer Gesamtdosis zwischen 60 und 66 Gy (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004).

Studien der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) und der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) belegten, dass die postoperative hochdosierte Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Radiotherapie zur Verbesserung der Tumorkontrolle und somit zur Rezidivfreiheit führten (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004). Eine Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte lediglich die EORTC Studie aufweisen (Bernier et al., 2004).

Obwohl die simultane postoperative Radio- und Chemotherapie bis heute den höchsten Stellenwert in der Behandlung fortgeschrittener Karzinome im Kopf-Hals-Bereich einnimmt, sind die Daten für die lokale Tumorkontrolle, die Bildung von Fernmetastasen und das Gesamtüberleben bisher nicht zufriedenstellend. Auch die, infolge der Behandlung entstehenden Komorbiditäten spielen für die Betroffenen eine erhebliche Rolle und bedürfen einer Verbesserung.

2 Problemstellung

Mehr als die Hälfte aller Kopf-Hals-Tumore befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Für die Patienten zeigte sich in den letzten Jahren, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 40 - 50%, keine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebenserwartung (Guntinas-Lichius et al., 2010; Leemans et al., 2011; Sadick et al., 2012).

Problematisch sind die vorangeschrittenen Tumorstadien T3 und T4 vor allem deshalb, weil diese häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fernmetastasiert sind (Leemans et al., 2011). Zudem ist die Rate der Lokalrezidive hoch (Graveland et al., 2009; Psyrri et al., 2010).

Studien haben bereits nachgewiesen, dass einer der Hauptprognosefaktoren für die Entwicklung von lokalen Rezidiven ein positiver postoperativer Resektionsrand ist (Zeleftsky et al., 1990; Bernier et al., 2005; Langendijk et al., 2005; Le Tourneau et al., 2008; Pignon et al., 2009; Li et al., 2018). Dennoch gibt es aktuell keine allgemeingültige Definition darüber, welchen Mindestabstand die Resektionsränder im tumorfreien Gewebe aufweisen müssen, um das Entstehen von Tumorrezidiven zu verhindern (Smits et al., 2016; Mannelli et al., 2019).

Konsens besteht jedoch darin, dass sofern das umliegende Gewebe nach operativer Entfernung des primären Karzinoms bei der anschließenden histopathologischen Analyse nicht tumorfrei ist, eine Nachresektion angestrebt werden soll (Graveland et al., 2009).

Ein weiterer Faktor, der besonders die generelle Überlebensrate (OS = overall survival), sowie die Rezidivfreiheit (RFI = rezidivfreies Intervall) beeinflusst, ist die Tumorausbreitung nach Kapselruptur betroffener Lymphknoten (ECE = extracapsular extension) (Noone et al., 1974; Snow et al., 1982; Huang et al., 1992; Steinhart et al., 1994; Brasilino de Carvalho, 1998; Tankere et al., 2000; Ferlito et al., 2002; Suoglu et al., 2002; Greenberg et al., 2003; Woolgar et al., 2003; Wenzel & Koch, 2004; Marra et al. 2019).

Die Hamburger Arbeitsgruppe von Wenzel und Koch hat hierzu ein histologisches Schema mit sieben Stufen erstellt, welches den Übergang einer intranodalen Metastasierung bis hin zur Kapselruptur mit extrakapsulärem Tumorwachstum veranschaulicht (Wenzel & Koch, 2004).

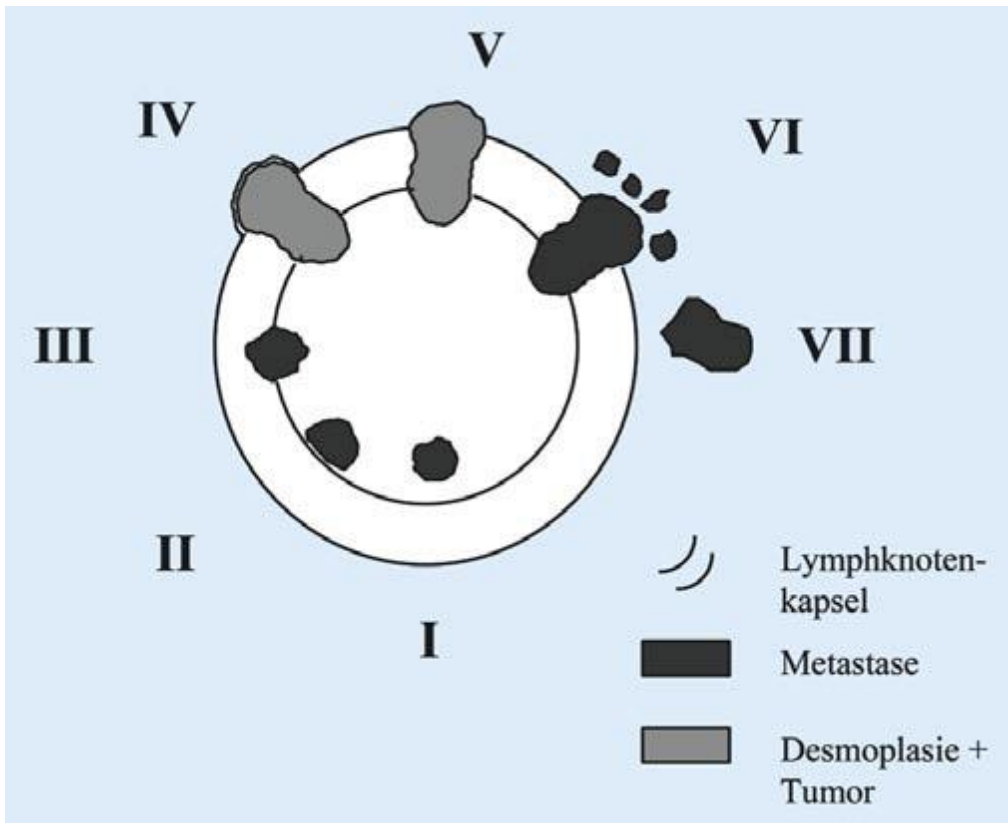


Abb. 2 Histologisches Stufenmodell der Lymphknotenmetastasierung nach Wenzel und Koch (Wenzel & Koch, 2004)

(I=inselartige Metastase ohne direkten Kontakt zur Lymphknoten-kapsel

II=inselartige Metastase mit direktem Kontakt zur Kapsel

III=Infiltration der Kapsel ohne Ruptur

IV=fibrotischer Umbau des Lymphknotens (Desmoplasie) mit intakter Kapsel

V=Desmoplasie mit Verlust der Kontinuität der Kapsellamelle

VI=Kapselruptur und Ausbreitung zum perinodalen Fettgewebe

VII=weitere Dissemination des Tumors nach Kapselruptur)

Sowohl ein postoperativer positiver R-Status, als auch der Nachweis einer extrakapsulären Tumorausbreitung sind durch Studien belegte Indikationen für die Anwendung adjuvanter Radiochemotherapie (Myers et al., 2001; Amit et al., 2016; An et al., 2017; Matsumoto et al., 2017).

Durch den Mangel an Definitionen und Leitlinien, die für eindeutige Aussagen über das Vorhandensein von Risikofaktoren benötigt werden, ist es bis heute eine stetige Herausforderung die optimale Behandlung für die Betroffenen individuell festzulegen. Die adäquate Anwendung der adjuvanten Therapie ist besonders wichtig, da in Studien bereits über einige Spätfolgen und ein erhöhtes Morbiditätsrisiko durch die Toxizität der Radiochemotherapie berichtet wurde. Beispiele sind das Sicca-Syndrom, die Mukositis, die Dysphagie, die Fibrose oder die Pneumonie (Machtay et al., 2008; Keereweer et al., 2012; Hoffmann et al., 2015; Merlotti et al., 2017).

Die hier vorliegende Studie untersucht bei einem Kollektiv von 534 Patienten das Gesamtüberleben (OS) und das rezidivfreie Intervall (RFI) in Abhängigkeit des jeweiligen R-Status. Unterschieden wird dabei zwischen R0 nach Erstresektion und R0 nach Nachresektion, R1, R2 und Rx. Darüber hinaus prüft sie für alle Betroffenen, bei denen eine extrakapsuläre Tumorausbreitung oder ein unklar definierter Tumorrand nachgewiesen wurde, ob es zu einer Übertherapie in Form von Radiochemotherapie kam.

3 Material und Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patienten mit diagnostiziertem Plattenepithelkarzinom im oberen Aerodigestivtrakt, die zwischen den Jahren 2001 und 2011 in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München primär operativ behandelt wurden.

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe des Programms „SAP“, womit die Einsicht in Arztbriefe, OP-Berichte, Histologie oder Empfehlungen des interdisziplinären Tumorboards aller Betroffenen möglich war.

Insgesamt konnten über eine Periode von zehn Jahren die Daten von 1057 Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich erfasst werden. Der Befund wurde bei allen Betroffenen von mindestens zwei Pathologen unabhängig voneinander festgestellt. Unter Beachtung der von dieser Studie festgelegten Kriterien wurden die Daten von 534 Personen analysiert.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt.

Die expliziten Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren folgende:

- (1) die Erstdiagnose eines bioptisch gesicherten Plattenepithelkarzinoms des oberen Aerodigestivtraktes,
- (2) die operative Behandlung des Tumors in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar – mit oder ohne anschließender adjuvanter Therapie,
- (3) sämtliche T-Stadien, mit oder ohne fortgeschrittene Lymphknotenmetastasierung.

Kriterien, die zum Ausschluss in dieser Studie geführt haben, waren

- (1) Dysplasien,
- (2) Carcinoma in Situ,
- (3) andere histologische Subtypen.

Klinische Parameter wie Alter, Geschlecht, Stadien nach TNM-Klassifikation, Grading und Therapieverfahren wurden retrospektiv gesammelt. Zudem wurden Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten, beispielsweise das Rezidivverhalten des Tumors, aber auch der Verlust von adäquaten Follow-up-Untersuchungen oder ein Versterben der Patienten festgehalten.

Neben den klinischen Daten, wurden auch die histologischen Befunde der Personen rückblickend untersucht. Erfasst wurde dabei der maximale Tumordurchmesser, sowie der minimale Abstand der tumorfreien Ränder hinsichtlich Zirkumferenz und Tiefe. Darüber hinaus wurde unterschieden, ob tumorfreie Ränder nach Erstresektion oder nach einer Nachresektion erzielt wurden.

Der Lymphknotenstatus konnte anhand der 7ten Edition des UICC Klassifikationssystems eingestuft werden. Außerdem wurde bei allen Tumorpräparaten überprüft, ob eine Kapselüberschreitung stattgefunden hat. Alle retrospektiv gesammelten Parameter dieser Studie, befinden sich zusammengefasst in Tabelle 7.

Tab. 7 Untersuchungsvariablen im Überblick

Untersuchungsvariablen der 534 Patienten	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - Tumorlokalisierung - maximaler Tumordurchmesser - TNM-Stadien - Grading - Operationstechnik am Primärtumor - Dissektion der Halslymphknoten - Therapieverfahren: <ul style="list-style-type: none"> • alleinige operative Behandlung • Operation + RT • Operation + RCT - minimaler tumorfreier Abstand - R-Status - ECE-Status - Tumorrezidive - Tod des Patienten
---	---

3.2 Patientenkollektiv

Bei den 534, in diese Studie eingeschlossen Personen, handelt es sich um 465 Männer (87%) und 69 Frauen (13%). Im Folgenden werden die Betroffenen stets unter dem Begriff „Patienten“ zusammengefasst, sofern das Geschlecht nicht explizit von Bedeutung ist. Das durchschnittliche Alter beträgt dabei 59 Jahre für das gesamte Patientenkollektiv. Alle Personen wurden erstmals an ihrem Primärtumor in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar operiert.

Weiter untergliedert wurde das Kollektiv anschließend in drei Gruppen:

- (1) Patient wurde primär operativ behandelt,
- (2) Patient wurde primär operativ behandelt mit postoperativer Radiotherapie,
- (3) Patient wurde primär operativ behandelt mit postoperativer Radiochemotherapie.

Auch die genauen Loci der Tumoren wurden herausgefiltert:

- (1) Nasennebenhöhlen,
- (2) Nasopharynx,
- (3) Oropharynx,
- (4) Hypopharynx,
- (5) Larynx,
- (6) Mundhöhle.

Anschließend konnten diese entsprechend der TNM-Klassifikation und dem jeweiligen Grading gruppiert werden. Zudem wurde für alle bereits genannten Parameter wie Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, TNM-Stadien und Grading zwischen dem jeweiligen R-Status nach erfolgter Erstresektion unterschieden. Untergliedert wurde dabei folgendermaßen:

- (1) R0-Status nach Erstresektion,
- (2) R0-Status nach Nachresektion,
- (3) R1-Status,

- (4) R2-Status,
- (5) Rx-Status.

Der größte histopathologische Tumordurchmesser, sowie der kleinste tumorfreie Abstand wurden vor allem für den R-Status nach Erstresektion, den R0-Status nach Nachresektion und den R1-Status analysiert. Ebenso wurde für alle Gruppen der verschiedenen R-Status retrospektiv untersucht, welche operative Technik zur Tumorresektion geführt hat und ob eine zusätzliche Dissektion der Halslymphknoten vorgenommen wurde. Bei einem unzureichend definierten R-Status wurde zudem ermittelt, ob eine Übertherapie durch Anwendung von RT und RCT zustande gekommen ist. Zuletzt wurde bei allen Tumorpräparaten der entsprechende ECE-Status erfasst.

3.3 Statistische Auswertung

Für diese Studie wurde die Datensammlung mittels Microsoft Office Excel 2013 und die statistische Auswertung mithilfe des Programms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Software for Windows, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich qualitativer Merkmale wurden unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests, sowie des exakten Tests nach Fischer überprüft. Quantitative Variablen wurden hingegen mit dem T-Test für unverbundene Stichproben untersucht. Dabei wurde eine Normalverteilung innerhalb der Gruppen angenommen. Bei Vergleichen von mehr als zwei Gruppen wurde eine Varianzanalyse („ANOVA = Analysis of variance“) oder der Tukey post-hoc Test durchgeführt.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer kalkuliert und die Überlebenskurven durch ebendiesen dargestellt. Der Log-Rank-Test, der dem Vergleich von Überlebensraten zweier oder mehrerer Stichproben dient, wurde zur weiteren Analyse verwendet.

Zur Schätzung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die Dauer bis zum Eintreten von Ereignissen ("Überlebenszeit") kam die sogenannte Cox Regression zur Anwendung.

