Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität zu Köln,
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz

Orales Plattenepithelkarzinom: Positive Lymphknoten im Level IV und V bei einer (pN+) Situation im Level I-III – Ist eine Ausräumung der Level IV und V sinnvoll?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Livia Haas
aus Bad Dürkheim

promoviert am 26.09.2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. med. dent. R. A. Mischkowski
2. Gutachterin: Professorin Dr. Dr. med. J. Vent

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde durch die Autorin dieser Arbeit in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein erhoben. Es wurden hierbei keine zusätzlichen Untersuchungen, die nicht aus dem Datensatz hervorgehen, durchgeführt.
Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv über das Klinikprogramm SAP® (SAP GUI 7.70). Mittels Excel (Excel für Microsoft 365, Version 2011) wurden die patientenbezogenen Daten tabellarisch erfasst. Die statistische Beratung erfolgte durch Frau Dr. Ninja Katja Horr. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Softwareplattform IBM ® SPSS ® Statistics (Version 29.0).

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.02.2025

Unterschrift: .....

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen Dank aussprechen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Robert Mischkowski, für seine fachliche Unterstützung und konstruktiven Hinweise während der Bearbeitungszeit. Seine Erfahrung und sein Engagement waren für mich eine große Hilfe und Motivation.

Ebenso möchte ich Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Andreas Sakkas danken, der mich mit seinen fundierten Kenntnissen und seiner tatkräftigen Unterstützung in entscheidenden Momenten begleitet hat.

Außerdem möchte ich meiner Familie, meinem Partner und insbesondere meinen Eltern danken, die mich während meines gesamten Weges mit ihrem Vertrauen, ihrer Unterstützung und ihrem Zuspruch begleitet haben. Sie haben mir den Rückhalt gegeben, der für die Fertigstellung dieser Arbeit unverzichtbar war.

Meinen Eltern

Hinweis

Um eine bessere Lesbarkeit zu gewährleisten, wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Die Verwendung des generischen Maskulinums bezieht jedoch jedwede Geschlechtsidentität in gleichem Maße mit ein, sofern nicht explizit geschlechtsspezifische Unterschiede erläutert werden.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 9

1. ZUSAMMENFASSUNG 11

1.1. Zusammenfassung (deutsch) 11

1.2. Abstract (english) 13

2. EINLEITUNG 15

2.1. Orales Plattenepithelkarzinom 15
2.1.1. Epidemiologie 15
2.1.2. Risikofaktoren 16
2.1.3. Manifestation 17
2.1.4. Diagnostik 18
2.1.5. Prävention 21
2.1.6. Staging 22
2.1.7. Prognose 23
2.1.8. Therapie 25

2.2. Bedeutung der Neck Dissektion 27
2.2.1. Nomenklatur der Halslymphknoten 28
2.2.2. Klassifikation der Neck Dissektionen 28
2.2.3. Metastasierungspotenzial 31
2.2.4. Indikation der Neck Dissektion 32
2.2.5. Komplikationen der Neck Dissektion 32
2.2.6. Therapieempfehlung 32

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit 35

2.4. Hypothesen 36

3. MATERIAL UND METHODEN 37

3.1. Ethikkommission 37

3.2. Studiendesign 37
3.2.1. Therapeutisches Vorgehen 37
3.2.2. Einschlusskriterien 38
3.2.3. Ausschlusskriterien 38

3.3. Datenerhebung und Auswertung 39

3.4. Patientenkollektiv 40
3.4.1. Patientengeschlecht 40
3.4.2. Patientenalter 40
3.4.3. Altersverteilung nach Geschlecht 42
3.4.4. Hauptzielparameter 43
3.4.5. Nebenzielparameter 43

3.5. Datendokumentation und Datenschutz 44

3.6. Statistische Datenanalyse 44
3.6.1. Deskriptive Statistik 44
3.6.2. Interferenzstatistik 44

4. ERGEBNISSE 46

4.1. Deskriptive Statistik 46
4.1.1. Tumorlokalisation 46
4.1.2. TNM-Klassifikation 47
4.1.3. Art der Neck Dissektion und Lymphknotenmetastasen 62

4.2. Interferenzstatistik 75
4.2.1. Statistische Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V 75
4.2.2. Einfluss extrakapsulären Wachstums auf Metastasen im Level IV-V 76
4.2.3. Einfluss der Anzahl der Metastasen im Level I-III 79
4.2.4. T-Klassifikation 83
4.2.5. Größte makroskopische Tumorausdehnung 86
4.2.6. Invasionstiefe 88
4.2.7. Knocheninfiltration 90
4.2.8. N-Klassifikation 92
4.2.9. Differenzierungsgrad (Grading) 99
4.2.10. Lymphgefäßinvasion (L0/L1) 102
4.2.11. Gefäßinvasion (V0/V1) 104
4.2.12. Perineuralscheideninfiltration (Pn0/Pn1) 106

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse 108

5. DISKUSSION 110

5.1. Generelle Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen im Level IV-V 110

5.2. Weitere Faktoren 114

5.2.1. Extrakapsuläres Wachstum 114
5.2.2. Anzahl der Metastasen 116
5.2.3. pT-Kategorie 116
5.2.4. Größte makroskopische Tumorausdehnung 117
5.2.5. Invasionstiefe 117
5.2.6. Knocheninfiltration 118
5.2.7. N-Klassifikation 118
5.2.8. Differenzierungsgrad (Grading) 118
5.2.9. Lymphgefäßinvasion (L0/L1) 119
5.2.10. Gefäßinvasion (V0/V1) 119
5.2.11. Perineuralscheideninfiltration (Pn0/Pn1) 120

5.3. Stärken und Limitationen 120

5.4. Schlussfolgerung für die klinische Tätigkeit 121

6. LITERATURVERZEICHNIS 123

7. ANHANG 131

7.1. Abbildungsverzeichnis 133

7.2. Tabellenverzeichnis 135

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAO-HNS	„American Academy of Otolaryngology - Head and Neck surgery“ Amerikanische Akademie für Otolaryngologie- Kopf- und Halschirurgie
ALT	„anterolateral thigh” anterolateraler Oberschenkel
BMI	„body mass index“ Body Mass Index/ Körpermasseindex
cm	Zentimeter
c2N0	Klinisch negativer Lymphknotennachweis
(c2N+)	Klinisch positiver Lymphknotennachweis
CT	Computertomographie
CUP	„cancer of unknown primary“ Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOI	„depth of invasion“ Invasionstiefe
ENE	„extracapsular nodal extension“ extrakapsuläres oder extranodales Wachstum
FDG	2-Fluor-2-desoxy-D-Glucose
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humane Papillomviren
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
mm	Millimeter
MRND	Modifizierte radikale Neck Dissektion
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
ND	Neck Dissektion

p	Signifikanzwert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pN0	Pathologisch negativer Lymphknotennachweis
(pN+)	Pathologisch positiver Lymphknotennachweis
SCIP	„superficial circumflex iliac artery perforator“ Arteria circumflexa ilium superficialis Perforator
SND	Selektive Neck Dissektion
SOND	Supraomohyoidale Neck Dissektion
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
UICC	“Union internationale contre le cancer” Internationale Vereinigung gegen Krebs
WHO	„World Health Organization“ Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung (deutsch)

Hintergrund und Zielsetzung:
In der vorliegenden retrospektiven Studie am Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie wurden über einen Beobachtungszeitraum von 11 Jahren (01.01.2013 - 01.04.2024) Patienten mit der Erstdiagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms, die primär chirurgisch versorgt wurden, untersucht.
Das Hauptziel der Studie bestand darin, die statistische Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen im Level IV-V bei pathohistologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen im Level I-III festzustellen. Als Einflussfaktoren wurden das extrakapsuläre Wachstum, die Anzahl der Metastasen im Level I-III, die T-Klassifikation, die größte makroskopische Tumorausdehnung, Invasionstiefe, Knocheninfiltration, N-Klassifikation, Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion, Gefäßinvasion und Perineuralscheideninfiltration untersucht.

Material und Methoden:
Für diese Arbeit wurden ausschließlich Daten aus der Klinik der Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie am Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein verwendet. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit der Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms, welche primär operativ versorgt wurden und eine supraomohyoidale Neck Dissektion (SOND) mit sekundärer Erweiterung um die Level IV-V oder eine modifizierte radikale Neck Dissektion (MRND) erhielten. Ausschlusskriterien waren extraorale Manifestationen, Rezidivtumore, nicht eindeutig gekennzeichnete Level der zervikalen Lymphknoten und präoperative Radio-/ Chemotherapie.
72 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in der statistischen Auswertung berücksichtigt. 40 Patienten (55,6 %) waren männlich und 32 Patienten (44,4 %) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 65,21 Jahre, wobei der jüngste Studienteilnehmer 25 und der älteste 93 Jahre alt war.
Die Daten wurden retrospektiv erhoben und in einer Excel-Tabelle (Excel für Microsoft 365, Version 16.89.1) erfasst und mithilfe der Softwareplattform IBM ® SPSS ® Statistics (Version 29.0) statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:
Insgesamt wurden 110 SOND, 61 Erweiterungen der Neck Dissektion um die Level IV-V und 29 MRND durchgeführt. 61 Patienten (84,7 %) wiesen Metastasen im Level I-III auf. 7

Patienten (9,7 %) wiesen Metastasen im Level IV-V auf. Bei 6 Patienten (9,8 %) lagen Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation der Level I-III vor.
Für das Gesamtkollektiv bestand eine statistische Signifikanz (p = 0,042) dafür, dass bei einer (pN+)-Situation im Level I-III mit über 5% Wahrscheinlichkeit Lymphknotenmetastasen im Level IV-V auftreten. Das Vorliegen von mehr als einer Metastase, sowie ein pN-Status > 2Nb im Level I-III hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Metastasen im Level IV-V (p = 0,027 bzw. p = 0,001). Vorliegendes extrakapsuläres Wachstum der Metastasen im Level I-III in unserem Patientengut schien das Auftreten von Metastasen im Level IV-V nur tendenziell zu beeinflussen (p = 0,078). Andere untersuchte Einflussfaktoren wie die pT-Klassifikation, größte makroskopische Tumorausdehnung, Invasionstiefe, Knocheninfiltration, Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion, Gefäßinvasion und Perineuralscheideninfiltration schienen keine statistisch signifikante Rolle zu spielen.

Schlussfolgerung:
Zusammenfassend lag die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation im Level I-III in unserem Patientenkollektiv über 5 %. Die Anzahl der Metastasen im Level I-III und die pN-Klassifikation hatten einen statistisch relevanten Einfluss auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.
Die gewonnenen Daten dienen als Unterstützung im Entscheidungsprozess des Therapieausmaßes bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom, welche primär operativ versorgt werden.

1.2. Abstract (english)

Background and objectives:

In this retrospective study at the Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein in the Department of Oral and Maxillofacial Plastic Surgery, patients with an initial diagnosis of oral squamous cell carcinoma who underwent primary surgical treatment were examined over an observation period of 11 years (01.01.2013 - 01.04.2024).

The main objective of the study was to investigate the statistical probability of the occurrence of level IV-V metastases with pathohistologically proven level I-III lymph node metastases. The influencing factors examined were extranodal extension, the number of metastases in level I-III, T-classification, largest macroscopic tumor extent, depth of invasion, bone infiltration, N-classification, grading, lymph vessel invasion, vascular invasion and perineural sheath invasion.

Material and methods:

Only data from the Department of Oral, Maxillofacial and Facial Plastic Surgery at the Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein were used for this study. The study included patients with a diagnosis of oral squamous cell carcinoma who underwent primary surgical treatment, and a SOND with secondary extension to level IV-V or a modified radical neck dissection. Exclusion criteria were extraoral manifestations, recurrent tumors, not clearly identified levels of cervical lymph nodes and preoperative radio/ chemotherapy.

72 patients met the inclusion criteria and were included in the statistical analysis. 40 patients (55.6 %) were male, and 32 patients (44.4 %) were female. The average age was 65.21 years, with the youngest study participant being 25 and the oldest 93 years old.

The data was collected retrospectively and recorded in an Excel spreadsheet (Excel for Microsoft 365, version 16.89.1) and statistically analyzed using the IBM ® SPSS ® Statistics software platform (version 29.0).

Results:

A total of 110 SOND, 61 neck dissection extensions to level IV-V and 29 MRND were performed. 61 patients (84.7 %) had level I-III metastases. 7 patients (9.7 %) had level IV-V metastases. In 6 patients (9.8 %), metastases in level IV-V were present in a (pN+) situation of level I-III. For the overall collective, there was a statistical significance (p = 0.042) that in a (pN+) situation in level I-III, lymph node metastases in level IV-V were more than 5% likely to occur. The presence of more than one metastasis and a pN status > 2Nb in level I-III had a statistically significant influence on the occurrence of metastases in level IV-V (p = 0.027 and p = 0.001 respectively). The presence of extranodal extension of metastases in level I-III in our

patient population only appeared to have a tendency to influence the occurrence of metastases in level IV-V ($p = 0.078$). Other investigated influencing factors such as pT classification, largest macroscopic tumor extent, depth of invasion, bone infiltration, grading, lymph vessel invasion, vascular invasion and perineural sheath invasion did not appear to play a statistically significant role.

Conclusion:

In summary, the probability of the occurrence of metastases in level IV-V in a (pN+) situation in level I-III in our patient population was over 5 %. The number of metastases in level I-III and the pN classification had a statistically relevant influence on the occurrence of metastases in level IV-V.

The data obtained serve as support in the decision-making process for the extent of treatment in patients with oral squamous cell carcinoma who are primarily treated surgically.

2. Einleitung

2.1. Orales Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome können alle Bereiche des oberen Verdauungstraktes betreffen, wie die Mundhöhle einschließlich der Lippen, den Nasopharynx, den Oropharynx, den Hypopharynx und den Larynx [1]. Die Mundhöhle stellt hierbei den häufigsten Manifestationsort des Kopf-Hals-Bereiches dar [2]. Diese Arbeit konzentriert sich überwiegend auf das orale Plattenepithelkarzinom.

2.1.1. Epidemiologie

Gemäß Analyseberichten des Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020 gab es weltweit rund 377.713 neu diagnostizierte Fälle von Lippen- und Mundhöhlenkarzinomen, was in etwa 2 % aller gemeldeten Malignitäten entsprach [3]. Die weltweit prognostizierte altersstandardisierte Inzidenzrate von Lippen- und Mundhöhlenkarzinomen im Jahr 2020 betrug bei Männern 6 pro 100.000 Personen und bei Frauen 2,3 pro 100.000 Personen [3,4]. Die weltweite Sterblichkeitsrate aus dem Jahr 2020 betrug 177.757, was einer altersstandardisierten Sterblichkeitsrate bei Männern von 2,8 pro 100.000 Personen und 1 pro 100.000 Personen bei Frauen entsprach [3,4].

Analysen zufolge sind Lippen- und Mundhöhlenkarzinome am häufigsten in Melanesien, zum Beispiel Papua-Neuguinea, aber auch in süd- und zentralasiatischen Ländern wie Indien, Sri Lanka, Pakistan vertreten [3,5]. Ebenfalls häufig betroffene Regionen in absteigender Reihenfolge sind Ost- und Westeuropa, Australien und Neuseeland [3]. Mundhöhlenkarzinome sind häufiger verbreitet in Entwicklungsländern, jedoch konnten aufgrund von Änderungen des Lebensstils ebenfalls steigende Inzidenzraten in Industrieländern beobachtet werden [6].

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle war die 6 häufigste beschriebene maligne Tumorerkrankung mit 890.000 neuen Fällen pro Jahr im Jahr 2018 [1]. Zudem stellt es die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mundraums dar und macht etwa 90 % aller Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches aus [1,7–9].