Zudem wurden die Überlebenszeiten zweier Gruppen mithilfe der Hazard-Ratio analysiert. „Hazard“ steht für die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis innerhalb eines bestimmten Zeitraumes eintritt. Die Hazard-Ratio entspricht dem Verhältnis der Hazard-Raten zweier Gruppen. Das Risiko beider Gruppen dafür, dass ein „Ereignis“ zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt wird demnach in Relation gesetzt. Liegt die Hazard-Rate über 1, ist das Risiko der beobachteten Gruppe größer innerhalb einer vordefinierten Zeitspanne ein „Ereignis“ zu erleiden.

Das statistische Signifikanzniveau wird durch den p-Wert angegeben. Dieser beschreibt die Wahrscheinlichkeit, das Beobachtete zu erhalten oder ein in Richtung der Alternative extremeres Ereignis unter der Nullhypothese zu beobachten. Ist der p-Wert klein, so spricht dies dafür, dass die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen werden kann. Ist der Wert kleiner als 0,05, spricht man von statistischer Signifikanz (Bender, 2007).

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Ergebnisse

4.1.1 R-Status der Studienpopulation

Alle der genannten Untersuchungsvariablen wurden hinsichtlich des unterschiedlichen Resektionsstatus untersucht. Von den insgesamt 534 Patienten, wurde bei 341 (63,8%) der Betroffenen ein R0-Status am Tumorzellpräparat erzielt. Bei weiteren 55 (10,3%) konnte der R0-Status nach einer Nachresektion bewirkt werden. Einen R1-Status wiesen 77 (14,4%) Personen auf, was bedeutet, dass nach der Primäroperation dieser Betroffenen weiterhin histologisch Tumorzellen festgestellt wurden.

Einen R2-Status, bei welchem der Tumor trotz eines Resektionsversuchs makroskopisch sichtbar bleibt, zeigten sieben (1,3%) Patienten. In einigen Fällen konnte zudem kein eindeutiger Resektionsstatus ermittelt werden. 54 (10,1%) Patienten wiesen demnach einen Rx-Status auf (Siehe Tabelle 8).

Tab. 8 Unterteilung des R-Status im Patientenkollektiv

R-Status	Anzahl der Patienten	Prozent (%)
R0 nach Erstresektion	341	63,8
R0 nach Nachresektion	55	10,3
R1	77	14,4
R2	7	1,3
Rx	54	10,1
Total	534	100,0

4.1.2 R-Status in Bezug auf Alters- und Geschlechterverteilung

Das durchschnittliche Alter aller Patienten lag zwischen 55 und 63 Jahren. Hinsichtlich des unterschiedlichen R-Status gab es dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,9$ (ANOVA); Tabelle 9). Betrachtet man die generelle Verteilung der Geschlechter, die an einem Plattenepithelkarzinom im oberen Aerodigestivtrakt im untersuchten Zeitraum der Studie erkrankt und mindestens operativ behandelt wurden, ist festzustellen, dass der Anteil männlicher Patienten ($n = 465$ (87%)) deutlich über dem der weiblichen Betroffenen ($n = 69$ (13%)) lag.

Die Untersuchung des Geschlechts bezüglich des jeweiligen R-Status zeigte zudem signifikante Unterschiede ($p = 0,009$ (Chi-Quadrat-Test); Tabelle 9). Die post-hoc Analyse kristallisierte vor allem einen höheren Prozentsatz an Frauen mit R2-Status

im Gegensatz zu denjenigen mit R0-Status bei Erstresektion (R0 FP = R0 at first pass) heraus. Alle anderen Gruppen zeigten keine Differenzen.

Tab. 9 Übersicht Alter und Geschlecht hinsichtlich des R-Status

	R0 FP (R0 at first pass)	R0 FUR (R0 after follow-up-resection)	R1	R2	Rx	p-Wert (statistischer Test)
Alter (Jahre)						0,9 (ANOVA)
Median	59	55	56	63	58	
Mittelwert ± SD	59±10	58±10	59±10	61±12	59±10	
Geschlecht, n (%)						0,009
Männlich	310(91)	46(84)	60(78)	6(86)	43(80)	(Chi-Quadrat-Test)
Weiblich	31(9)	9(16)	17(22)	1(14)	11(20)	

4.1.3 R-Status und Tumorlokalisierung

Bei der Analyse der Lokalisation des Ersttumors wurden alle Bereiche des oberen Aerodigestivtraktes miteingeschlossen (siehe Tabelle 10), jedoch erwiesen sich die Plattenepithelkarzinome des Oropharynx, als die am häufigsten diagnostizierten.

Insgesamt 208 (39%) Patienten wurden operativ am Oropharynx behandelt. Tumoren am Larynx konnten bei 110 (20,6%) und in der Mundhöhle bei 105 (19,7%) der in dieser Studie therapierten Personen festgestellt werden. Weitere 81 (15,1%) Betroffene hatten die Diagnose eines Tumors im Hypopharynx, 28 (5,2%) in den Nasennebenhöhlen und lediglich zwei (0,4%) im Nasopharynx.

Signifikante Unterschiede zwischen den Lokalisationen der Ersttumoren zeigten sich in Bezug auf den R-Status. Ein Rx-Status lag überwiegend bei Tumoren im Bereich

des Oropharynx (n = 27 (50%)) und der Nasennebenhöhlen (n = 11 (20%)) (p < 0,0001 (Chi-Quadrat-Test); Tabelle 10) vor.

Tab. 10 Übersicht der Tumorlokalisationen

	R0 FP (R0 at first pass)	R0 FUR (R0 after follow-up-resection)	R1	R2	Rx	p-Wert (statistischer Test)
Lokalisation, n (%)						< 0,0001 (Chi-Quadrat-Test)
Nasennebenhöhlen	11(3)	4(7)	2(3)	0	11(20)	
Nasopharynx	0	0	2(3)	0	0	
Oropharynx	129(38)	17(31)	33(43)	2(29)	27(50)	
Hypopharynx	49(14)	8(15)	16(21)	2(29)	6(11)	
Larynx	72(21)	13(24)	15(20)	1(14)	9(17)	
Mundhöhle	80(24)	13(24)	9(12)	2(29)	1(2)	

4.1.4 R-Status hinsichtlich TNM-Klassifikation und Grading

Des weiteren wurden alle Patienten je nach ihrem Resektionsstatus (R-Status) in die entsprechenden TNM-Stadien eingeteilt. Bei Analysen der T-Stadien wurden dabei keine Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen ermittelt (p = 0,13 (Chi-Quadrat-Test); Tabelle 11).

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich dagegen in der Untersuchung der N-Stadien. Vor allem die post-hoc-Analysen der weiter fortgeschrittenen Stadien, pN2b und pN3 bei einem R2-Status, zeigten einen signifikanten p-Wert von 0,042 ((Chi-Quadrat-Test); Tabelle 11). Alle anderen Gruppen wiesen auch hierbei keine Differenzen auf. Das M-Stadium betreffend, konnte bei 529 (99%) Personen zum Zeitpunkt der Diagnose des Ersttumors keine Metastasen (M0) festgestellt werden. Dies bedeutet folglich, dass nur bei fünf (1%) Betroffenen bereits Fernmetastasen

(M1) nachgewiesen wurden (Tabelle 11). Auch der Differenzierungsgrad der Tumoren, das Grading, wurde bei allen R-Status retrospektiv überprüft. Bei der Mehrheit des Patientenkollektivs erfolgte die Einteilung in G2 (n = 268 (50,2%)) und G3 (n = 237 (44,4%)). Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p = 0,15 (Chi-Quadrat-Test); Tabelle 11).

Tab. 11 TNM-Klassifikation und Grading je nach R-Status

	R0 FP (R0 at first pass)	R0 FUR (R0 after follow-up- resection)	R1	R2	Rx	p-Wert (statistischer Test)
T-Stadium, n (%)						0,13 (Chi-Quadrat- Test)
T1	139(41)	21(38)	30(39)	1(14)	16(30)	
T2	124(36)	19(35)	30(39)	1(14)	25(46)	
T3	41(12)	13(24)	6(8)	3(43)	7(13)	
T4	37(11)	2(4)	11(14)	2(29)	6(11)	
N-Stadium, n (%)						0,042 (Chi-Quadrat- Test)
N0	171(50)	30(55)	38(49)	1(14)	24(44)	
N1	59(17)	7(13)	2(3)	1(14)	7(13)	
N2a	83(24)	12(22)	30(39)	3(43)	15(28)	
N2b	26(8)	6(11)	6(8)	1(14)	7(13)	
N3	2(1)	0	1(1)	1(14)	1(2)	
M-Stadium, n (%)						0,88 (Chi-Quadrat- Test)
M0	338(99)	55(100)	76(99)	7(100)	53(98)	
M1	3(1)	0	1(1)	0	1(2)	

Grading, n (%)						0,15 (Chi-Quadrat- Test)
G1	14(5)	2(4)	1(1)	0	1(2)	
G2	184(54)	28(51)	28(36)	5(71)	23(43)	
G3	135(40)	23(42)	47(61)	2(29)	30(55)	
G4	3(1)	1(2)	0	0	0	
Gx	3(1)	1(2)	1(1)	0	0	

4.1.5 R-Status hinsichtlich histologischer Messdaten

Neben den bereits festgestellten Parametern (TNM-Stadium und Grading) wurde zusätzlich für alle Tumorpräparate der histologisch maximale Durchmesser der Karzinome, sowie der kleinste tumorfreie Abstand erhoben (Tabelle 12). Darüber hinaus wurden auch diese Daten hinsichtlich des R-Status analysiert. Im Fokus standen hierbei jedoch R0 FP (R0 at first pass), R0 FUR (R0 after follow-up-resection) und R1. Die maximalen Werte der Tumordurchmesser reichten dabei von 24 bis 25 mm. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es nicht ($p = 0,94$ (ANOVA); Tabelle 12). Der minimale tumorfreie Abstand maß 4 mm bei einem R0-Status nach Erstresektion und 5 mm bei einem R0-Status nach Nachresektion. Diese Werte zeigten jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,053$ (T-Test für unverbundene Stichproben); Tabelle 12). Interessanterweise konnte aufgezeigt werden, dass sich bei einem R0-Status nach Erstresektion ($n = 160$ (47%)) und einem R0-Status nach Nachresektion ($n = 28$ (51%)) der kleinste Rand zirkumferent ausdehnte. Bei der Analyse des R1-Status lag der kleinste Abstand hingegen in der Tiefe ($n = 35$ (46%)) ($p = 0,41$ (Chi-Quadrat-Test); Tabelle 12).

Tab. 12 Histologische Messdaten des maximalen Tumordurchmessers und des minimalen tumorfreien Randes

	R0 FP (R0 at first pass)	R0 FUR (R0 after follow-up-resection)	R1	p-Wert (statistischer Test)
N	341	55	77	
Maximaler Tumordurchmesser [mm]	24±13	25±13	24±15	0,94 (ANOVA)
Minimaler tumorfreier Rand [mm]	4±4	5±5		0,053 (T-Test)
Kleinster tumorfreier Rand, n (%)				0,41 (Chi-Quadrat-Test)
Zirkumferenz	160(47)	28(51)	27(35)	
Tiefe	129(38)	17(31)	35(46)	
Beides	52(15)	9(16)	15(19)	

4.2 Einflussfaktoren auf Überlebensparameter

4.2.1 Einfluss des R-Status auf Überleben und Tumorrezidive

Die retrospektive Analyse der Gesamtüberlebensdaten, sowie des tumorrezidivfreien Überlebens zeigte signifikante Unterschiede hinsichtlich des Resektionsstatus. Während diejenigen Personen, bei denen eine R0-Resektion erzielt wurde eine Gesamtüberlebensrate von durchschnittlich 95 Monaten aufwiesen, schrumpfte diese bei dem Ergebnis eines R1-Status auf 56 Monaten. Hierbei wurde bezüglich des R0-Status kein Unterschied gemacht, ob R0 bereits nach Erstresektion oder nach Nachresektion des Primärtumors erreicht wurde.

Patienten, bei denen ein R2-Status nach der Operation vorlag, überlebten im Schnitt lediglich 35 Monate. Bei den betroffenen Personen mit unklarem R-Status, also mit Rx, lag die mittlere Überlebensrate jedoch bei 63 Monaten ($p < 0,0001$ (Log-Rank-Test); Abbildung 3a).

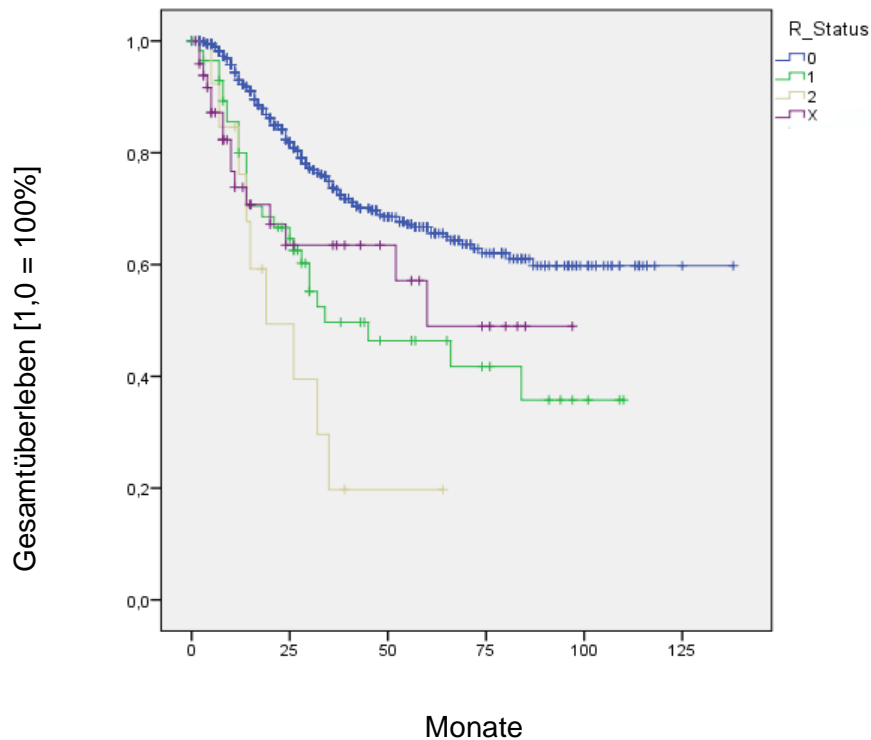


Abb. 3a Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des R-Status

Ähnlich wie das Gesamtüberleben der Patienten, zeigte auch die Analyse im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben vergleichbar signifikante Ergebnisse. Betroffene mit R0-Status konnten bei durchschnittlich 96 Monaten mit Abstand das größte Intervall ohne Rezidive nachweisen. Auch hier fand sich kein Unterschied zwischen R0 nach Erstresektion oder nach Nachresektion. Wie bei bereits beschriebener Gesamtüberlebensrate, verringerten sich bei Verschlechterung des R-Status die Intervalle ohne Rezidiv deutlich. Diejenigen Personen, bei denen ein R1-Status vorlag, hatten im Mittel 58 Monate keine diagnostizierten Rezidive. Weiter sank die Zahl der rezidivfreien Monate bei allen R2-Status im Durchschnitt auf 30 Monate. Interessanterweise blieb das rezidivfreie Intervall von 60 Monaten für Patienten mit Rx-Status ähnlich hoch wie die generelle Überlebensrate ($p < 0,0001$ (Log-Rank-Test); Abbildung 3b).