Eine große geographische Varianz ist festzustellen. So ist das Plattenepithelkarzinom im südasiatischen Raum in Ländern wie Sri Lanka, Pakistan, Indien und Bangladesch sogar die am häufigsten verarbeitete Tumorentität und trägt somit zu 25 % der weltweit beschriebenen Fälle bei [6,10] . Allgemein ist es zwei- bis viermal so häufig bei Männern als bei Frauen vertreten, was vor allem auf die Exposition zu Risikofaktoren zurückzuführen ist [1,8]. Das mediane Alter der Ersterkrankung beträgt bei nicht viral assoziierten Plattenepithelkarzinomen 66 Jahre. Bei Virus-assoziierten Plattenepithelkarzinomen, vor allem des Oropharynx und des Nasopharynx, ist das Alter der Erstdiagnose mit 50 bis 53 Jahren deutlich jünger [1,11].

Die Überlebensrate hat sich allgemein in den letzten Jahren deutlich gebessert. Beispielsweise stieg die 5-Jahres Überlebensrate von 55 % im Zeitraum vom 1992 - 1996 auf 66 % im Zeitraum von 2002 - 2006 [1]. 2018 wurden insgesamt 450.000 Todesfälle durch das orale Plattenepithelkarzinom beschrieben [1].

2.1.2. Risikofaktoren

Etwa 43 % aller malignen Tumorerkrankungen stehen in direktem Zusammenhang mit chronischem Tabak- und Alkoholkonsum, sowie ungesunder Ernährung und Infektionen [12]. Bei dem Plattenepithelkarzinom gehören neben dem Tabak- und Alkoholkonsum, Humane-Papillomviren (HPV) und die Exposition von ultravioletter Strahlung zu den Hauptrisikofaktoren [1,7,10,13,14]. Zudem spielt das Alter, sowie das Vorliegen von potenziell malignen Läsionen eine wichtige Rolle [15].

In etwa 80 % der Fälle weisen Patienten Tabakkonsum in ihrer Anamnese auf. Hierzu zählen nicht nur das Zigarettenrauchen, sondern auch andere Formen des rauchfreien Tabakkonsums, wie Kautabak, Schnupftabak, Wasserpfeife, Beedis oder Nikotinbeutel [16]. Tabakkonsum führt zur Exposition mit Kanzerogenen, wie Tabak-spezifische Nitrosamine. Folglich kann es zur Bildung von Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Addukten und mehreren Mutationen in wichtigen Krebskontrollgenen kommen [17]. Wichtige Nitrosamine, welche einen kanzerogenen Effekt haben, sind *N´*-Nitrosonornikotin (NNN), 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK), *N´*-Nitrosoanatabin (NAT) und *N´*-Nitrosoanabasin (NAB) [17,18].

Je nach Art des Tabakkonsums sind bestimmte anatomische Lokalisationen unterschiedlich häufig betroffen. Der direkte Kontakt zu Zigaretten stellt insbesondere ein Risikofaktor für das Auftreten eines Lippenkarzinoms dar. Kautabak hingegen wird mit dem erhöhten Risiko eines Mundhöhlenkarzinoms assoziiert [14]. Nicht nur das Neuauftreten eines oralen Plattenepithelkarzinom steht mit Tabakkonsum in Verbindung, sondern auch die Rezidivrate ist 6-mal höher bei Patienten, die nach Erstdiagnose und Therapie nicht mit dem Rauchen aufhören [16]. Der Einfluss des Konsums von elektronischen Zigaretten ist noch unbekannt und wird erst in den nächsten Jahren evident werden [1].

Ethanol ist ein lokaler und systemischer Risikofaktor für die Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms. So wird einerseits die Permeabilität der oralen Mundschleimhaut erhöht, was das Auflösen von Lipidbestandteilen des Epithels zufolge hat und zur Epithelatrophie, sowie Beeinträchtigung der DNA-Synthese und DNA-Reparatur führt. Andererseits beeinträchtigt Ethanol die Leberfunktion, wodurch die Eigenschaft toxische und potenziell karzinogene Stoffe zu metabolisieren gestört ist [8]. Etwa 50 % der Patient geben einen regelmäßigen Alkoholkonsum an [16]. Das Risiko ein orales Plattenepithelkarzinom zu entwickeln ist 5-mal höher in Patienten mit chronischem Alkoholabusus. Vor allem die

Kombination aus Alkohol- und Tabakkonsum kann das Erkrankungsrisiko um das 30 bis 35-fache erhöhen [1,14].

Auch der Konsum von Produkten der Betelnusspalme ist ein prädisponierender Faktor der Karzinomentwicklung in der Mundhöhle. Vor allem im asiatisch-pazifischem Raum ist der Konsum von Betelnusspalmenprodukten weit verbreitet [1,14] .

Auch der Nachweis von HPV-DNA wird mit dem Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen in Verbindung gebracht [13]. Vor allem die Subtypen 16, 18 und 31 spielen hier eine wichtige Rolle [16]. Hierbei ist der HPV 16 der am häufigsten nachgewiesene Risikotyp, während HPV 18 eher selten nachgewiesen wird [1,14]. Das HPV-Vorkommen hat jedoch einen größeren Einfluss auf Oropharynxkarzinome als auf Karzinome der Mundhöhle [1,10].

Zudem spielt ultraviolette Strahlung vor allem bei Plattenepithelkarzinomen der Lippe eine wichtige Rolle [8,19].

Weniger untersuchte Faktoren sind der Einfluss von Umweltschadstoffen und ernährungsphysiologische Gesichtspunkte. So scheint eine fleischlastige Ernährung, gebratene Nahrungsmittel und ein Gemüsedefizit zur Karzinomentwicklung beizutragen, jedoch ist hier die Studienlage weniger umfangreich als beispielsweise bei Tabak- und Alkoholkonsum [1,20].

2.1.3. Manifestation

Das Plattenepithelkarzinom kann alle Bereiche des oberen Verdauungstraktes betreffen. Am häufigsten ist die Zunge, der Mundboden und die Unterlippe betroffen [8,14].

Unter potenziell malignen Erkrankungen des Mundes versteht man Mundschleimhautveränderungen, die mit einem höheren statistischen Risiko der Entwicklung in ein Mundhöhlenkarzinom verbunden sind [21]. Dazu zählen Leukoplakie, Erythroplakie, Erythroleukoplakie, proliferative verruköse Leukoplakie, oraler Lichen planus, orale submuköse Fibrose, orale lichenoide Läsionen, Cheilitis actinica, oraler Lupus erythematodes, Dyskeratosis congenita und die orale Graft-versus-Host Erkrankung. Mit dem oralen Plattenepithelkarzinom stehen vor allem die Leukoplakie, Erythroplakie, Erythroleukoplakie und die proliferative verruköse Leukoplakie in Zusammenhang [4,21].

Die Leukoplakie wird als weiße Flecken oder Belag definiert, welche irreversibel und nicht abtragbar sind [4]. Sie tritt am häufigsten im Lippenrot, der bukkalen Mukosa, sowie der Gingiva auf. Einen höheren Grad der Dysplasie oder malignen Transformation weisen leukoplakische Veränderungen des Mundbodens, der Zunge und Unterlippe auf [1]. Schätzungen zufolge weisen ungefähr 1 - 5 % der Bevölkerung leukoplakische Veränderungen auf. Die allgemeine maligne Transformationsrate liegt zwischen 3,6 - 17,5 %, wobei die inhomogene Form ein höheres Risiko als die homogene Form birgt. Das Spektrum des klinischen

Erscheinungsbildes der Leukoplakie ist breit und umfasst sowohl homogene weißliche Plaques mit definierten Rändern als auch verdickte verruköse Läsionen [16,19].

Die proliferative verruköse Leukoplakie stellt eine aggressivere Form der Leukoplakie dar, welche mit einem höheren malignen Transformationspotenzial in Verbindung gebracht wird. Die ätiologischen Faktoren sind unbekannt, jedoch wird der Tabakkonsum hierbei ausgeschlossen [4,16]. Als typischer Phänotyp werden langsam wachsende diffuse Hyperkeratosen beschrieben, welche einen exophytischen Charakter haben. Die proliferative verruköse Leukoplakie hat eine hohe Rezidivrate und ist resistent gegen Behandlungen [22]. Während leukoplakische Veränderungen meist bei mittelalten Männern vorzufinden sind, wird die proliferative verruköse Leukoplakie vermehrt bei Frauen beschrieben [16].