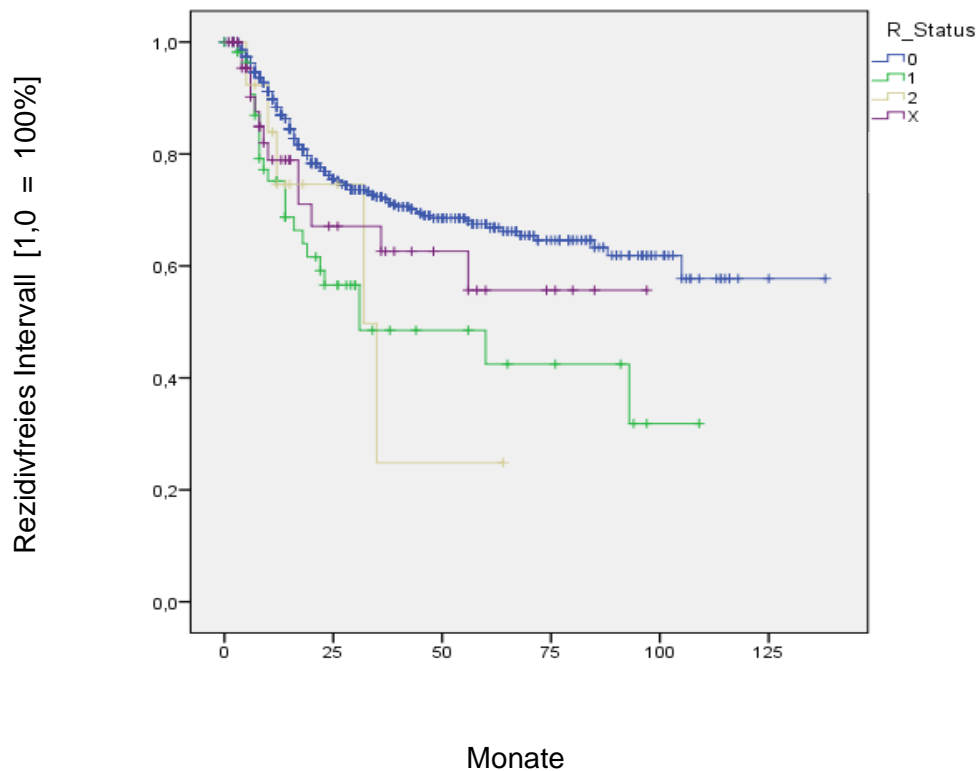


Abb. 3b Kaplan-Meier-Kurve: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit des R-Status

4.2.2 Analyse weiterer möglicher Einflussfaktoren

Bei der Untersuchung weiterer Einflussfaktoren auf die beschriebenen Überlebensparameter konnte unter Anwendung der proportionalen Cox Regression festgestellt werden, dass weder das Alter oder Geschlecht der Patienten, noch die chirurgische Resektionstechnik oder die unterschiedliche Tumorlokalisation das Gesamtüberleben maßgeblich determinierten.

Ausschließlich die Betrachtung der T-Stadien führte zu signifikanten Ergebnissen. Verglichen wurden dabei vor allem die Stadien T1/2 und T3/4 als Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben der betroffenen Personen mit Hals-Kopf-Plattenepithelkarzinom.

Durch Berechnung der Hazard-Ratio ergab sich für T1/2 vs. T3/4 ein Wert von $HR = 1,6$ mit einem 95%-Konfidenzintervall von $1,1 - 2,3$. Die Gruppe der Personen dieser Studie mit T3/4 haben demnach eine kürzere Überlebenszeit als diejenigen im T1/2-Stadium. Da der errechnete Wert der HR zudem im angegebenen Konfidenzintervall

von 1,1 und 2,3 liegt, ist zu erwarten, dass dieses Intervall den wahren Wert zu 95% beinhaltet. Darüber hinaus weist auch der p-Wert von 0,012 auf eine vorliegende Signifikanz hin. Auf das rezidivfreie Überleben nahmen die beschriebenen Parameter jedoch keinen Einfluss.

4.2.3 Subgruppenanalyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate

In weitergehender Analyse lässt sich der R0-Status in seine Subgruppen R0 nach Erstresektion oder R0 nach Nachresektion unterteilen. Diese Subgruppen wurden hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Intervalls verglichen. Es erwies sich hierbei keine Signifikanz.

Im Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate lag der p-Wert bei $p = 0,94$ ((Log-Rank-Test); Abbildung 4a), bei dem Vergleich der rezidivfreien Intervalle ergab sich ein Wert von $p = 0,36$ ((Log-Rank-Test); Abbildung 4b).

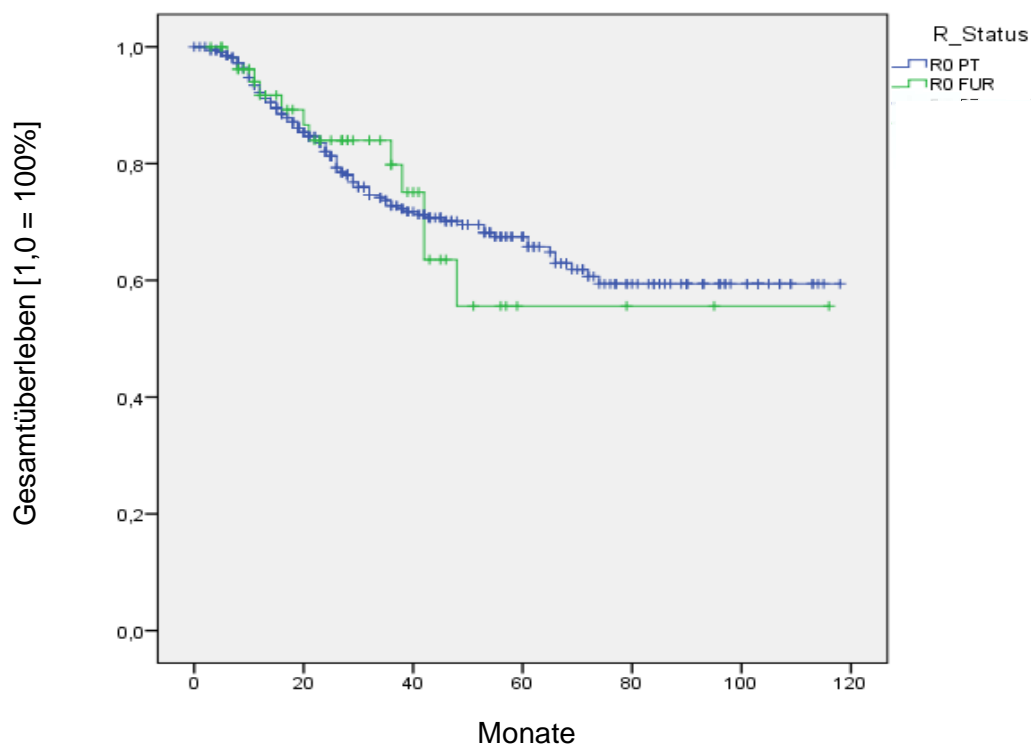


Abb. 4a Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben im Unterschied R0 nach Erstresektion (R0 PT = primary tumour) und R0 nach Nachresektion (R0 FUR = follow-up-resection)

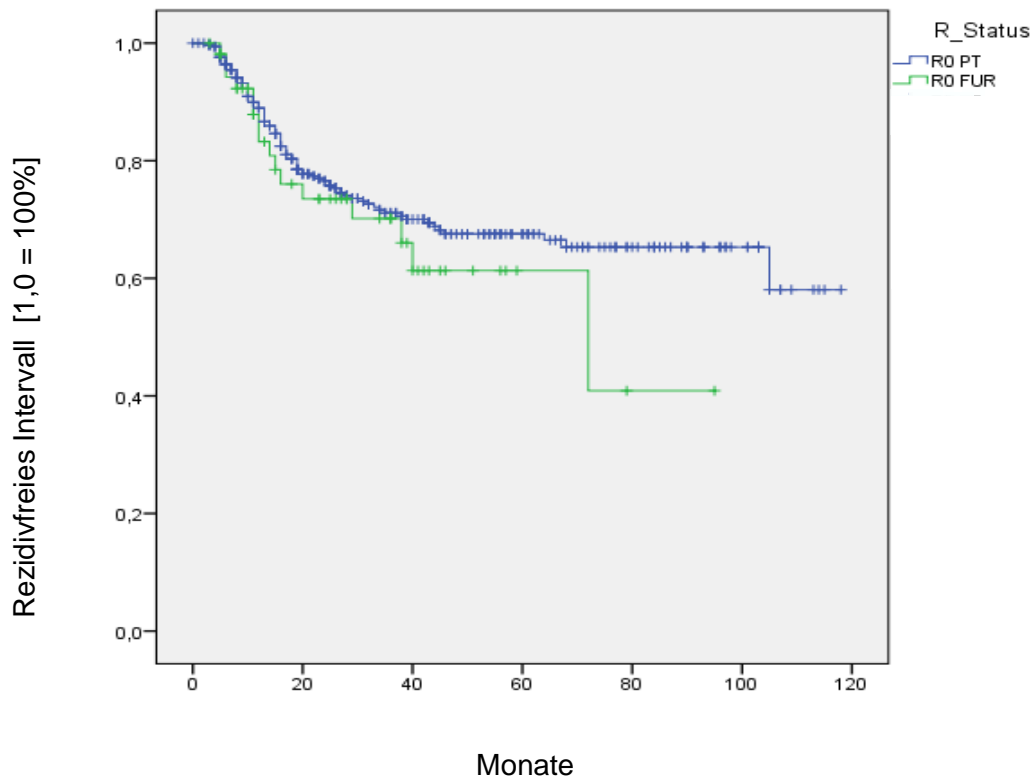


Abb. 4b Kaplan-Meier-Kurve: Rezidivfreies Intervall im Unterschied R0 nach Erstresektion (R0 PT) und R0 nach Nachresektion (R0 FUR)

Auch bei den Subgruppen des R0-Status wurden weitere Einflussfaktoren mithilfe der Cox Regression untersucht. Dabei ließen sich keine Divergenzen der einzelnen Parameter (T-Stadium, Geschlecht, chirurgische Operationstechnik und Lokalisation des Primärtumors) in Bezug auf das Gesamtüberleben ermitteln.

4.3 Unzureichend beschriebene R-Status als Auslöser postoperativer Übertherapie

Die erhobenen Daten bezüglich des Gesamtüberlebens und der rezidivfreien Intervalle der Patienten wurden in einen klinischen Kontext gesetzt. Im Fokus standen dabei die Behandlungsschemata und deren Veränderung je nach R-Status.

Da die Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome wie bereits eruiert, verschieden lokalisiert waren, unterschieden sich auch die chirurgischen Operationstechniken.

Mit Abstand am häufigsten, fand bei 192 Personen (36%) eine transorale Resektion in der Mundhöhle und dem Oropharynx statt. Etwas seltener, bei 98 Patienten (18,4%) wurde eine Laser-Teilresektion am Larynx und bei 78 der Betroffenen (14,6%) eine Laryngo(pharyng-)ektomie durchgeführt. Alle weiteren chirurgischen Ansätze wurden im Vergleich seltener angewendet. Eine genaue Auflistung befindet sich in Tabelle 13. Trotz der Vielfalt der operativen Zugangswege der Chirurgen, konnten in Bezug auf den jeweiligen R-Status keine signifikanten Differenzen festgestellt werden ($p = 0,16$ (Chi-Quadrat-Test); Tabelle 13).

Tab. 13 Operationstechniken am Primärtumor im Überblick

	R0 FP (R0 at first pass)	R0 FUR (R0 after follow-up-resection)	R1	R2	Rx	p-Wert (statistischer Test)
N	341	55	77	7	54	
Operation am Primärtumor, n (%)						0,16 (Chi-Quadrat-Test)
- Transorale Resektion an Mundhöhle und Oropharynx	123(36)	21(38)	32(42)	3(43)	13(24)	
- Transmandibuläre Resektion	37(11)	4(7)	9(12)	0	4(7)	
- Pharyngotomie	28(8)	1(2)	0	0	4(7)	
- Frontolaterale Kehlkopf-teilresektion	3(1)	2(4)	4(5)	2(29)	0	
- Kehlkopfteilresektion nach Alonso	3(1)	1(2)	1(1)	0	0	
- Laserteilresektion	55(16)	13(24)	14(18)	2(29)	14(26)	

- Laryngo(pharyng-)ektomie	57(17)	7(13)	11(14)	0	3(6)
- Transnasale Resektion	11(3)	4(7)	3(4)	0	11(15)
- Andere Techniken	7(2)	1(2)	1(1)	0	4(7)
- Hemimandibulektomie	17(5)	1(2)	2(3)	0	1(2)

Da neben der generellen Tumorsektion oftmals ebenso die Lymphknoten befallen sind und entfernt werden müssen, wurde außerdem untersucht, ob eine Halslymphknotendisektion stattgefunden hat, und ob diese ipsi- oder bilateral durchgeführt wurde. Auch dieser Aspekt wurde im Hinblick auf die verschiedenen Situationen des R-Status analysiert. Das Ergebnis war signifikant hinsichtlich der Unterschiede zwischen R0-Status nach Erstresektion und dem R1-Status ($p=0,007$ (Chi-Quadrat-Test); Tabelle 14). Alle anderen Gruppen zeigten keine Diskrepanzen.

Tab. 14 Dissektion der Halslymphknoten und R-Status

	R0 FP (R0 at first pass)	R0 FUR (R0 after follow-up-resection)	R1	R2	Rx	p-Wert (statistischer Test)
N	341	55	77	7	54	
Halslymphknoten-dissektion, n (%)						0,007
Keine	59(17)	20(37)	22(29)	1(14)	13(24)	(Chi-Quadrat-Test)
Ipsilateral	105(31)	29(54)	34(40)	4(57)	19(35)	
Bilateral	177(52)	6(11)	21(27)	2(14)	22(41)	

Der R-Status, der nach erfolgter Operation durch Pathologen festgestellt wird, ist für die weiterführende Therapie der Patienten von Bedeutung. Für die Empfehlung der Durchführung einer adjuvanten Therapie in Form von Radiochemotherapie, gilt jedoch nicht der R-Status allein als wichtigster prognostischer Faktor, sondern auch ein positiver ECE-Status (Kapselüberschreitung eines Lymphknotens).