Die Erythroleukoplakie stellt ebenfalls eine weiter Subgruppe der Leukoplakie dar. Sie manifestiert sich in Form von weißen Plaques mit rötlichen Flecken [4].

Erythroplakien sind rötliche Mundschleimhautveränderungen, die nicht abgetragen werden können. Typischerweise trifft man solche am Weichgaumen, dem ventralen Rand der Zunge, sowie dem Mundboden an [19]. Erythroplakische Veränderungen sind mit einer Inzidenzrate von 0,2 - 0,8 % relativ selten. Jedoch weisen bis zu 90 % der erythroplakischen Veränderungen Dysplasien auf [16,19]. Genau wie die Leukoplakie stehen sie im Zusammenhang mit chronischem Alkohol- und Tabakkonsum [19].

Während sich in den Frühstadien das orale Plattenepithelkarzinom meist als einer der zuvor genannten prämalignen Läsionen präsentiert, tritt in fortgeschritteneren Stadien oftmals ein lokales Ulkus mit peripherem Randwall oder eine knötchenförmigen Epithelverdickung auf. Die Läsionen können endophytisch oder exophytisch sein [1,8,13,14].

Eine Zahnlockerung und zervikale Lymphadenopathie können ebenfalls bereits im Anfangsstadium vorliegen [13,14]. Spätere Befunde präsentieren sich oftmals als flächige Ausbreitung oder zapfenförmiges Wachstum in die Tiefe [14]. Bei sehr stark fortgeschrittenen Tumoren kann es zu funktionellen Einschränkungen wie Schluckbeschwerden, Mundöffnungsbehinderung, Sprachstörung, Ernährungsstörungen, sowie pathologischen Kieferfrakturen bis hin zur Perforation des Tumors kommen [14,16]. Zudem werden oftmals Symptome wie Foetor, Blutungen und Taubheitsgefühle beschrieben [14].

2.1.4. Diagnostik

Die Früherkennung des Plattenepithelkarzinoms spielt eine essenzielle Rolle für die Therapie und Prognose des Krankheitsverlaufes [23]. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden die Früherkennung und Prävention sogar zu den Hauptzielen der Bekämpfung von Karzinomen erklärt [12,13].

Die Diagnostik setzt sich aus klinischen Untersuchungen, Gewinnung einer Histologie zur Sicherung der Diagnose und adäquater Bildgebung zur Bestimmung der klinischen Tumorklassifikation zusammen.

Primärdiagnostik:

Bei der klinischen Untersuchung kann jegliche Mundschleimhautveränderung den Verdacht auf das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms erheben. Hauptsächlich sollte auf Defekte des Gewebes, Verhärtungen oder Farbveränderungen geachtet werden. Außerdem ist eine sorgfältige Anamneseerhebung wichtig, um mögliche funktionelle Einschränkungen zur erfragen [14]. Zudem werden die zervikalen Lymphknoten palpiert, um Lymphknotenvergrößerungen klinisch zu evaluieren [13,14].

Eine Spiegeluntersuchung zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms wird im Bereich des Pharynx und Larynx durchgeführt. Bei auffälligem Spiegelbefund oder radiologischem Anhalt ist eine Panendoskopie in Intubationsnarkose indiziert [24].

Pathohistologische Untersuchungen:

Zwar ist die klinische Untersuchung von großer Bedeutung zur Erkennung von Mundschleimhautveränderung, jedoch lässt sich klinisch nicht zuverlässig zwischen benignen, malignen oder prämalignen Läsionen unterscheiden [13,25]. Daher gilt die Biopsie zur Diagnosesicherung als unabdingbar [14].

Nach wie vor gilt die Inzisionsbiopsie mittels Skalpells als Goldstandart [13]. Je nach Lokalisation der Mundschleimhautveränderung wird eine Inzisions- oder Exzisionsbiopsie durchgeführt [1,26]. Zu beachten ist, dass die Probeentnahme aus dem Randbereich des Tumors und nicht aus dem Zentrum der Tumornekrose entnommen wird [25]. Als Limitation der chirurgischen Probeentnahme gelten Kosten, Invasivität des Eingriffes und die Notwendigkeit eines geschulten und qualifizierten medizinischem Fachpersonal, welches die Biopsie durchführt [13,27]. Zudem ist die Reihenfolge, mit der die Probeentnahme und die Bildgebungen erfolgen von wichtiger Bedeutung. Da es durch die chirurgische Probeentnahme zu Kontrastmittelverfälschungen kommen kann, empfiehlt es sich bei eindeutigem visuellem Anhalt auf ein Plattenepithelkarzinom, die Bildgebung der Probeentnahme voranzustellen [14].

Die Bürstenbiopsie stellt eine preiswerte und einfache Methode dar, um Mundschleimhautveränderungen zu untersuchen [27]. Um das Auftreten von falsch negativen Befunden zu reduzieren, sollte eine Blutung provoziert werden [14]. Da es jedoch an Spezifität mangelt und die Fähigkeit, in die Tiefe einzudringen begrenzt ist, sollte spätestens bei Anhalt auf ein Malignom eine Inzisionsbiopsie zur weiteren Diagnostik durchgeführt werden [25]. Zwar stellt die Bürstenbiopsie keine Alternative zur Gewebsgewinnung mit dem Skalpell dar, jedoch

ist sie bei Routineuntersuchungen beim Zahnarzt zur Beobachtung von Veränderungen der Mundschleimhaut nützlich.

Toluidinblau ist ein Färbungsmittel, welches zu Diagnosezwecken genutzt wird [27]. Die Farbe ist weniger sensitiv für prämaligne Läsionen mit einer falsch Negativrate von bis zu 58 %. Daher empfiehlt es sich nicht als alleiniges Diagnosemittel, jedoch hat Toluidinblau zur Bestimmung der Resektionsrändern bei einer Tumorresektion eine wichtige Bedeutung [13,25,27].

In den letzten Jahrzehnten wurde vermehrt die Nutzung von Speichelanalysen zu diagnostischen Zwecken erforscht. Speichelanalysen stellen eine preiswerte und nicht-invasive Methode dar [27]. Die aus dem Speichel gewonnenen Biomarker können sowohl für die Diagnostik von Nutzen sein, als auch im Rahmen der Krebsnachsorge eine wichtige Rolle spielen. Auch das Vorkommen von HPV-16 kann nachgewiesen werden [13]. Jedoch gibt es aufgrund der mangelnden Spezifität bislang noch keinen Konsens, welche Biomarker im direkten Zusammenhang mit dem Auftreten des Plattenepithelkarzinoms stehen [28].

Zur Bestimmung der Dignität der zervikalen Lymphknoten kann eine ultraschallgeschützte Feinnadelbiopsie der suspekten zervikalen Lymphknoten durchgeführt werden [29]. Eine Exzisionsbiopsie der zervikalen Lymphknoten ist in der Regel nicht indiziert, es sei denn der Primärtumor konnte mit bisheriger Diagnostik nicht ausfindig gemacht werden, oder es besteht Verdacht auf ein Lymphom [1,14].

Bildgebung:

Zur Beurteilung der lokalen Ausdehnung des Tumors werden bildgebende Verfahren eingesetzt. Die Panoramaschichtaufnahme ist Standard in der Primärdiagnostik im zahnmedizinischen Setting. So dient sie zur Beurteilung des Zahnstatus und des Zahnhalteapparates, jedoch ist die Panoramaschichtaufnahme nicht für die Beurteilung der Knocheninvasion eines Plattenepithelkarzinoms geeignet [14,30,31]. Goldstandard zur Beurteilung der Knocheninvasion und somit geeignet für die Bestimmung der T-Kategorie eines Plattenepithelkarzinoms sind die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) [14].