Aufgrund dessen wurde für alle R-Status eine post-hoc-Analyse des ECE-Status erhoben. Von den insgesamt 534 Patienten konnte bei 52 Personen, was 9,7% der Gesamtpopulation entspricht, ein positiver ECE-Status festgestellt werden. Bei genauerer Analyse wurde bei 32 Personen (9%) mit R0-Status bei Erstresektion und bei vier Betroffenen (7%) bei R0-Status nach Nachresektion eine positive Kapselüberschreitung erhoben. Weitere sieben (9%) wiesen einen positiven ECE-Status bei R1-Status auf, eine Person (14%) bei R2-Status.

Auffällig ist, dass mit 15% der größte Anteil an Personen mit positiver Kapselüberschreitung bei den Patienten mit Rx-Status erfasst wurde (siehe Tabelle 15). Dennoch zeigte sich keine Signifikanz zwischen den verschiedenen Gruppen ($p = 0,61$ (Chi-Quadrat-Test)).

Tab. 15 ECE-Status bei jeweiliger Resektionssituation

	R0 FP (R0 at first pass)	R0 FUR (R0 after- follow-up- resection)	R1	R2	Rx	p-Wert (statistischer Test)
N	341	55	77	7	54	
ECE-Status, n (%)						0,61
Negativ	309(91)	51(93)	70(91)	6(86)	46(85)	(Chi- Quadrat- Test)
Positiv	32(9)	4(7)	7(9)	1(14)	8(15)	

In einem optimalen therapeutischen Setting, sollte die Anzahl der Patienten mit positivem ECE-Status etwa derjenigen Zahl an Personen entsprechen, die nach chirurgischer Tumorresektion eine Radiochemotherapie erhalten.

Die post-hoc-Analyse der genauen Behandlungsschemata offenbarte jedoch, dass bei deutlich mehr Patienten eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde. Bei 82 Personen (24%) mit einem R0-Status bei Erstresektion und 14 (25%) Patienten mit einem R0-Status nach Nachresektion wurde eine RCT angewandt. Von den Betroffenen mit R1-Resektion bekamen 38 (49%) eine Radiochemotherapie. Zudem erhielten ausnahmslos alle Patienten (100%) mit R2-Status diese Form der postoperativen Behandlung. Weitere 25 (46%) wurden bei unsicherem R-Status (Rx) nach der Operation durch eine Radiochemotherapie behandelt ($p < 0,0001$ (Chi-Quadrat-Test); Tabelle 16).

Tab. 16 Adjuvante/postoperative Therapie und R-Status im Überblick

	R0 FP (R0 at first pass)	R0 FUR (R0 after follow-up-resection)	R1	R2	Rx	p-Wert (statistischer Test)
N	341	55	77	7	54	
Adjuvante/post-operative Therapie, n (%)						<0,0001 (Chi-Quadrat-Test)
OP	105(31)	21(38)	15(20)	0	12(22)	
OP + RT	154(45)	20(36)	24(31)	0	17(32)	
OP + RCT	82(24)	14(25)	38(49)	7(100)	25(46)	

Die Untersuchungen dieser Studie zeigen, dass mehr Patienten eine intensivere postoperative Therapie erhielten, als dies nach aktuellem Konsens empfohlen wäre. Die Unsicherheit über den genauen Resektionsstatus, führte zur häufigen postoperativen Behandlung in Form von RT und RCT bei den Betroffenen. Die Analysen des R-Status und der jeweiligen stattgefundenen postoperativen Therapie zeigten statistisch signifikante Werte ($p = 0,002$ (Chi-Quadrat-Test); Tabelle 17). Bei 46 Patienten (10%) mit R0-Status nach Erstresektion und 10 (19%) mit R0-Status nach Nachresektion kam es durch Therapieeskalation zu einer Übertherapie der Betroffenen. Weitere 24 Personen (31%) mit R1-Status und 14 (26%) mit Rx-Status wurden infolgedessen übertherapiert. Bei genauerer Betrachtung steigt demnach die Übertherapie aufgrund des R-Status signifikant an.

Tab. 17 Adjuvante/postoperative Therapieeskalation und R-Status

	R0 FP (R0 at first pass)	R0 FUR (R0 after follow-up-resection)	R1	R2	Rx	p-Wert (statistischer Test)
N	341	55	77	7	54	
Adjuvante/Postoperative Therapieeskalation, n (%)						0,002 (Chi-Quadrat-Test)
Keine	295(87)	45(81)	53(69)	0	40(74)	
RT	11(3)	3(6)	3(4)	0	3(6)	
RCT	35(7)	7(13)	21(27)	7(100)	11(20)	

5 Diskussion

Trotz der stetigen Weiterentwicklung von Therapiekonzepten für die optimierte Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes, konnte in den vergangenen Jahren keine deutliche Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate erreicht werden. Diese liegt bei Tumoren im fortgeschrittenen Stadium weiterhin unter 50% (Cooper et al., 2004).

Gründe dafür sind unter anderem Risikofaktoren, wie die extranodale Tumorausbreitung nach Ruptur der Lymphknotenkapsel (ECE-Status) oder positive Resektionsränder am Primärpräparat (R-Status) (Johnson et al., 1996; Hinni et al., 2013).

Beide Einflussfaktoren wurden in dieser Studie bezüglich ihrer Auswirkung auf das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit für 534 Patienten über einen Zeitraum von zehn Jahren untersucht. Zudem wurde analysiert, ob ein positiver ECE-Status oder ein positiver Resektionsrand zur Übertherapie mittels postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie führte. Speziell die adjuvante Behandlung bei einem R0-Status nach Erstresektion und einem R0-Status nach Nachresektion wurde verglichen.

Beginnend mit der Analyse des R-Status, erfolgte primär die Untergliederung in fünf Kategorien: R0 nach Erstresektion, R0 nach Nachresektion, R1, R2 und Rx. Innerhalb dieser Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das Alter der Patienten festgestellt werden. In der post-hoc-Analyse hinsichtlich des Geschlechterunterschiedes zeigte sich jedoch eine höhere Anzahl an Frauen mit einem R2-Status. Ähnliche Ergebnisse schilderten bereits Teutsch et al. in ihrer Studie, welche sie mit einer für die Operateure häufig erschwerten Zugänglichkeit durch die komplexe kraniozervikale Anatomie der Frau erklärten (Teutsch et al., 2017). Auch Aschenbach und Esser beschrieben 2010 die Anatomie des Menschen im Kopf-Hals-Bereich, durch den begrenzten Zugang und die Nähe zu wichtigen funktionellen Strukturen als extrem komplex (Aschenbach & Esser, 2010).

Bei der Betrachtung der einzelnen Tumorlokalisationen und deren Verteilung auf die verschiedenen R-Status, konnten überproportional viele Plattenepithelkarzinome der Nasennebenhöhlen (20%) und des Oropharynx (50%) mit Rx-Status ermittelt werden. Das vermehrte Vorkommen von Rx nach chirurgischen Interventionen der Nasennebenhöhlen, lässt sich durch die limitierte Möglichkeit einer En-bloc-Resektion von Tumoren in diesem anatomisch definierten Bereich erklären. Zur

adäquaten Behandlung sinonasaler Neoplasien ist ein Vorgehen mit Piecemeal-Entfernung des Tumors erforderlich (Eloy et al., 2009).

Auch die Zahl der Oropharynxkarzinome, bei denen postoperativ ein Rx-Status festgestellt wurde, lässt sich ähnlich erklären. Chauhan et al. beschrieben zwar das Vorhandensein vieler Methoden zur Tumorsektion im Oropharynx, der operative Zugang ist jedoch bis jetzt innerhalb des Mundrachens nicht immer gleichermaßen möglich (Chauhan et al., 2015). Die Zugänglichkeit in bestimmte anatomische Bereiche bedarf folglich einer Entwicklung optimierter Verfahrensweisen und erklärt den hohen Anteil an Patienten mit Rx-Status in dieser Studie.

Überdies wurden die Tumorstadien, klassifiziert durch den maximalen Tumordurchmesser, im Hinblick auf die beschriebenen Untergruppen des R-Status untersucht. Es zeigte sich dabei keine Signifikanz. In der Post-hoc-Analyse ergab sich ausschließlich für Patienten mit R1-Resektion, bei denen der kleinste tumorfreie Abstand hin zur Tiefe lag (n = 35 (46%)), ein signifikantes Ergebnis im Vergleich zu den anderen R-Status (Tabelle 12).

Der eigentliche Fokus dieser Studie lag darin, das Gesamtüberleben (OS) und das rezidivfreie Intervall (RFI) abhängig vom Resektionsstatus zu überprüfen. Erwartungsgemäß zeigten diejenigen Patienten, bei denen ein R0-Status nachgewiesen wurde, die höchste Gesamtüberlebensrate. Das durchschnittliche OS lag bei diesen Personen bei 95 Monaten. Sowohl für die Betroffenen mit R1-Status, als auch für diejenigen mit einem R2-Status, zeigten sich mit einem mittleren OS von 56 Monaten beziehungsweise 35 Monaten deutlich niedrigere Werte für das Gesamtüberleben. Für Patienten mit Rx-Status ergab sich dagegen ein OS-Wert von 63 Monaten.

Obwohl ähnliche Ergebnisse bereits mehrfach in der Literatur beschrieben wurden, hatten die meisten von ihnen einen anderen Schwerpunkt. Im Mittelpunkt standen dabei oftmals die genauen Maße des Tumorrandes und dessen Aussagekraft auf das Rezidiv-Verhalten und die Überlebensrate. Dennoch beleuchteten alle die gleiche These: je kleiner der tumorfreie Rand ist, desto geringer ist das Gesamtüberleben der Patienten. Ein R0-Status gilt demnach als besonders wichtiger Wert für die Prognose der Betroffenen (Loree & Strong, 1990; Affleck et al., 2000; Sessions et al., 2000; Eldeeb et al., 2012; Mitchell et al., 2018). Loree und Strong untersuchten in ihrer Studie retrospektiv, im Zeitraum zwischen 1979 und 1983, 398 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom, die primär operativ behandelt wurden. Sie

erhielten dabei statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens in Abhängigkeit des Resektionsstatus. Die 129 Betroffenen (32%) mit postoperativem positivem Resektionsrand wiesen eine Überlebensrate von 52% auf, wohingegen diejenigen mit negativem Rand eine Quote von 60% hatten. Zudem war die Rate der Lokalrezidive mit 36% bei den Patienten mit positivem Resektionsrand doppelt so hoch, als bei denen mit negativem Rand (18%) (Loree & Strong, 1990). Affleck et al., die in ihrer Studie schwerpunktmäßig die Pharyngolaryngo-oesophagektomie als Therapieoption von Kopf-Hals-Karzinomen im Hinblick auf das funktionelle Ergebnis und Gesamtüberleben untersuchten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Von den 31 zwischen 1986 und 1999 an dieser Studie teilnehmenden Patienten, ließen sich für diese mit negativem Resektionsrand für das 1-, 5- und 10-Jahresüberleben, Werte von 74%, 60% und 27% darstellen. Jene mit positivem Rand zeigten für dieselben zeitlichen Abschnitte 60%, 10% und 0% (Affleck et al., 2000). Eine weitere retrospektive Analyse gibt es von Sessions et al. aus dem Zeitraum von 1960 bis 1994. 280 Patienten mit Mundbodenkarzinom wurden während dieser Studie mit fünf unterschiedlichen Behandlungsmethoden therapiert und im Anschluss über fünf Jahre regelmäßig kontrolliert und beobachtet. Von den 235 Personen, welche primär operativ behandelt wurden, konnte bei 88 (37,4%) postoperativ ein positiver Resektionsrand nachgewiesen werden. Bei diesen lag der Mittelwert für die statistische Überlebensrate bei 7,7 Jahren, der Median bei 11,5 Jahren. Im Vergleich dazu hatten Betroffene mit negativem Rand einen Mittelwert von 8,7 Jahren und einen Median von 12,1 Jahren (Sessions et al., 2000).

Auch Eldeeb et al. untersuchten 413 Patienten in einem Intervall von fünf Jahren, von 1996 bis 2001, hinsichtlich des Gesamtüberlebens. 82 Betroffene wurden aufgrund ihrer postoperativen Resektionsränder genauer analysiert. Unterteilt wurden diese in drei Gruppen: (1) Patienten mit Rändern zwischen 5 und 10 mm, (2) Patienten mit Rändern von 1 bis 5 mm und (3) Patienten mit positivem Resektionsrand. Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigten Werte von (1) 54%, (2) 39% und (3) 10% (Eldeeb et al., 2012).

Des Weiteren prüften auch Mitchell et al. im Jahr 2018 die Korrelation zwischen dem Status des Resektionsrandes und dem 5-Jahres-Überleben der Patienten. Unterschieden wurde hierbei zwischen (1) negativem (mehr als 5 mm im tumorfreien Gewebe), (2) nahem (2 - 5 mm) und (3) positivem Resektionsrand (weniger als 2 mm im tumorfreien Gewebe). Zu den jeweiligen Gruppen zählten jeweils (1) 480

Patienten (81%), (2) 63 Patienten (11%) und (3) 48 Patienten (8%). Bezogen auf die 5-Jahresüberlebensrate ergaben sich Werte von (1) 81%, (2) 75% und (3) 54% (Mitchell et al., 2018).

Eine Gegenüberstellung der beschriebenen Studien hinsichtlich der Resektionsränder aller Patienten und der daraus resultierten 5-Jahres-Überlebensraten zeigt Tabelle 18 (siehe Anhang). Nicht inbegriffen sind dabei die Untersuchungen von Spector et al., da diese im Gegensatz zu allen anderen Studien, Angaben bezüglich der Überlebensrate in Form von Mittelwert und Median machten. Ebenso wie das OS wurden in der hier vorliegenden Studie die mittleren Werte für das RFI aller Personen ermittelt. Auch hierbei zeigten sich mit einem rezidivfreien Intervall von 96 Monaten die höchsten Werte nach R0-Resektion. Nach R1-Resektion sank das mittlere RFI bereits auf 58 Monate, nach R2-Resektion auf 39 Monate. Erneut ergab sich für Rx ein höherer Wert, mit einem durchschnittlichen RFI von 60 Monaten. Eldeeb et al. erlangten in ihrer Studie ähnliche Resultate. Die Rate der Lokalrezidive war innerhalb ihrer Untersuchungen besonders in denjenigen Fällen hoch, bei denen die Resektionsränder nicht eindeutig als tumorfrei definiert werden konnten. Die Rezidivraten lagen entsprechend einem negativen Resektionsrand bei 50%, bei knappem Resektionsrand (2 - 5 mm) bei 59% und bei positivem Rand bei 90% (Eldeeb et al., 2012).