Es gibt bislang nur widersprüchliche und keine evidenzbasierten Empfehlungen, ob eine MRT- oder eine CT-Aufnahme zur Beurteilung der Knocheninvasion und Primärtumorausdehnung besser geeignet ist. Vorteile der MRT-Aufnahmen sind eine höhere Sensitivität und ein besserer Weichteilkontrast [30,32]. Zudem sollte bei zu erwartenden Metallartefakten eine MRT-Aufnahme der CT-Bildgebung vorgezogen werden. Außerdem ist die Strahlenbelastung durch eine MRT-Aufnahme geringer als durch eine CT-Aufnahme. Ein Vorteil der CT-Aufnahme ist die kurze Untersuchungszeit, was zur erhöhten Toleranz bei Patienten führt und somit bei Noncompliance und Demenz von Vorteil ist [33].

Nicht nur zur Tumorbestimmung, sondern auch zum Nachweis von Metastasen spielen die CT- und MRT-Aufnahmen eine wichtige Rolle [34]. Zur Bestimmung des Halslymphknotenstatus ist die evidenzbasierte Empfehlung, die gesamte Region der oberen Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit einer CT-Aufnahme oder einer MRT-Aufnahme zu untersuchen. Im direkten Vergleich scheint die MRT-Aufnahme, was die Genauigkeit, Spezifität und Sensitivität anbetreffen, der CT-Aufnahme überlegen zu sein [14,35]. Zum Ausschluss von Fernmetastasen oder Zweitkarzinomen der Lunge spielt eine CT-Aufnahme des Thorax eine wichtige Rolle [36].
Neben CT- oder MRT-Aufnahmen kann eine Ultraschalluntersuchung zur Beurteilung der zervikalen Lymphknoten durchgeführt werden. Sie gilt als nicht invasive und einfach durchzuführende Methode. Außerdem wird während der Bildgebung mit einer Ultraschalluntersuchung keine ionisierende Strahlung erzeugt. Ein Nachteil der Ultraschalluntersuchung ist, dass Durchführung und Interpretation stark von der klinischen Erfahrung des Untersuchers abhängen [29].
Die 2-Fluor-2-desoxy-D-Glucose (FDG) - Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hingegen eignet sich nicht als alleinige Bildgebung zur Diagnostik der Lymphknoten und sollte nur in Kombination mit einer MRT- oder CT-Aufnahme durchgeführt werden [37]. Außerdem gibt die PET keine zuverlässige Auskunft über die Dignität der Lymphknoten [38]. Jedoch stellt sie ein wertvolles Verfahren bei der Diagnostik von Rezidiven, zur Detektion von Primärtumoren und Fernmetastasen dar und kann entweder als alleiniges Verfahren oder in Kombination mit der CT angewandt werden [39].

2.1.5. Prävention

Unter Primärprävention versteht man Maßnahmen zur Verringerung des Auftretens von Krankheiten. So wird einerseits die Exposition von Risikofaktoren verringert und Verhaltensweisen verändert, andererseits wird die Resistenz gesunder Risikopersonen erhöht [1]. Auf das Vorkommen des Plattenepithelkarzinoms bezogen, bedeutet dies konkret das Meiden der Hauptrisikofaktoren wie Tabakprodukte und Alkohol [15,17,19]. Hierbei spielt die Aufklärung der Öffentlichkeit über die toxischen Risikofaktoren, sowie deren Auswirkung eine wichtige Rolle [8,40]. Auch HPV-Impfungen gehören zu den Maßnahmen der Primärprävention und sind vor allem in Zusammenhang mit dem Vorkommen des Oropharynxkarzinoms von großer Bedeutung [1].
Die Sekundärprävention umfasst Maßnahmen zur frühzeitigen Erkennung, sowie die Einleitung von Therapiemaßnahmen, um die Progression der Krankheit zu unterbinden [1]. Bei der Früherkennung spielt einerseits die regelmäßige Untersuchung durch medizinisches Fachpersonal, meist Zahnärzten, aber auch Mund-, Kiefer-, Gesichts (MKG) -Chirurgen und Hals-Nasen-Ohren (HNO) -Ärzten eine wichtige Rolle. Andererseits muss das Bewusstsein der Gesellschaft zum Umgang von Mundschleimhautveränderungen gestärkt werden [8]. So

empfiehlt es sich, eine seit 14 Tagen bestehende Mundschleimhautveränderung untersuchen zu lassen [14].

2.1.6. Staging

Die Tumor-Nodus-Metastasen (TNM) -Klassifikation der „Union internationale contre le cancer" (UICC) ist das gängigste System, welches für das Tumorstaging genutzt wird [2,41]. Das System dient nicht nur zur Feststellung der anatomischen Ausdehnung des Tumors, sondern unterstützt bei dem Entscheidungsprozess der verschiedenen Behandlungsoptionen und gibt Auskunft über die Prognose [2,14,42]. Zudem stellt es eine universell verstandene Einteilung dar, welche die Kommunikation verschiedener Fachdisziplinen erleichtert und somit die Behandlungseffizienz steigert [2]. Die Klassifikation besteht seit 1968 und ist in ständiger Überarbeitung und Aktualisierung [42]. Im Folgenden wird die aktuelle Version der TNM-Klassifikation von 2017, die achte Edition, beschrieben (Tab. 1) [41].

Das „T" nimmt Bezug auf den „Tumor" und beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors und die mögliche Invasion in Nachbarstrukturen. Das „N" steht für „Nodus" und bezieht sich auf das Vorliegen, beziehungsweise das Nichtvorhandensein von Metastasen in den zervikalen Lymphknoten und deren Eigenschaften wie Anzahl, Größe, Lokalisation und extrakapsuläres Wachstum. Das „M" steht für „Metastasen" und beschreibt das Vorliegen oder Nichtvorhandensein von Fernmetastasen. „DOI" steht für „depth of invasion", was ins Deutsche übersetzt, so viel wie Invasionstiefe bedeutet. „ENE" steht für „extracapsular nodal extension" und bezieht sich auf das extranodale Wachstum [14,41,42].

Nach vorliegendem histopathologischen Befund, sowie erfolgter klinischen und bildgebenden Diagnostik, wird ein klinisches Stadium, das so genannte „cTNM" bestimmt. Das klinische Stadium spielt eine wichtige Rolle bei der Auswahl der therapeutischen Verfahren. Nach erfolgter Tumorresektion und pathohistologischer Aufarbeitung wird das sogenannte pathologische Stadium, das „pTNM", bestimmt. Dies setzt sich aus der Tumorhistologie, sowie den regionalen Lymphknoten zusammen und ist für die Auswahl der postoperativen Therapien sowie der Prognose von großer Bedeutung [8,41].

Tabelle 1: *Auflistung und Definition der verschiedenen Kategorien der TNM-Klassifikation. Eigene Darstellung nach der 8. Edition der TNM-Klassifikation der UICC von 2017 [41].*

	Abkürzung	**Definition**
T-Klassifikation	Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, DOI ≤ 5 mm

	T2	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, DOI > 5 mm und ≤ 10 mm oder Tumor > 2 cm aber ≤ 4 cm, und DOI ≤ 10 mm
	T3	Größte Tumorausdehnung > 4 cm oder jeder Tumor > 10 mm DOI
	T4	Infiltration in Nachbarstrukturen
N-Klassifikation	NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
	N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten bis 3 cm und extranodales Wachstum (–)
	N2a	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten bis 3 cm und extranodales Wachstum (+); oder Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6 cm und extranodales Wachstum (–)
	N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und extranodales Wachstum (–)
	N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und extranodales Wachstum (–)
	N3a	Metastase in solitärem Lymphknoten größer 6 cm und extranodales Wachstum (–)
	N3b	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten größer 3 cm und extranodales Wachstum (+); oder Metastase in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten, davon mindestens eine mit extranodalem Wachstum (+); oder Metastase in einem solitären kontralateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner und extranodales Wachstum (+)
M-Klassifikation	MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
	M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
	M1	Fernmetastase/-n

2.1.7. Prognose

Die durchschnittliche Überlebensrate von Patienten, die mit einem Plattenepithelkarzinom diagnostiziert wurden, beträgt unter 60 % [13]. Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt 80 % in

initialen Stadien, während in fortgeschrittenen Stadien die 5-Jahres Überlebensrate bei 20 % liegt [19]. In den letzten drei Jahrzehnten konnte kein Anstieg der Überlebensrate festgestellt werden [28].

Allgemein haben Früherkennung und Frühbehandlung einen wichtigen Einfluss auf die Prognose des oralen Plattenepithelkarzinoms [8,13,14,23]. Mangelndes Bewusstsein für initiale Entwicklungssymptome, sowie das Fehlen effizienter Screening-Methoden trägt zu den steigenden Zahlen der Morbidität und Mortalität bei [13,43].

Die Haupteinflussfaktoren lassen sich direkt von den Tumoreigenschaften und dem Stadium ableiten. Wichtige Faktoren sind beispielsweise die Tumorgröße, Differenzierungsgrad, Lymphknotenstatus und das Vorhandensein von Fernmetastasen [19]. Je größer der Tumor und je höher der Differenzierungsgrad des Tumors, desto schlechter ist die Prognose [44]. Auch die Perineuralscheideninfiltration und die Invasion von Nachbarstrukturen weist auf eine schlechtere Prognose hin [45].

Ebenfalls entscheidend für die Prognose ist die R0-Resektion des Primärtumors. Ein Abstand von mindestens 5 mm gilt hierbei als sicher [46]. Falls dies während der initialen Tumorresektion nicht erfolgt, sollte eine Nachresektion mit tumorfreien Absetzungsrändern durchgeführt werden. Auch die Einleitung einer Strahlentherapie mit 60 - 66 Gy erweist sich effektiv bei histologisch befallenen Resektionsrändern [14,16].

Intraoperativ kann eine Schnellschnitthistologie durchgeführt werden. Diese Technik soll einerseits einen positiven Resektionsrand vermeiden und andererseits einer zu radikalen Resektion vorbeugen. Bislang gibt es keinen direkten Anhalt für eine Verbesserung der Prognose durch eine Schnellschnitthistologie, jedoch dient diese zur Absicherung einer R0-Resektion [14].

Der wichtigste unabhängige prognostische Faktor ist jedoch das Vorkommen oder Fehlen von Metastasen in den Halslymphknoten [34,47,48]. Hierbei gibt es unterschiedliche Eigenschaften, welche die Prognose begünstigen oder verschlechtern. So stehen beispielsweise die Größe und Anzahl der Metastasen in Zusammenhang mit einer Reduktion der Prognose. Auch das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V ist mit einer Reduktion der Überlebensrate assoziiert. Vor allem aber ist das extrakapsuläre Wachstum von großer prognostischer Relevanz, da sowohl die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs als auch das Vorkommen von Fernmetastasen erhöht ist [49–51].

Auch der HPV-Status spielt eine Rolle. Einige Autoren beschreiben eine bessere Prognose bei HPV-induzierten Plattenepithelkarzinomen als bei nicht-HPV-induzierten Plattenepithelkarzinomen [52,53]. Die HPV-positiven Patienten wiesen ein deutlich geringeres Maß an Rezidivraten, Krankheitsprogression, sowie Sterberaten auf [53].

2.1.8. Therapie

Hauptziel der Therapie ist zum einen die vollständige Entfernung des Tumors und zum anderen der Erhalt beziehungsweise das Wiederherstellen von Funktion und Ästhetik [16,19]. Verschiedene Therapiemöglichkeiten stellen die chirurgische Therapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie dar. Darüber hinaus kann eine Kombination aus chirurgischer Therapie, Strahlentherapie und Chemotherapie indiziert sein [8,14].

Wichtig für die Entscheidung über die jeweilige Therapieform sind tumorabhängige Faktoren, der Allgemeinzustand des Patienten, Komorbiditäten und der individuelle Wunsch des Patienten [8]. Die Entscheidung über das Therapievorhaben wird von einem interdisziplinär zusammengesetzten Tumorboard getroffen [14].

Chirurgische Therapie:

Die chirurgische Therapie besteht aus der Resektion des Primärtumors und der Ausräumung der zervikalen Lymphknoten. Auf die verschiedenen Arten der Lymphknotenausräumung und deren Indikation wird im zweiten Teil der Einleitung eingegangen. Die Tumorresektion setzt die Resektabilität des Tumors voraus. Da die chirurgische Resektion die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen kann und sich auf wichtige Funktionen wie Mastikation, Deglutition und Sprache auswirkt, ist eine Rekonstruktion des Defektes wünschenswert [1,16]. Die Rekonstruktion kann zeitgleich mit der Resektion des Tumors erfolgen oder sekundär. Die Art der Rekonstruktion hängt von der Lage und Beschaffenheit des Tumors, sowie der Erfahrung des Chirurgen ab. Falls eine Arrosion des Knochens in den CT- oder MRT-Aufnahmen zu erkennen ist, ist eine Kontinuitätsresektion des Kieferknochens zur Sicherstellung des Resektionsabstandes indiziert. Im Falle einer Kontinuitätsresektion kann der Defekt durch ein Knochentransplantat ersetzt werden [54,55].

Bei negativen Schnellschnitten und tumorfreiem Periost kann die Kontinuität des Kiefers mittels einer Kastenresektion gesichert werden. Der Vorteil einer Kastenresektion liegt in der Erhaltung der Kontinuität des Kiefers, sowie einer deutlich verkürzten Operations- und Anästhesiezeit [56].

Bei kleineren Defekten finden lokale Lappenplastiken wie der palatinale Schwenklappen oder ein Buccal-Fat-Pad-Lappen Anwendung. Größere Defekte können mit muskelgestielten myokutanen Lappen wie dem Pectoralis-major oder dem Latissimus-dorsi-Lappen gedeckt werden. Bevorzugt werden jedoch freie mikrovaskuläre Transplantate, wie der distale radiale Unterarmlappen als fasziokutaner Lappen, der „superficial circumflex iliac artery perforator“ (SCIP) -Lappen oder „anterolateral thigh” (ALT) -Lappen [57]. Nachtteile des ALT-Lappens sind die Dicke des Transplantates vor allem bei Patienten mit einem höheren Body-Mass-Index (BMI), sowie die Notwendigkeit eines sekundären Eingriffes zur Ausdünnung des Lappens. Auch bei einem distalen radialen Unterarmlappen muss sekundär der Defekt mittels einem

Vollhauttransplant aus der Leistenregion gedeckt werden. Vorteil des SCIP-Lappens ist, dass eine sekundäre Deckung nicht erforderlich ist, da die Entnahmestelle primär verschlossen wird [58].

Falls die Unterkieferkontinuität aufgrund der Resektion nicht gewährleistet ist, können osteomuskulokutane Transplantate wie das Skapula- oder Fibulatransplantat verwendet werden [59]. Die Verwendung eines patientenspezifischen Implantats gibt Anhalt auf die Größe des benötigten Knochens und zielt auf den Erhalt der ursprünglichen anatomischen Verhältnisse des Patienten ab [60].

Strahlentherapie:

Die Strahlentherapie kann als alleinige Therapie kurativ dienen. Zudem findet sie Verwendung vor (neoadjuvant) oder nach (adjuvant) der chirurgischen Tumorresektion zur Optimierung der Tumorkontrolle. Letztlich kann sie mit palliativer Absicht angewandt werden. Vor allem reduziert sie das Risiko von Lokalrezidiven [14].

Wie oben erwähnt, spielt die Größe und Beschaffenheit des Tumors eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung. Kleinere Primärtumoren mit T1- oder T2-Stadium, welche mit alleiniger Strahlentherapie behandelt werden, rufen ähnliche Ergebnisse hervor wie Tumore, die primär operativ behandelt werden [14]. Nicht zu missachten hierbei sind jedoch die Komplikationen und unerwünschten Nebenwirkungen, welche die Bestrahlung mit sich bringt [16].

Bei größeren Tumoren ist eine alleinige Strahlentherapie nicht sinnvoll. Bei Patienten mit histologisch positiven Lymphknoten oder T3- oder T4-Tumoren wird zusätzlich zur operativen Entfernung des Primärtumors und der Halslymphknoten noch eine adjuvante Bestrahlung empfohlen [16]. Auch bei einem R1-Status oder „close margin“, extrakapsulärem Wachstum, sowie positivem Nachweis einer Perineuralscheideninfiltration, Gefäß- und Lymphgefäßinvasion ist eine adjuvante Strahlentherapie indiziert. Durch die gezielte Bestrahlung des Operationsgebiet und des Lymphabflussgebietes werden verbliebene Tumorzellen zerstört [16].