Neben dem Resektionsstatus steht auch die extrakapsuläre Tumorausbreitung nach Lymphknotenkapselruptur in signifikantem Zusammenhang mit OS und RFI. Benett et al. beschrieben in ihrer Studie 1971 zum ersten Mal den ECE-Status, als einen der Haupteinflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit. Besteht folglich ein positiver ECE-Status, sinkt die Prognose für OS und RFI drastisch. Bei der retrospektiv durchgeführten Studie erfolgte für 71 Patienten die histologische Untersuchung des Tumordifferenzierungsgrades (Grading), sowie die Beurteilung des Lymphknotenstatus. Bei 43 Personen konnten Metastasen der Halslymphknoten nachgewiesen werden. Von diesen 43 Patienten, hatte bei 11 bereits eine extranodale Tumorausbreitung stattgefunden. Das 5-Jahres-Überleben lag bei denjenigen ohne Lymphknotenbefall bei 70%. Auffallend war zudem, dass die Überlebensrate dabei mit abnehmendem Differenzierungsgrad sank. Für die Patienten mit positivem ECE-Status fiel die Überlebensrate auf 15%. Auch das rezidivfreie Intervall wurde hinsichtlich des Gradings analysiert. Die Rate der Lokalrezidive stieg bei sinkendem Differenzierungsgrad. Bei Grad I entwickelten sich

keine Rezidive, bei Grad II 26%, bei Grad III 50% und bei Grad IV 86% (Bennett et al., 1971).

Die Überlebensrate betreffend, kamen auch Wenzel et al. zu ähnlichen Ergebnissen. Nach einer 5-jährigen Beobachtungsphase von 194 Patienten, lag die Überlebensrate für die Patienten ohne Lymphknotenbefall bei 74%, bei jenen mit intranodalem Wachstum bei 62%. Zudem lebten lediglich noch 25% der Patienten, bei denen eine Kapselruptur stattgefunden hatte (Wenzel et al., 2003). Auch Steinhart et al. untersuchten in einem Zeitraum zwischen 1973 bis 1988 bei 522 Patienten die prognostische Bedeutung von Kapseldurchbrüchen auf das Gesamtüberleben. Bei 304 der an dieser Studie teilnehmenden Personen konnten histologisch Metastasen festgestellt werden (58%). Von diesen hatte bereits bei 212 (70%) ein Durchbruch von einer oder mehrerer Lymphknotenkapseln stattgefunden. Im Vergleich aller Betroffenen, überlebten nach fünf Jahren 77% von denjenigen ohne Lymphknotenbefall. Die Rate der Patienten mit vorliegenden Lymphknotenmetastasen, aber ohne Kapseldurchbruch lag bei 54%. Nach Ausbreitung über die Lymphknotenkapsel hinaus, sank die Zahl der Überlebenden auf 28% (Steinhart et al., 1994). In der prospektiven Studie von Brasilino de Carvalho wurden weitere 170 Patienten hinsichtlich der Signifikanz des ECE-Status auf das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit untersucht. Werte bei Betroffenen ohne Lymphknotenbefall für OS und RFI waren 52% und 56,8%. Bei den Patienten mit Wachstum über die Lymphknotenkapsel hinaus lag die Rate für OS und RFI dagegen bei 5,8% und 10,2% (Brasilino de Carvalho, 1998). Eine Übersicht der beschriebenen Studien bezüglich der prognostischen Signifikanz des ECE-Status auf die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten zeigt Tabelle 19 (siehe Anhang).

Zur Verbesserung des Outcomes, stellt ein positiver ECE-Status eine konsensuelle Indikation für die adjuvante Behandlung durch Radiochemotherapie dar (Johnson et al., 1996; Porceddu et al., 2004). Johnson et al. behandelten in ihrer Studie insgesamt 371 Patienten mit positivem ECE-Status. 53 Patienten (14%) wurden primär operativ, 187 Personen (51%) primär operativ mit postoperativer Radiotherapie und 131 (35%) primär operativ mit postoperativer Radiochemotherapie behandelt. Der Karnofsky-Index, eine Skala, welche Einschränkungen der Aktivität, Selbstbestimmung und Selbstversorgung onkologischer Patienten bewertet, wurde anschließend bei allen Studienteilnehmern erhoben. Die Patienten, die in Form von OP mit postoperativer RCT therapiert

wurden, schnitten mit einem durchschnittlichen Wert von 90% am besten ab. Bei denjenigen mit erfolgter Operation und additiver RT konnte ein Mittelwert von 80% und bei Patienten, bei denen ausschließlich ein operatives Behandlungskonzept verfolgt wurde, ein 70%-iger Index evaluiert werden (Johnson et al., 1996).

Die Mehrheit der Patienten mit diagnostiziertem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes wird jedoch aufgrund eines unsicheren R-Status postoperativ radiochemotherapiert. Insgesamt konnten für das Vorhandensein eines oder beider beschriebener Risikofaktoren die Ergebnisse durch die Anwendung einer begleitenden, auf Platin-basierenden postoperativen Radiochemotherapie inzwischen deutlich verbessert werden (Bernier et al., 2005).

Bernier et al. analysierten die beiden im Jahr 2004 in Europa und den USA erschienenen Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC #22931) und der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG #9501). Beide Studien verglichen für Patienten mit Tumoren im oberen Aerodigestivtrakt in einem fortgeschrittenen Stadium die postoperative Behandlung in Form von kombinierter Radiochemotherapie mit einer alleinigen postoperativen Radiotherapie. Obwohl die EORTC und die RTOG nicht bei allen in die Studien eingeschlossenen Kriterien übereinstimmten, zählte für beide ein tumorpositiver Resektionsrand und ein positiver ECE-Status zu den Hauptprognosefaktoren für das Rezidiv-Verhalten und das Gesamtüberleben der Patienten. Beide Studien belegten ein signifikant verringertes Überleben bei Vorhandensein der genannten Faktoren. Zudem konnten beide nachweisen, dass die Anwendung einer postoperativen RCT bei positivem Rand und/oder ECE-Status das Gesamtüberleben verbesserte (Bernier et al., 2005). Ein genauer Vergleich der EORTC und RTOG hinsichtlich der wichtigsten Studienmerkmale befindet sich in Tabelle 20 (siehe Anhang).

In der hier vorliegenden Studie konnten keine Diskrepanzen hinsichtlich des ECE-Status innerhalb der Gruppen des R-Status festgestellt werden. Auffallend war dennoch, dass mehr Patienten mit postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie behandelt wurden, als es Fälle mit positivem ECE-Status gab. Bei der anschließenden Untersuchung der Relation zwischen adjuvant erfolgter Therapie und den Subgruppen des R-Status konnte mit steigendem R, auch ein Anstieg der Therapieeskalation erfasst werden. Bei den Patienten mit R0-Status nach Erstresektion kam es zu einer adjuvanten Übertherapie in 10% der Fälle. Für die Betroffenen mit R0-Status nach Nachresektion lag sie bei 19%, für alle R1 bei 31%

und für Rx bei 20%. Insbesondere bei dem Vergleich von R0 nach Erstresektion und R0 nach Nachresektion ist anzunehmen, dass bei Zweiterem (R0-Status nach Nachresektion) die operative Entfernung des malignen Gewebes durch die Komplexität der anatomischen Strukturen und dadurch das Erreichen tumorfreier Ränder erschwert war. Dies führte in der Folge häufiger zur Übertherapie der Patienten. Hinsichtlich des OS und RFI unterschieden sich die beiden Subgruppen von R0 jedoch nicht.

Problematisch ist die Übertherapie für die Patienten vor allem deshalb, weil in diesen Fällen ohne die Behandlung in Form von adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie eine ebenso hohe Überlebensrate und Rezidivfreiheit zu erwarten gewesen wäre. Durch die Übertherapie entstehen indes zusätzliche Morbiditäten, die die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen (Amit et al., 2016). Der Aspekt der Spätfolgen durch die toxische Wirkung der adjuvanten Behandlung, die hätte vermieden werden können, wurde bereits in früheren Studien thematisiert (Machtay et al., 2008; Keereweer et al., 2012; Chauhan et al., 2015).

In einer Studie von Keereweer et al. wurde 2012 bei 73 Patienten untersucht, welche Langzeitfolgen die adjuvante Therapie individuell verursachte. Beschrieben wurde die Entwicklung von Dysphagie, Pneumonie oder Dehydratation, worunter die Betroffenen in ihrem Alltag stark litten (Keereweer et al., 2012).

In unserer Studie, konnte sowohl ein ungenügend definierter R-Status, als auch das Vorhandensein eines positiven ECE-Status, als bedeutende Einflussfaktoren mit hoher Aussagekraft für das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit von Personen mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich dargestellt werden. Die extranodale Tumorausbreitung kann durch die Operateure nur schwerlich beeinflusst werden. Tumorfrie Resektionsränder könnten hingegen in enger Zusammenarbeit mit den zuständigen Pathologen intraoperativ gewährleistet werden (Slootweg et al., 2002; Hinni et al., 2013; Amit et al., 2016). Das Hauptproblem liegt dabei an einer mangelnden Definition über die Mindestmaße für tumorfrie Resektionsränder. Bis jetzt besteht kein allgemeiner Konsens darüber, in welchem Abstand zum tumorfreien Gewebe reseziert werden soll, um klare Aussagen über den R-Status treffen zu können (Meier et al., 2005; Alicandri-Ciufelli et al., 2013; Hinni et al., 2013). Darüber hinaus, bestehen in der aktuellen Literatur keinerlei Berichte über die unterschiedlichen OS und RFI bei Patienten im Vergleich von R0-Status nach Erstresektion oder nach Nachresektion. Eine vergleichbare Studie existiert lediglich

von Houssami et al., die in ihrer Meta-Analyse eine bessere lokale Tumorkontrolle bei Brustkrebs bei R0 nach Erstresektion ermittelten (Houssami et al., 2014).

6 Zusammenfassung

Obwohl sich Diagnostik und Therapie von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes in einem stetigen Prozess der Weiterentwicklung befinden, bleiben die 5-Jahres-Überlebensraten für nahezu alle Lokalisationen der Kopf-Hals-Region gering. Häufig sind die Betroffenen lange symptomlos, weshalb viele Neoplasien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits einem fortgeschrittenen Tumorstadium zugeordnet werden. Für das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit der Patienten ist jedoch nicht ausschließlich die Stadieneinteilung der Karzinome aussagekräftig. Sowohl das Vorhandensein von unklar definierten Resektionsrändern, als auch die extrakapsuläre Tumorausbreitung sind bedeutende Prognosefaktoren für den weiteren Verlauf der Erkrankung, der Therapie und der Überlebenschancen. Sind R-Status und ECE-Status positiv, sinken Gesamtüberleben und Rezidivfreiheit signifikant. Die Behandlungsmaßnahmen müssen in der Folge individuell angepasst werden.

Die hier vorliegende Studie hat retrospektiv im Zeitraum 2001 bis 2011 für alle Patienten untersucht, welcher R-Status nach erfolgter Resektion des Primärtumors vorlag und ob eine Tumorausbreitung über die Lymphknotenkapsel hinaus stattgefunden hat. Daraufhin wurde ebenfalls die im Anschluss durchgeführten Behandlungskonzepte analysiert. Es ergab sich dabei, dass mehr Patienten mit einer postoperativen Therapie in Form von Radio- oder Radiochemotherapie behandelt wurden, als es Patienten mit positivem ECE-Status gab. Ebenso wurden Patienten mit zunehmend unklaren Resektionsrändern häufiger postoperativ therapiert.

Im direkten Vergleich zwischen R0-Status nach Erstresektion und R0-Status nach Nachresektion ergaben sich diesbezüglich signifikante Ergebnisse. Dennoch fielen die Werte für das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit für beide R0 ähnlich aus. Einige der Betroffenen wurden folglich übertherapiert, was für diese vor allem deshalb von Bedeutung ist, da eine Übertherapie nahezu immer begleitet wird von akuten Beschwerden und langfristigen Symptomkomplexen. Durch die dadurch entstehende erhöhte Morbidität kann die Lebensqualität des Einzelnen stark eingeschränkt sein.

Da die extrakapsuläre Tumorausbreitung trotz adäquater Diagnostik und Therapie kaum verhindert werden kann, sollte zukünftig die Definitionen bezüglich tumorfreier Resektionsränder vereinheitlicht werden. Das Ausmaß der Übertherapie könnte

dadurch signifikant reduziert werden. Dies würde die akuten und langfristigen toxischen Schäden der adjuvanten Therapie für die Patienten verringern und somit deren Lebensgefühl und Alltag deutlich verbessern.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung		Seite
Abbildung 1	Laterale Halsübersicht der Lymphknoten-Level I – VI nach Robbins (Robbins et al., 2008)	8
Abbildung 2	Histologisches Stufenmodell der Lymphknoten-Metastasierung nach Wenzel und Koch (Wenzel & Koch, 2004)	26
Abbildung 3a	Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des R-Status; zeitliche Darstellung in Monaten	40
Abbildung 3b	Kaplan-Meier-Kurve: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit des R-Status; zeitliche Darstellung in Monaten	41
Abbildung 4a	Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben im Unterschied R0 nach Erstresektion (R0 PT = primary tumour) und R0 nach Nachresektion (R0 FUR = follow-up-resection)	42
Abbildung 4b	Kaplan-Meier-Kurve: Rezidivfreies Intervall im Unterschied R0 nach Erstresektion (R0 PT) und R0 nach Nachresektion (R0 FUR)	43

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle		Seite
Tabelle 1	T-Klassifikation der unterschiedlichen Tumorlokalisationen	9
Tabelle 2	N-Klassifikation (regionäre Lymphknotenmetastasen)	13
Tabelle 3	M-Klassifikation (Fernmetastasen)	13
Tabelle 4	UICC-Stadieneinteilung	13
Tabelle 5	G-Klassifikation (Grading)	14
Tabelle 6	R-Klassifikation (Residualtumor)	15
Tabelle 7	Untersuchungsvariablen im Überblick	29
Tabelle 8	Unterteilung der R-Status im Patientenkollektiv	33
Tabelle 9	Übersicht Alter und Geschlecht hinsichtlich des R-Status	34
Tabelle 10	Übersicht der Tumorlokalisationen	35
Tabelle 11	TNM-Klassifikation und Grading je nach R-Status	36
Tabelle 12	Histologische Messdaten des maximalen Tumordurchmesser und des minimalen tumorfreien Randes	38
Tabelle 13	Operationstechniken am Primärtumor im Überblick	44
Tabelle 14	Dissektion der Halslymphknoten und R-Status	45
Tabelle 15	ECE-Status bei jeweiliger Resektionssituation	46
Tabelle 16	Adjuvante/postoperative Therapie und R-Status im Überblick	47
Tabelle 17	Adjuvante/postoperative Therapieeskalation und R-Status	48
Tabelle 18	Vergleich verschiedener Studien hinsichtlich des Resektionsrandes und der 5-Jahres-Überlebensrate	81
Tabelle 19	Vergleich verschiedener Studien hinsichtlich des ECE-Status und der 5-Jahres-Überlebensrate	82
Tabelle 20	Vergleich der Studien der EORTC und RTOG aus dem Jahr 2004	83

9 Literaturverzeichnis

Affleck, D. G., Karwande, S. V., Bull, D. A., Haller, J. R., Stringham, J. C., & Davis, R. K. (2000). "Functional outcome and survival after pharyngolaryngoesophagectomy for cancer." Am J Surg **180**(6): 546-550.

Al Feghali, K. A., Ghanem, A. I., Burmeister, C., Chang, S. S, Ghanem, T., Keller, C., & Siddiqui, F. (2019). "Impact of smoking on pathological features in oral cavity squamous cell carcinoma." J Cancer Res Ther **15**(3): 582-588.

Alicandri-Ciufelli, M., Bonali, M., Piccinini, A., Marra, L., Ghidini, A., Cunsolo, E. M., Maiorana, A., Presutti, L., & Conte, P. F. (2013). "Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'?" Eur Arch Otorhinolaryngol **270**(10): 2603-2609.

American Cancer Society (2020). "Cancer Facts and Figures 2020." Entnommen am: 12.03.2020 von <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>

Amit, M., Na'ara, S., Leider-Trejo, L., Akrish, S., Cohen, J. T., Billan, S., & Gil, Z. (2016). "Improving the rate of negative margins after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: A prospective randomized controlled study." Head Neck **38 Suppl 1**: E1803-1809.

An, Y., Park, H. S., Kelly, J. R., Stahl, J. M., Yarbrough, W. G., Burtness, B. A., Contessa, J. N., Decker, R. H., Koshy, M., & Husain, Z. A. (2017). "The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma." Cancer **123**(14): 2762-2772.

Aschenbach, R., & Esser, D. (2010). "[Post-therapeutic imaging strategies and follow-up in head and neck malignant tumours]." HNO **58**(8): 749-755.

Bachaud, J. M., Cohen-Jonathan, E., Alzieu, C., David, J. M., Serrano, E., & Daly-Schveitzer, N. (1996). "Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **36**(5): 999-1004.

Bachaud, J. M., David, J. M., Boussin, G., & Daly, N. (1991). "Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **20**(2): 243-246.

Baddour, H. M., Jr., Magliocca, K. R., & Chen, A. Y. (2016). "The importance of margins in head and neck cancer." J Surg Oncol **113**(3): 248-255.

Barkley, H. T., Jr., Fletcher, G. H., Jesse, R. H., & Lindberg, R. D. (1972). "Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx." Am J Surg **124**(4): 462-467.

Baumeister, P., Baumuller, K., Harreus, U., Reiter, M., & Welz, C. (2018). "Evaluation of margins in head and neck squamous cell carcinoma from the surgeon's perspective." Head Neck **40**(5): 963-972.

Belcher, R., Hayes, K., Fedewa, S., & Chen, A. Y. (2014). "Current treatment of head and neck squamous cell cancer." J Surg Oncol **110**(5): 551-574.

Bender, R., & Lange, S. (2007). "Was ist der p-Wert? - Artikel Nr. 7 der Statistik-Serie in der DMW - What is the p-value?" Dtsch. Med. Wochenschr., Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bennett, S. H., Futrell, J. W., Roth, J. A., Hoye, R. C., & Ketcham, A. S. (1971). "Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx." Cancer **28**(5): 1255-1265.

Bernier, J. (2006). "Head and neck oncology: what the past decade has taught us." Expert Rev Anticancer Ther **6**(9): 1133-1136.

Bernier, J., & Cooper, J. S. (2005). "Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence?" Oncologist **10**(3): 215-224.

Bernier, J., Cooper, J. S., Pajak, T. F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E. M., Jacobs, J. R., Jassem, J., Ang, K. K., & Lefebvre, J. L. (2005). "Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative

analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)." Head Neck **27**(10): 843-850.

Bernier, J., Domenge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J. L., Greiner, R. H., Giralt, J., Maingon, P., Rolland, F., Bolla, M., Cognetti, F., Bourhis, J., Kirkpatrick, A., & van Glabbeke, M. (2004). "Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer." N Engl J Med **350**(19): 1945-1952.

Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J. B., Stemhagen, A., & Fraumeni, J. F., Jr. (1988). "Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer." Cancer Res **48**(11): 3282-3287.

Brandstorp-Boesen, J., Sorum Falk, R., Boysen, M., & Brondbo, K. (2017). "Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer." PLoS One **12**(7): e0179371.

Brasilino de Carvalho, M. (1998). "Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx." Head Neck **20**(1): 16-21.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." CA Cancer J Clin **68**(6): 394-424.

Brizel, D. M., Albers, M. E., Fisher, S. R., Scher, R. L., Richtsmeier, W. J., Hars, V., George, S. L., Huang, A. T., & Prosnitz, L. R. (1998). "Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer." N Engl J Med **338**(25): 1798-1804.

Browman, G. P., Hodson, D. I., Mackenzie, R. J., Bestic, N., & Zuraw, L. (2001). "Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis." Head Neck **23**(7): 579-589.

Burtneß, B., Harrington, K. J., Greil, R., Soulieres, D., Tahara, M., de Castro, G., Jr., Psyrri, A., Baste, N., Neupane, P., Bratland, A., Fuereder, T., Hughes, B. G. M., Mesia, R., Ngamphaiboon, N., Rordorf, T., Wan Ishak, W. Z., Hong, R. L., Gonzalez Mendoza, R., Roy, A., Zhang, Y., Gumuscu, B., Cheng, J. D., Jin, F., & Rischin, D. (2019). "Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study." Lancet **394**(10212): 1915-1928.

Candotto, V., Lauritano, D., Nardone, M., Baggi, L., Arcuri, C., Gatto, R., Gaudio, R. M., Spadari, F., & Carinci, F. (2017). "HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer." Oral Implantol (Rome) **10**(3): 209-220.

Chang, E. T., & Adami, H. O. (2006). "The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **15**(10): 1765-1777.

Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., Lortet-Tieulent, J., Curado, M. P., Ferlay, J., Franceschi, S., Rosenberg, P. S., Bray, F., & Gillison, M. L. (2013). "Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers." J Clin Oncol **31**(36): 4550-4559.

Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Hernandez, B. Y., Xiao, W., Kim, E., Jiang, B., Goodman, M. T., Sibug-Saber, M., Cozen, W., Liu, L., Lynch, C. F., Wentzensen, N., Jordan, R. C., Altekruse, S., Anderson, W. F., Rosenberg, P. S., & Gillison, M. L. (2011). "Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States." J Clin Oncol **29**(32): 4294-4301.

Chauhan, P., Byrne, H., Taylor, E., & Sheahan, P. (2015). "Oncological and functional outcomes of transoral surgery for the treatment of oropharyngeal cancer." Ir J Med Sci **184**(4): 825-830.

Chen, A. Y., Fedewa, S., & Zhu, J. (2011). "Temporal trends in the treatment of early- and advanced-stage laryngeal cancer in the United States, 1985-2007." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **137**(10): 1017-1024.

Cohen, E. E. W., Soulieres, D., Le Tourneau, C., Dinis, J., Licitra, L., Ahn, M. J., Soria, A., Machiels, J. P., Mach, N., Mehra, R., Burtness, B., Zhang, P., Cheng, J., Swaby, R. F., & Harrington, K. J. (2019). "Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study." Lancet **393**(10167): 156-167.

Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J. F., Chao, K. S., Schultz, C. J., Lee, N., & Fu, K. K. (2004). "Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck." N Engl J Med **350**(19): 1937-1944.

Cooper, J. S., Porter, K., Mallin, K., Hoffman, H. T., Weber, R. S., Ang, K. K., Gay, E. G., & Langer, C. J. (2009). "National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update." Head Neck **31**(6): 748-758.

Crescenzi, D., Laus, M., Radici, M., & Croce, A. (2015). "TNM classification of the oral cavity carcinomas: some suggested modifications." Otolaryngol Pol **69**(4): 18-27.

Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K., Hillman, R., Spaulding, M., Laramore, G. E., Endicott, J. W., McClatchey, K., & Henderson, W. G. (1991). "Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer." N Engl J Med **324**(24): 1685-1690.

Dequanter, D., Shahla, M., Zouaoui Boudjeltia, K., Paulus, P., & Lothaire, P. (2013). "Neck and mediastinal node dissection in pharyngolaryngeal tumors." Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis **130**(1): 5-7.

Dietz, A. (2009). "Aspekte der Chirurgie bei Kopf-Hals-Tumore." Onkologisch: 4-6.

Dziegielewski, P. T., Teknos, T. N., Durmus, K., Old, M., Agrawal, A., Kakarala, K., Marcinow, A., & Ozer, E. (2013). "Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: long-term quality of life and functional outcomes." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg **139**(11): 1099-1108.

Eckel, H. E., Staar, S., Volling, P., Sittel, C., Damm, M., & Jungehueling, M. (2001). "Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results." Otolaryngol Head Neck Surg **124**(5): 561-569.

El-Sayed, S., & Nelson, N. (1996). "Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials." J Clin Oncol **14**(3): 838-847.

Eldeeb, H., Macmillan, C., Elwell, C., & Hammod, A. (2012). "The effect of the surgical margins on the outcome of patients with head and neck squamous cell carcinoma: single institution experience." Cancer Biol Med **9**(1): 29-33.

Eloy, J. A., Vivero, R. J., Hoang, K., Civantos, F. J., Weed, D. T., Morcos, J. J., & Casiano, R. R. (2009). "Comparison of transnasal endoscopic and open craniofacial resection for malignant tumors of the anterior skull base." Laryngoscope **119**(5): 834-840.

Ene, P., Popescu, R. C., Voiculescu, S., Scaunasu, R., Popescu, B., Grigore, R., Ene, R., & Carstoiu, C. (2011). "Sentinel lymph node - work hypothesis in sinonasal carcinoma treatment." Maedica (Buchar) **6**(4): 308-312.

Ferlito, A., Rinaldo, A., Devaney, K. O., MacLennan, K., Myers, J. N., Petruzzelli, G. J., Shaha, A. R., Genden, E. M., Johnson, J. T., de Carvalho, M. B., & Myers, E. N. (2002). "Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes." Oral Oncol **38**(8): 747-751.

Ferris, R. L., Blumenschein, G., Jr., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., Harrington, K., Kasper, S., Vokes, E. E., Even, C., Worden, F., Saba, N. F., Iglesias Docampo, L. C., Haddad, R., Rordorf, T., Kiyota, N., Tahara, M., Monga, M., Lynch, M., Geese, W. J., Kopit, J., Shaw, J. W., & Gillison, M. L. (2016). "Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck." N Engl J Med **375**(19): 1856-1867.

Fletcher, G. H., & Evers, W. T. (1970). "Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck." Radiology **95**(1): 185-188.

Garden, A. S., Asper, J. A., Morrison, W. H., Schechter, N. R., Glisson, B. S., Kies, M. S., Myers, J. N., & Ang, K. K. (2004). "Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma?" Cancer **100**(6): 1171-1178.

Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., & Fakhry, C. (2015). "Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma." J Clin Oncol **33**(29): 3235-3242.

Grant, D. G., Repanos, C., Malpas, G., Salassa, J. R., & Hinni, M. L. (2010). "Transoral laser microsurgery for early laryngeal cancer." Expert Rev Anticancer Ther **10**(3): 331-338.

Graveland, A. P., de Maaker, M., Braakhuis, B. J., de Bree, R., Eerenstein, S. E., Bloemena, E., Leemans, C. R., & Brakenhoff, R. H. (2009). "Molecular detection of minimal residual cancer in surgical margins of head and neck cancer patients." Cell Oncol **31**(4): 317-328.

Greenberg, J. S., Fowler, R., Gomez, J., Mo, V., Roberts, D., El Naggar, A. K., & Myers, J. N. (2003). "Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer." Cancer **97**(6): 1464-1470.

Guntinas-Lichius, O., Wendt, T., Buentzel, J., Esser, D., Lochner, P., Mueller, A., Schultze-Mosgau, S., & Altendorf-Hofmann, A. (2010). "Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database." J Cancer Res Clin Oncol **136**(1): 55-63.

Gupta, T., Chopra, S., Agarwal, J. P., Laskar, S. G., D'Cruz, K., Shrivastava, S. K., & Dinshaw, K. A. (2009). "Squamous cell carcinoma of the hypopharynx: single-institution outcome analysis of a large cohort of patients treated with primary non-surgical approaches." Acta Oncol **48**(4): 541-548.

Haffty, B. G., Son, Y. H., Sasaki, C. T., Papac, R., Fischer, D., Rockwell, S., Sartorelli, A., & Fischer, J. J. (1993). "Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials." Int J Radiat Oncol Biol Phys **27**(2): 241-250.

Hall, S. F., Groome, P. A., Irish, J., & O'Sullivan, B. (2008). "The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx." Laryngoscope **118**(8): 1362-1371.

Haque, R., Contreras, R., McNicoll, M. P., Eckberg, E. C., & Petitti, D. B. (2006). "Surgical margins and survival after head and neck cancer surgery." BMC Ear Nose Throat Disord **6**: 2.

Harris, A. T., Tanyi, A., Hart, R. D., Trites, J., Rigby, M. H., Lancaster, J., Nicolaidis, A., & Taylor, S. M. (2018). "Transoral laser surgery for laryngeal carcinoma: has Steiner achieved a genuine paradigm shift in oncological surgery?" Ann R Coll Surg Engl **100**(1): 2-5.

Hashibe, M., Brennan, P., Chuang, S. C., Boccia, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M. P., Dal Maso, L., Daudt, A. W., Fabianova, E., Fernandez, L., Wunsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R. B., Herrero, R., Kelsey, K., Koifman, S., La Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., Lence, J. J., Mates, D., Matos, E., Menezes, A., McClean, M. D., Muscat, J., Eluf-Neto, J., Olshan, A. F., Purdue, M., Rudnai, P., Schwartz, S. M., Smith, E., Sturgis, E. M., Szeszenia-Dabrowska, N., Talamini, R., Wei, Q., Winn, D. M., Shangina, O., Pilarska, A., Zhang, Z. F., Ferro, G., Berthiller, J., & Boffetta, P. (2009). "Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **18**(2): 541-550.