Die Gesamtdosis variiert je nach Risikofaktoren und der individuellen Patientensituation. Üblicherweise wird eine Dosis von insgesamt 60 - 66 Gy auf 1,8 - 2,2 Gy Einzeldosen verteilt, welche fünfmal pro Woche appliziert werden. Die Fraktionierung der Gesamtdosis ermöglicht die Verabreichung einer hohen Dosis bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen [14,61,62]. Die Strahlentherapie bekämpft nicht nur die Tumorzellen, sondern wirkt sich auch auf das umliegende gesunde Gewebe aus. Nebenwirkungen und Komplikationen wie Xerostomie, Geschmacksveränderungen, orale Mukositis oder Osteoradionekrose der Kieferknochen sind keine Seltenheit [63].

Chemotherapie:

Eine alleinige Chemotherapie findet bei der Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms eine primär palliative Anwendung [14]. Zudem wird diese auch präoperativ bei T4-Tumoren eingeleitet, um die Operabilität zu verbessern [16]. Alternativ kann sie auch eingesetzt werden, wenn eine Strahlentherapie kontraindiziert ist, beispielsweise nach bereits erfolgter frustraner Bestrahlung im selben Bereich.

In Kombination mit Bestrahlung wird eine synergistische Wirkung erzeugt und die Therapieintention ist kurativ [64]. Beispielsweise wird Chemotherapie als Radiosensibilisierung bei Patienten mit Rezidivtumoren oder Fernmetastasen verwendet [16]. Vor allem Patienten unter 60 Jahren scheinen von der Kombination zu profitieren [64]. Auch bei positiven Resektionsrändern, Metastasen der regionären Lymphknoten, extrakapsuläres Wachstum, T3- und T4-Tumoren, Perineuralscheideninfiltration, Lymphgefäßinvasion und einem Differenzierungsgrad von G3 - G4 wird die Radiochemotherapie eingesetzt.

Typische Zytostatika als Monotherapie sind Cisplatin und 5-Fluorouracil. Als Kombinationstherapie werden Cisplatin und 5-Fluorouracil verabreicht, sowie Cisplatin und Paclitaxel. Weitere Chemotherapeutika sind Carboplatin und Docetaxel [1,8].

Auch monoklonale Antikörper, wie Cetuximab, Pembrolizumab oder Nivolumab finden zunehmend Verwendung in der Bekämpfung des oralen Plattenepithelkarzinoms. Cetuximab findet bereits bei verschiedenen Malignomen im Kopf-Hals-Bereich in Kombination mit der Strahlentherapie Anwendung, allerdings gibt es noch keine Studien für Mundhöhlenkarzinome [1,61].

2.2. Bedeutung der Neck Dissektion

Primärtumore des Kopf-Hals-Bereiches metastasieren häufig in die regionalen zervikalen Lymphknotengruppen, weshalb zusätzlich zur Tumorresektion eine Neck Dissektion durchgeführt wird. Es ist die chirurgische Ausräumung des Lymphabstromgebietes und teilweise von Nachbarstrukturen. Sie dient einerseits zur Bestimmung des Tumorstadiums und gibt Auskunft über die Prognose des Krankheitsverlaufes. Zudem ist sie von therapeutischer Bedeutung bei bereits klinisch positivem Nodalstatus. Das Ausmaß der Neck Dissektion hängt von der Lage und Eigenschaft des Tumors und der klinischen und pathologischen TNM-Klassifikation ab [41,48].

In diesem Teil der Einleitung werden die verschiedenen Halslymphknotenregionen erläutert, sowie die Klassifizierung der verschiedenen Neck Dissektionen. Zudem wird hinführend auf die Forschungsfrage das Metastasierungsverhalten der Plattenepithelkarzinome erläutert.

2.2.1. Nomenklatur der Halslymphknoten

1932 publizierte Rouvière eine Arbeit über das menschliche Lymphsystem, welche als Basis der Klassifikation der zervikalen Lymphknoten diente. Die Klassifikation nimmt Bezug auf die Topografie der Halslymphknoten und unterscheidet zwischen sieben Arealen, auch Levels genannt [65].

Heutzutage werden die zervikalen Lymphknoten geläufiger in nur sechs Levels und den zugehörigen Untergruppen, Sublevels, eingeteilt [66]. Hierbei wird sich auf die Klassifikation der American Head and Neck Society aus dem Jahr 2000 berufen [49].

Zusammenfassend besteht Level IA aus den submentalen und Level IB aus den submandibulären Lymphknoten, welche ventral und dorsal des vorderen Bauches des M. Digastricus lokalisiert sind. Level II nimmt Bezug auf die kraniojugulären Lymphknotengruppen. Eine vertikale Ebene, welche durch den Nervus accessorius definiert wird, teilt das Level II in die Subgruppen IIA, welche medial des Nervens verlaufen und IIB, welche sich lateral des Nervens befinden.

Level III besteht aus den mediojugulären Lymphknotengruppen, welche zwischen dem Os hyoideum und der Membrana cricothyroidea liegen. Level IV besteht aus den kaudojugulären Lymphknoten und befindet sich zwischen der Membrana cricothyroidea und der Clavicula.

Level V nimmt Bezug auf das posteriore Dreieck, das Trigonum colli laterale. Die anatomischen Begrenzungen stellen der Musculus sternocleidomastoideus und Musculus trapezius oberhalb und unterhalb des Musculus omohyoideus dar. Hierbei unterscheidet man zwischen Level VA und VB, welche durch eine Horizontale getrennt werden, die entlang der unteren Grenze des Ringknorpels verläuft.

Level VI besteht aus dem vorderen Halsdreieck, dem Trigonum colli mediale, welches zwischen der Höhe des Os hyoideum und der Fossa jugularis verläuft (Tab. 2) [49,66].

2.2.2. Klassifikation der Neck Dissektionen

Die Neck Dissektion ist als therapeutische Maßnahme zur chirurgischen Entfernung von Metastasen befallenen Lymphknoten indiziert und kann auch als prophylaktische Maßnahme dienen [67].

1991 wurde eine Klassifikation der Neck Dissektionen durch das „Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck surgery (AAO-HNS)“ elaboriert [66]. Hierbei wurde zwischen der radikalen, der modifiziert radikalen, der selektiven und der erweiterten Neck Dissektion unterschieden [48,66].

Bei der radikalen Neck Dissektion werden alle ipsilateralen Gruppen der Halslymphknoten der Level I-V, sowie die Vena jugularis interna, der Nervus accessorius und der Musculus sternocleidomastoideus reseziert [66,68]. Sie wird bei ausgedehntem Befall der Lymphknoten durchgeführt. Durch die Weichteilentfernung kann es zu starken funktionellen

Einschränkungen, wie beispielsweise der Unfähigkeit, den Arm über 90 Grad zu abduzieren, kommen [68].

Bei der modifiziert radikalen Neck Dissektion werden die gleichen Strukturen wie bei der radikalen Neck Dissektion reseziert, wobei mindestens eine der nicht lymphatischen Strukturen erhalten wird [66,68].

Charakteristisch für die selektive Neck Dissektion ist, dass nicht alle ipsilateralen Halslymphknoten der Level I-V reseziert werden [68]. Unterschieden wird hierbei bei der Klassifikation von 1991 zwischen der supraomohyoidalen, posterolaterale, lateralen und anterioren Lymphknotenausräumung [66]. Bei der supraomohyoidalen Neck Dissektion werden die Lymphknotengruppen der Level I-III entfernt. Bei der lateralen Neck Dissektion werden Level II-IV entfernt.

Bei der erweiterten radikalen Neck Dissektion werden zusätzlich zu den durch die radikale Neck Dissektion entfernten Strukturen weitere Lymphknotengruppen oder Weichteilstrukturen entfernt. Hierbei gehören beispielsweise die parapharyngealen, superior mediastinalen, perifazialen und paratrachealen Lymphknoten, sowie der Nervus hypoglossus, Nervus vagus, Arteria carotis oder paraspinale Muskulatur [66].