Haughey, B. H., Hinni, M. L., Salassa, J. R., Hayden, R. E., Grant, D. G., Rich, J. T., Milov, S., Lewis, J. S., Jr., & Krishna, M. (2011). "Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study." Head Neck **33**(12): 1683-1694.

Hinni, M. L., Ferlito, A., Brandwein-Gensler, M. S., Takes, R. P., Silver, C. E., Westra, W. H., Seethala, R. R., Rodrigo, J. P., Corry, J., Bradford, C. R., Hunt, J. L., Strojjan, P., Devaney, K. O., Gnepp, D. R., Hartl, D. M., Kowalski, L. P., Rinaldo, A., & Barnes, L. (2013). "Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review." Head Neck **35**(9): 1362-1370.

Ho, C. M., Lam, K. H., Wei, W. I., Yuen, P. W., & Lam, L. K. (1993). "Squamous cell carcinoma of the hypopharynx--analysis of treatment results." Head Neck **15**(5): 405-412.

Hoffman, H. T., Karnell, L. H., Shah, J. P., Ariyan, S., Brown, G. S., Fee, W. E., Glass, A. G., Goepfert, H., Ossoff, R. H., & Fremgen, A. M. (1997). "Hypopharyngeal cancer patient care evaluation." Laryngoscope **107**(8): 1005-1017.

Hoffmann, M., Saleh-Ebrahimi, L., Zwicker, F., Haering, P., Schwahofer, A., Debus, J., Huber, P. E., & Roeder, F. (2015). "Long term results of postoperative Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in the treatment of Squamous Cell Carcinoma (SCC) located in the oropharynx or oral cavity." Radiat Oncol **10**: 251.

Hong, W. K. (1992). "Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Report on Intergroup Study 0034." Int J Radiat Oncol Biol Phys **23**(4): 885-886.

Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M. L., & Morrow, M. (2014). "The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis." Ann Surg Oncol **21**(3): 717-730.

Huang, D. T., Johnson, C. R., Schmidt-Ullrich, R., & Grimes, M. (1992). "Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **23**(4): 737-742.

Iglesias Docampo, L. C., Arrazubi Arrula, V., Baste Rotllan, N., Carral Maseda, A., Cirauqui Cirauqui, B., Escobar, Y., Lambea Sorrosal, J. J., Pastor Borgonon, M., Rueda, A., & Cruz Hernandez, J. J. (2018). "SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017)." Clin Transl Oncol **20**(1): 75-83.

Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). "Global cancer statistics." CA Cancer J Clin **61**(2): 69-90.

Johnson, J. T., Wagner, R. L., & Myers, E. N. (1996). "A long-term assessment of adjuvant chemotherapy on outcome of patients with extracapsular spread of cervical

metastases from squamous carcinoma of the head and neck." Cancer **77**(1): 181-185.

Jones, A. S., Fenton, J. E., & Husband, D. J. (2003). "The treatment of squamous cell carcinoma of the tonsil with neck node metastases." Head Neck **25**(1): 24-31.

Joo, Y. H., Sun, D. I., Cho, K. J., Cho, J. H., & Kim, M. S. (2010). "The impact of paratracheal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the hypopharynx." Eur Arch Otorhinolaryngol **267**(6): 945-950.

Keereweer, S., Kerrebijn, J. D., Al-Mamgani, A., Sewnaik, A., Baatenburg de Jong, R. J., & van Meerten, E. (2012). "Chemoradiation for advanced hypopharyngeal carcinoma: a retrospective study on efficacy, morbidity and quality of life." Eur Arch Otorhinolaryngol **269**(3): 939-946.

Kermer, C., Poeschl, P. W., Wutzl, A., Schopper, C., Klug, C., & Poeschl, E. (2008). "Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the maxilla and nasal sinuses." J Oral Maxillofac Surg **66**(12): 2449-2453.

Kim, L., King, T., & Agulnik, M. (2010). "Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implications." Oncology (Williston Park) **24**(10): 915-919, 924.

Konno, A., Ishikawa, K., Terada, N., Numata, T., Nagata, H., & Okamoto, Y. (1998). "Analysis of long-term results of our combination therapy for squamous cell cancer of the maxillary sinus." Acta Otolaryngol Suppl **537**: 57-66.

Koyfman, S. A., Ismaila, N., Crook, D., D'Cruz, A., Rodriguez, C. P., Sher, D. J., Silbermins, D., Sturgis, E. M., Tsue, T. T., Weiss, J., Yom, S. S., & Holsinger, F. C. (2019). "Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline." J Clin Oncol **37**(20): 1753-1774.

Kuo, P., Chen, M. M., Decker, R. H., Yarbrough, W. G., & Judson, B. L. (2014). "Hypopharyngeal cancer incidence, treatment, and survival: temporal trends in the United States." Laryngoscope **124**(9): 2064-2069.

Laccourreye, O., Hans, S., Menard, M., Garcia, D., Brasnu, D., & Holsinger, F. C. (2005). "Transoral lateral oropharyngectomy for squamous cell carcinoma of the

tonsillar region: II. An analysis of the incidence, related variables, and consequences of local recurrence." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **131**(7): 592-599.

Langendijk, J. A., Slotman, B. J., van der Waal, I., Doornaert, P., Berkof, J., & Leemans, C. R. (2005). "Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy." Cancer **104**(7): 1408-1417.

Laramore, G. E., Scott, C. B., al-Sarraf, M., Haselow, R. E., Ervin, T. J., Wheeler, R., Jacobs, J. R., Schuller, D. E., Gahbauer, R. A., & Schwade, J. G. (1992). "Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034." Int J Radiat Oncol Biol Phys **23**(4): 705-713.

Laramore, G. E., Scott, C. B., Schuller, D. E., Haselow, R. E., Ervin, T. J., Wheeler, R., al-Sarraf, M., Gahbauer, R. A., Jacobs, J. R., Schwade, J. G., & Campbell, B. H. (1993). "Is a surgical resection leaving positive margins of benefit to the patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a comparative study using the intergroup study 0034 and the Radiation Therapy Oncology Group head and neck database." Int J Radiat Oncol Biol Phys **27**(5): 1011-1016.

Le Tourneau, C., Jung, G. M., Borel, C., Bronner, G., Flesch, H., & Velten, M. (2008). "Prognostic factors of survival in head and neck cancer patients treated with surgery and postoperative radiation therapy." Acta Otolaryngol **128**(6): 706-712.

Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., & Brakenhoff, R. H. (2011). "The molecular biology of head and neck cancer." Nat Rev Cancer **11**(1): 9-22.

Lefebvre, J. L., Castelain, B., De la Torre, J. C., Delobelle-Deroide, A., & Vankemmel, B. (1987). "Lymph node invasion in hypopharynx and lateral epilynx carcinoma: a prognostic factor." Head Neck Surg **10**(1): 14-18.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) (2019). "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms." AWMF-Registernummer: 017 - 076OL Kurzversion 1.1. Entnommen am: 05.03.2020 von <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>.

Lewis, J. S., & Castro, E. B. (1972). "Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses." J Laryngol Otol **86**(3): 255-262.

Li, M., Xie, M., Zhou, L., & Wang, S. (2018). "The impact of surgical margin status on the outcomes of locally advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma treated by primary surgery." Acta Otolaryngol **138**(12): 1136-1145.

Liang, Q. Z., Li, D. Z., Wang, X. L., Huang, H., Xu, Z. G., & Wu, Y. H. (2015). "Survival Outcome of Squamous Cell Carcinoma Arising from Sinonasal Inverted Papilloma." Chin Med J (Engl) **128**(18): 2457-2461.

Loree, T. R., & Strong, E. W. (1990). "Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma." Am J Surg **160**(4): 410-414.

Lowe, V. J., Duan, F., Subramaniam, R. M., Sicks, J. D., Romanoff, J., Bartel, T., Yu, J. Q. M., Nussenbaum, B., Richmon, J., Arnold, C. D., Cognetti, D., & Stack, B. C., Jr. (2019). "Multicenter Trial of [(18)F]fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Staging of Head and Neck Cancer and Negative Predictive Value and Surgical Impact in the N0 Neck: Results From ACRIN 6685." J Clin Oncol **37**(20): 1704-1712.

Machtay, M., Moughan, J., Trotti, A., Garden, A. S., Weber, R. S., Cooper, J. S., Forastiere, A., & Ang, K. K. (2008). "Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis." J Clin Oncol **26**(21): 3582-3589.

Machtay, M., Rosenthal, D. I., Hershock, D., Jones, H., Williamson, S., Greenberg, M. J., Weinstein, G. S., Aviles, V. M., Chalian, A. A., & Weber, R. S. (2002). "Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial." J Clin Oncol **20**(19): 3964-3971.

Madison, M. T., Remley, K. B., Latchaw, R. E., & Mitchell, S. L. (1994). "Radiologic diagnosis and staging of head and neck squamous cell carcinoma." Radiol Clin North Am **32**(1): 163-181.

Mannelli, G., Comini, L. V., & Piazza, C. (2019). "Surgical margins in oral squamous cell cancer: intraoperative evaluation and prognostic impact." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **27**(2): 98-103.

Marra, A., Violati, M., Broggio, F., Codeca, C., Blasi, M., Luciani, A., Zonato, S., Rabbiosi, D., Moneghini, L., Saibene, A., Maccari, A., Felisati, G., & Ferrari, D. (2019). "Long-term disease-free survival in surgically-resected oral tongue cancer: a 10-year retrospective study." Acta Otorhinolaryngol Ital **39**(2): 84-91.

Martins, A. S. (2001). "Neck and mediastinal node dissection in pharyngolaryngoesophageal tumors." Head Neck **23**(9): 772-779.

Marur, S., & Forastiere, A. A. (2010). "Update on role of chemotherapy in head and neck squamous cell cancer." Indian J Surg Oncol **1**(2): 85-95.

Matsumoto, F., Mori, T., Matsumura, S., Matsumoto, Y., Fukasawa, M., Teshima, M., Kobayashi, K., & Yoshimoto, S. (2017). "Prognostic significance of surgical extranodal extension in head and neck squamous cell carcinoma patients." Jpn J Clin Oncol **47**(8): 699-704.

Mehanna, H., Wong, W. L., McConkey, C. C., Rahman, J. K., Robinson, M., Hartley, A. G., Nutting, C., Powell, N., Al-Booz, H., Robinson, M., Junor, E., Rizwanullah, M., von Zeidler, S. V., Wiesmann, H., Hulme, C., Smith, A. F., Hall, P., & Dunn, J. (2016). "PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer." N Engl J Med **374**(15): 1444-1454.

Meier, J. D., Oliver, D. A., & Varvares, M. A. (2005). "Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey." Head Neck **27**(11): 952-958.

Merlano, M., Benasso, M., Corvo, R., Rosso, R., Vitale, V., Blengio, F., Numico, G., Margarino, G., Bonelli, L., & Santi, L. (1996). "Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck." J Natl Cancer Inst **88**(9): 583-589.

Merlotti, A., Mazzola, R., Alterio, D., Alongi, F., Bacigalupo, A., Bonomo, P., Maddalo, M., Russi, E. G., & Orlandi, E. (2017). "What is the role of postoperative re-irradiation in recurrent and second primary squamous cell cancer of head and neck? A literature review according to PICO criteria." Crit Rev Oncol Hematol **111**: 20-30.

Mifsud, M., Eskander, A., Irish, J., Gullane, P., Gilbert, R., Brown, D., de Almeida, J. R., Urbach, D. R., & Goldstein, D. P. (2017). "Evolving trends in head and neck cancer epidemiology: Ontario, Canada 1993-2010." Head Neck **39**(9): 1770-1778.

Mitchell, D. A., Kanatas, A., Murphy, C., Chengot, P., Smith, A. B., & Ong, T. K. (2018). "Margins and survival in oral cancer." Br J Oral Maxillofac Surg **56**(9): 820-829.

Moncrieff, M., Sandilla, J., Clark, J., Clifford, A., Shannon, K., Gao, K., & O'Brien, C. (2009). "Outcomes of primary surgical treatment of T1 and T2 carcinomas of the oropharynx." Laryngoscope **119**(2): 307-311.

Moore, E. J., Ebrahimi, A., Price, D. L., & Olsen, K. D. (2013). "Retropharyngeal lymph node dissection in oropharyngeal cancer treated with transoral robotic surgery." Laryngoscope **123**(7): 1676-1681.

Moore, E. J., Van Abel, K. M., & Olsen, K. D. (2017). "Transoral robotic surgery in the seated position: Rethinking our operative approach." Laryngoscope **127**(1): 122-126.

Mourad, M., Jetmore, T., Jategaonkar, A. A., Moubayed, S., Moshier, E., & Urken, M. L. (2017). "Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study." J Oral Maxillofac Surg.

Munro, A. J. (1995). "An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer." Br J Cancer **71**(1): 83-91.

Myers, J. N., Greenberg, J. S., Mo, V., & Roberts, D. (2001). "Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue." Cancer **92**(12): 3030-3036.

Noone, R. B., Bonner, H., Jr., Raymond, S., Brown, A. S., Graham, W. P., & Lehr, H. B. (1974). "Lymph node metastases in oral carcinoma. A correlation of histopathology with survival." Plast Reconstr Surg **53**(2): 158-166.

Ou, S. H., Zell, J. A., Ziogas, A., & Anton-Culver, H. (2007). "Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in the United States: improved survival of Chinese patients within the keratinizing squamous cell carcinoma histology." Ann Oncol **18**(1): 29-35.

Pai, S. I., Faivre, S., Licitra, L., Machiels, J. P., Vermorken, J. B., Bruzzi, P., Gruenewald, V., Giglio, R. E., Leemans, C. R., Seiwert, T. Y., & Soulieres, D. (2019). "Comparative analysis of the phase III clinical trials of anti-PD1 monotherapy in head and neck squamous cell carcinoma patients (CheckMate 141 and KEYNOTE 040)." J Immunother Cancer **7**(1): 96.

Pignon, J. P., le Maitre, A., Maillard, E., & Bourhis, J. (2009). "Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients." Radiother Oncol **92**(1): 4-14.

Porceddu, S. V., Campbell, B., Rischin, D., Corry, J., Weih, L., Guerrieri, M., Grossi, M., & Peters, L. J. (2004). "Postoperative chemoradiotherapy for high-risk head-and-neck squamous cell carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **60**(2): 365-373.

Psyri, A., Licitra, L., Lacombe, D., Schuurin, E., Budach, W., Ozsahin, M., Knecht, R., Vermorken, J. B., & Langendijk, J. A. (2010). "Strategies to promote translational research within the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Head and Neck Cancer Group: a report from the Translational Research Subcommittee." Ann Oncol **21**(10): 1952-1960.

Pugliano, F. A., Piccirillo, J. F., Zequeira, M. R., Emami, B., Perez, C. A., Simpson, J. R., & Fredrickson, J. M. (1997). "Clinical-severity staging system for oropharyngeal cancer: five-year survival rates." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **123**(10): 1118-1124.

Pugliano, F. A., Piccirillo, J. F., Zequeira, M. R., Fredrickson, J. M., Perez, C. A., & Simpson, J. R. (1999). "Clinical-severity staging system for oral cavity cancer: five-year survival rates." Otolaryngol Head Neck Surg **120**(1): 38-45.

Ribeiro, K. C., Kowalski, L. P., & Latorre, M. R. (2000). "Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **126**(9): 1079-1085.

Ring, A. H., Sako, K., Razack, M. S., Chen, T. Y., & Shedd, D. P. (1983). "Nasopharyngeal carcinoma: results of treatment over a 27 year period, 1950 through 1977." Am J Surg **146**(4): 429-431.

Robbins, K. T., Shaha, A. R., Medina, J. E., Califano, J. A., Wolf, G. T., Ferlito, A., Som, P. M., & Day, T. A. (2008). "Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **134**(5): 536-538.

Robert Koch-Institut (2019). "Krebs in Deutschland für 2015/2016." 12. Ausgabe. Entnommen am: 05.03.2020 von https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile.

Sadick, M., Schoenberg, S. O., Hoermann, K., & Sadick, H. (2012). "Current oncologic concepts and emerging techniques for imaging of head and neck squamous cell cancer." GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg **11**: Doc08.

Sandulache, V. C., & Kupferman, M. E. (2014). "Transoral laser surgery for laryngeal cancer." Rambam Maimonides Med J **5**(2): e0012.

Sanghvi, S., Khan, M. N., Patel, N. R., Yeldandi, S., Baredes, S., & Eloy, J. A. (2014). "Epidemiology of sinonasal squamous cell carcinoma: a comprehensive analysis of 4994 patients." Laryngoscope **124**(1): 76-83.

Scola, B., Fernandez-Vega, M., Martinez, T., Fernandez-Vega, S., & Ramirez, C. (2001). "Management of cancer of the supraglottis." Otolaryngol Head Neck Surg **124**(2): 195-198.

Sessions, D. G., Spector, G. J., Lenox, J., Parriott, S., Haughey, B., Chao, C., Marks, J., & Perez, C. (2000). "Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer." Laryngoscope **110**(10 Pt 1): 1764-1772.

Shah, J. P., & Gil, Z. (2009). "Current concepts in management of oral cancer--surgery." Oral Oncol **45**(4-5): 394-401.

Silverman, S., Jr. (2001). "Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge." J Am Dent Assoc **132 Suppl**: 7S-11S.

Sinha, S., & Bhimji, S. S. (2018). Cancer, Nasopharynx. StatPearls. Treasure Island (FL).

Slootweg, P. J., Hordijk, G. J., Schade, Y., van Es, R. J., & Koole, R. (2002). "Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology." Oral Oncol **38**(5): 500-503.

Smits, R. W., Koljenovic, S., Hardillo, J. A., Ten Hove, I., Meeuwis, C. A., Sewnaik, A., Dronkers, E. A., Bakker Schut, T. C., Langeveld, T. P., Molenaar, J., Hegt, V. N., Puppels, G. J., & Baatenburg de Jong, R. J. (2016). "Resection margins in oral cancer surgery: Room for improvement." Head Neck **38 Suppl 1**: E2197-2203.

Snow, G. B., Annyas, A. A., van Slooten, E. A., Bartelink, H., & Hart, A. A. (1982). "Prognostic factors of neck node metastasis." Clin Otolaryngol Allied Sci **7**(3): 185-192.

Stein, A. P., Saha, S., Kraninger, J. L., Swick, A. D., Yu, M., Lambert, P. F., & Kimple, R. J. (2015). "Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review." Cancer J **21**(3): 138-146.

Steiner, W., Ambrosch, P., Hess, C. F., & Kron, M. (2001). "Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma." Otolaryngol Head Neck Surg **124**(1): 58-67.

Steinhart, H., Schroeder, H. G., Buchta, B., Schmidt, A., & Kleinsasser, O. (1994). "[Prognostic significance of extra-capsular invasion in cervical lymph node metastases of squamous epithelial carcinoma]." Laryngorhinootologie **73**(12): 620-625.

Stell, P. M., & Rawson, N. S. (1990). "Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer." Br J Cancer **61**(5): 779-787.

Suoglu, Y., Erdamar, B., Katircioglu, O. S., Karatay, M. C., & Sunay, T. (2002). "Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer." Ann Otol Rhinol Laryngol **111**(5 Pt 1): 447-454.

Takahashi, Y., Bell, D., Agarwal, G., Roberts, D., Xie, T. X., El-Naggar, A., Myers, J. N., & Hanna, E. Y. (2014). "Comprehensive assessment of prognostic markers for sinonasal squamous cell carcinoma." Head Neck **36**(8): 1094-1102.

Takes, R. P., Strojan, P., Silver, C. E., Bradley, P. J., Haigentz, M., Jr., Wolf, G. T., Shaha, A. R., Hartl, D. M., Olofsson, J., Langendijk, J. A., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2012). "Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: the declining use of open surgery." Head Neck **34**(2): 270-281.

Tankere, F., Camproux, A., Barry, B., Guedon, C., Depondt, J., & Gehanno, P. (2000). "Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases." Laryngoscope **110**(12): 2061-2065.

Teutsch, S., Bas, M., Bier, H., & Knopf, A. (2017). "[Stomal Cancer Recurrency, A Clinic-Pathological Consideration]." Laryngorhinootologie **96**(4): 239-243.

Vahl, J. M., Schuler, P. J., Greve, J., Laban, S., Knopf, A., & Hoffmann, T. K. (2019). "[Laryngectomy-still state of the art?]." HNO **67**(12): 955-976.

van Loon, Y., Hendriksma, M., Langeveld, T. P. M., de Jong, M. A., Baatenburg de Jong, R. J., & Sjogren, E. V. (2018). "Treatment Preferences in Patients With Early Glottic Cancer." Ann Otol Rhinol Laryngol **127**(3): 139-145.

Vikram, B., Strong, E. W., Shah, J. P., & Spiro, R. (1984). "Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer." Head Neck Surg **6**(3): 720-723.

Weissberg, J. B., Son, Y. H., Papac, R. J., Sasaki, C., Fischer, D. B., Lawrence, R., Rockwell, S., Sartorelli, A. C., & Fischer, J. J. (1989). "Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **17**(1): 3-9.

Weissler, M. C., Melin, S., Sailer, S. L., Qaqish, B. F., Rosenman, J. G., & Pillsbury, H. C., 3rd (1992). "Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **118**(8): 806-810.

Welz, S. Z. (2020). "FDG-PET/CT zum Ausschluss von zervikalen Lymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren in der klinischen N0-Situation." Strahlentherapie und Onkologie(2): 196:200–201.

Wendt, T. G., Grabenbauer, G. G., Rodel, C. M., Thiel, H. J., Aydin, H., Rohloff, R., Wustrow, T. P., Iro, H., Popella, C., & Schalhorn, A. (1998). "Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study." J Clin Oncol **16**(4): 1318-1324.

Wenzel, S., & Koch, U. (2004). "[Squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. Prognostic significance of the capsular rupture and extracapsular spread of lymph node metastases]." HNO **52**(9): 783-789.

Wenzel, S., Sagowski, C., Kehrl, W., Aksima, T., & Metternich, F. U. (2003). "[Capsular rupture of lymph node metastases as most significant prognostic factor in head and neck squamous cell carcinomas--Hamburg experiences]." Laryngorhinootologie **82**(10): 707-712.

Wiegand, S. W., & Dietz, A. (2020). "Kehlkopfkrebs." Der Onkologe: 26: 230–237.

Wittekind, C., Weber, A., & Weidenbach, H. (2001). "Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches." Der Onkologe **7**(5): 498–504.

Wittekind, C., Asamura, H., & Sobin, L. H. (2015). "TNM-Atlas: Ein illustrierter Leitfaden zu TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren, Sechste Auflage." WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Wolff, K.-D., Bootz, F., Beck, J., Bikowski, K., Böhme, P., Budach, W., Burkhardt, A., Danker, H., Eberhardt, W., Engers, K., Fietkau, R., Frerich, B., Gauler, T., Germann, G., Gittler-Hebestreit, N., Grötz, K., Horch, R., Ihrler, S., Keilholz, U., Lell, M., Lübke, A., Mantey, W., Nusser-Müller-Busch, R., Pistner, H., Paradies, K., Reichert, T., Reinert, S., Schliephake, H., Schmitter, M., Singer, S., Westhofen, M., Wirz, S., &

Wittlinger, M. (2012). "Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" Leitlinienprogramm Onkologie ".

Woolgar, J. A., Rogers, S. N., Lowe, D., Brown, J. S., & Vaughan, E. D. (2003). "Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread." Oral Oncol **39**(2): 130-137.

Yuce, I., Cagli, S., Bayram, A., & Guney, E. (2009). "Occult metastases from T1-T2 supraglottic carcinoma: role of primary tumor localization." Eur Arch Otorhinolaryngol **266**(8): 1301-1304.

Zeleftsky, M. J., Harrison, L. B., Fass, D. E., Armstrong, J., Spiro, R. H., Shah, J. P., & Strong, E. W. (1990). "Postoperative radiotherapy for oral cavity cancers: impact of anatomic subsite on treatment outcome." Head Neck **12**(6): 470-475.

10 Anhang

Tab. 18 Vergleich verschiedener Studien hinsichtlich des Resektionsrandes und der 5-Jahres-Überlebensrate (Loree & Strong, 1990; Affleck et al., 2000; Eldeeb et al., 2012; Mitchell et al., 2018)

Studie (Jahr)	Patienten- kollektiv, n	Patienten mit negativem Resektionsrand, n	5-Jahres- Überleben bei negativem Rand (%)	Patienten mit positivem Resektionsrand, n	5-Jahres- Überleben bei positivem Rand (%)
Loree & Strong (1990)	398	269	60	129	52
Affleck et al. (2000)	31	21	60	10	10
Eldeeb et al. (2012)	413	331	54	82	10
Mitchell et al. (2018)	591	480	81	48	54

Tab. 19 Vergleich verschiedener Studien hinsichtlich des ECE-Status und der 5-Jahres-Überlebensrate (Bennett et al., 1971; Steinhart et al., 1994; Brasilino de Carvalho, 1998; Wenzel et al., 2003)

Studie (Jahr)	Patienten- kollektiv, n	Patienten mit ECE +, n	5-Jahres- Überleben bei ECE + (%)	5-Jahres- Überleben bei ECE – (%)
Bennett et al. (1971)	71	11	15	70
Steinhart et al. (1994)	522	212	28	77
Brasilino de Carvalho (1998)	170	5	5,8	52
Wenzel et al. (2003)	194	61	25	74

Tab. 20 Vergleich der Studien der EORTC und RTOG aus dem Jahr 2004

	EORTC (#22931) (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)	RTOG (#9501) (Radiation Therapy Oncology Group)
Studienstandort, Jahr der Veröffentlichung	Europa, 2004	USA, 2004
Studienpopulation	334	459
Studienziel	Vergleich kombinierter RCT mit alleiniger RT im postoperativen Setting von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren	
Studiendesign	Hochdosierte Cisplatin-Gabe mit 100 mg/m ² an den Tagen 1, 22, 43 und RT mit 66 Gy (91% der Patienten erhielten die Gesamtdosis von 66 Gy)	Hochdosierte Cisplatin-Gabe mit 100 mg/m ² an den Tagen 1, 22, 43 und RT mit 60-66 Gy (13% der Patienten erhielten die Gesamtdosis von 66 Gy)
Unterschiede	<ol style="list-style-type: none"> 1. gewählter Zeitpunkt für den Abschluss der Studie 2. Definition von Risikofaktoren, die in die Studie eingeschlossen wurden 	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Endpunkt: progressionsfreies Überleben 2. Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> - Positiver Resektionsrand - Positiver ECE-Status - Befall der Lymphknoten- Level IV & V von Tumoren der 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Endpunkt: lokale Tumorkontrolle 2. Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> - Positiver Resektionsrand - Positiver ECE-Status - Befall von 2 oder mehr Lymphknoten

	<p>Mundhöhle oder des Oropharynx</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perineurale Invasion - Gefäßembolie 	
Ergebnisse	<p><u>5-Jahres-Schätzung</u></p> <p>1. Rezidivfreies Intervall: RCT vs. RT > 47% vs. 36% (p = 0,02)</p> <p>2. Gesamtüberleben: RCT vs. RT > 53% vs. 40% (p = 0,04)</p>	<p><u>3-Jahres-Schätzung</u></p> <p>1. Rezidivfreies Intervall: RCT vs. RT > 47% vs. 36% (p = 0,04)</p> <p>2. Gesamtüberleben: RCT vs. RT > 56% vs. 47% (p = 0,09)</p>
	<p>Tumorpositiver Resektionsrand und positiver ECE-Status als Hauptprognosefaktor für das Gesamtüberleben in <u>beiden</u> Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signifikant geringeres Gesamtüberleben falls ein/beide Risikofaktor/en positiv (EORTC p = 0,02 vs. RTOG p = 0,02) - verbessertes Gesamtüberleben falls ein/beide Risikofaktor/en positiv und Behandlung mit postoperativer RCT (EORTC p = 0,0019 vs. RTOG p = 0,062) - Kein signifikantes Ergebnis falls beide Risikofaktoren negativ und Behandlung mit postoperativer RCT (EORTC p = 0,33 vs. RTOG p = 0,78) 	

11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Andreas Knopf, für seine zuverlässige und motivierende Unterstützung während der letzten Jahre, vom Beginn der Datenerhebung, dem Schreiben eines Publikationsmanuskriptes bis hin zur Erstellung der Dissertation danken. Seine konstruktiven Ratschläge waren mir eine große Hilfe.

Zudem möchte ich mich bei meinem Mentor Prof. Dr. Murat Bas, sowie der gesamten Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar bedanken, die mir den Zugang für die Datenerhebung und somit diese Arbeit ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich stets in meinem Vorhaben bestärkt haben. Sie haben mir immer schon den nötigen Rückhalt gegeben. Auch meiner Schwester danke ich für ein offenes Ohr und die ermutigenden Worte während dieser Zeit.

Zuletzt danke ich meinem Freund Robert, der mir von Beginn dieses Studiums an zur Seite steht und mich immer unterstützt, in den richtigen Momenten motiviert und mich durch seine konstruktiven Einwände weiterbringt.