Unter einer elektiven Neck Dissektion versteht man die Ausräumung zervikaler Lymphknoten bei einer präoperativen, nicht metastasenverdächtigen Ausgangssituation. Hierbei sind Lymphknoten weder klinisch palpabel noch durch Bildgebungen nachweisbar. Die elektive Neck Dissektion wird zum Ausschluss des Vorhandenseins von Mikrometastasen, sogenannter okkulter Metastasen durchgeführt. Als elektive Neck Dissektion werden nur solche Dissektionen bezeichnet, bei denen die Lymphknoten nach der pathohistologischen Untersuchung tatsächlich keinen Metastasenbefall aufweisen [67].

2001 wurde die Klassifikation der Neck Dissektionen überarbeitet, wobei die radikale, modifizierte radikale und erweiterte Neck Dissektion gleichblieben. Die Überarbeitung bezieht sich lediglich auf die selektive Neck Dissektion. Hierbei werden nicht mehr die Begriffe supraomohyoidal, lateral, posterolateral und anterior verwendet, sondern mithilfe von Klammersetzung die Level und Sublevel spezifiziert. Beispielsweise wird bei einem Mundhöhlenkarzinom typischerweise eine selektive Neck Dissektion (SND) der Level I-III und bei einem Larynxkarzinom eine SND der Level II-IV durchgeführt [66].

Tabelle 2: *Auflistung der verschiedenen zervikalen Lymphknotenlevel sowie deren Bezeichnung und anatomische Begrenzung. Eigene Darstellung nach Robbins [69].*

Level	Bezeichnung	Anatomische Grenzen
Level IA	Submentale Lymphknoten	Lymphknoten zwischen den anterioren Bäuchen des Musculus digastricus, unterhalb des Zungenbeins, oberhalb des Hyoids, oberhalb der Mandibula
Level IB	Submandibuläre Lymphknoten	Lymphknoten unterhalb des Unterkiefers, lateral der anterioren Bäuche des Musculus digastricus und oberhalb des Zungenbeins
Level IIA	Kraniojuguläre Lymphknoten unterhalb des N. accesorius	Lymphknoten anteromedial des Nervus accesorius
Level IIB	Kraniojuguläre Lymphknoten oberhalb des N. accesorius	Lymphknoten posteromedial des Nervus accesorius
Level III	Mediojuguläre Lymphknoten	Von der Unterkante des Zungenbeins bis zur Unterkante des Krikoidknorpels
Level IV	Kaudojuguläre Lymphknoten	Von der Unterkante des Krikoidknorpels bis zur Klavikula
Level VA	Lymphknoten des hinteren Dreiecks oberhalb des krikoiden Niveaus	Von der Schädelbasis bis zur Unterkante des Krikoidknorpels
Level VB	Lymphknoten des hinteren Dreiecks unterhalb des krikoiden Niveaus	Von der Unterkante des Krikoidknorpels bis zur Klavikula
Level VI	Lymphknoten des vorderen Halsdreiecks	Von der Zungenbeinspitze bis zur oberen Grenze des Manubrium sterni

2.2.3. Metastasierungspotenzial

In etwa 20 - 40 % der Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom haben bei Erstdiagnose einen klinisch positiven Lymphknotenbefall des Halses. 20 - 30 % der Patienten haben trotz eines klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus pathologisch nachweisbare Mikrometastasen [47]. In einer Studie von Zainal *et al* (2024) wurde bei 48 Patienten, die einen klinisch negativen Lymphknotennachweis (c2N0) aufwiesen, eine elektive Neck Dissektion der Level I-III durchgeführt, um das Vorkommen okkulter Metastasen zu untersuchen [70]. Hierbei konnte bei 8,3 % der Patienten okkulte Metastasen im Level I-III nachgewiesen werden.

Bei Arain *et al* (2020) wurden 50 Patienten mit c2N0-Status auf das Vorkommen von okkulten Metastasen untersucht [71]. Bei 54 % der Patienten lagen hierbei Metastasen vor.

In einer 20-Jahres retrospektiven Datenanalyse von Wu *et al* (2020) wurden Daten von 124 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge ausgewertet [72]. 61 Patienten wiesen ein c2N0-Status auf, während bei 51 Patienten ein klinische positiver Lymphknotennachweis (c2N+) vorlag. 78,4 % der Patienten mit einem (c2N+)-Status wiesen Metastasen im Level I-IV auf.

Bei Wu *et al* (2020) lag bei 24,6 % der Patienten mit c2N0-Status ein (pN+)-Status vor [72]. Jedoch wurde das Level V in der Studie von Wu *et al* (2020) nicht untersucht. Außerdem beschränkten sich die Autoren ausschließlich auf Zungenkarzinome.

Das Vorkommen der okkulten Metastasen im Level I-III variiert in der Literatur, befindet sich jedoch überwiegend zwischen 20 - 40 %. Daher wird meist eine elektive Neck Dissektion der Level I-III empfohlen. Bei einem cT1/c2N0-Tumor des Oberkiefers, welcher sich auf den harten Gaumen und Alveolarfortsatz beschränkt und eine Invasionstiefe von < 3 mm nachweist, kann auf eine elektive Neck Dissektion der Level I-III verzichtet werden [14]. Wie bereits bei den prognostischen Faktoren erwähnt, ist das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen der wichtigste prognostische Faktor [47]. Bei einem klinisch unauffälligem Metastasenbefund wird das Auftreten von okkulten Metastasen des Levels V in 3,23 % der Fälle beschrieben [73]. Bei einem klinisch auffälligen Lymphknotenstatus wird das Vorkommen von Metastasen im Level IV auf 7 - 17 % und im Level V auf 0 - 6 % beschrieben [14,74].

Es gibt verschiedene Parameter, welche das Metastasierungspotenzial beeinflussen. So scheint die Tumordicke und die Lokalisation des Tumors eine wichtige Rolle zu spielen. Eine 1,5 mm Dicke im Bereich des Mundbodens, 6 mm Dicke in der Mundschleimhaut und 4 mm Tumordicke in der Zunge scheinen das Risiko für zervikale Metastasen zu erhöhen. Zudem trägt eine Perineuralscheideninfiltration zur lokoregionären Rezidivrate und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei [9]. Auch das Tumorstadium spielt eine wichtige Rolle. Bei anfänglichen Stadien wie T1-T2 werden in 20 - 30 % der Patienten Metastasen beschrieben, während bei fortgeschritteneren Stadien wie T3-T4 bei bis zu 50 -

70 % der Patienten Metastasen beobachtet werden. Auch der Grad der Tumordifferenzierung hat einen Einfluss auf das Vorhandensein von Metastasen.

2.2.4. Indikation der Neck Dissektion

Das Ausmaß der Neck Dissektion hängt vom Allgemeinzustand des Patienten, sowie des klinischen Lymphknotenstatus und bildgebenden Verfahren, der T-Kategorie und der Lokalisation des Tumors ab [47,75]. Aufgrund des hohen Vorkommens okkulter Metastasen wird bei einer c2N0-Situation eine elektive Neck Dissektion der Level I-III durchgeführt. Das „wait and see“ Konzept wird aufgrund des hohen Auftretens von Metastasen im Verlauf und einer miteinhergehenden reduzierten krankheitsfreien Überlebenszeit nicht empfohlen [76]. Bei einem Zungenkarzinom kann die Ausräumung des Levels IV in Betracht gezogen werden, da hierbei vermehrt das Auftreten von Metastasen beschrieben wurde [77].

Bei einer (c2N0/pN+)-Situation der Level I-III empfiehlt die S3-Leitlinie eine sekundäre Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV und V, sowie eine adjuvante Strahlentherapie [14].

In einer (c2N+)-Situation mit primär chirurgischem Therapieansatz wird eine Ausräumung der Level I-V in Form einer modifiziert radikalen Neck Dissektion empfohlen [14].

Bei Mundbodenkarzinomen und Tumoren, welche die Mittellinie überschreiten, kann eine elektive Ausräumung der kontralateralen Seite indiziert sein [78].

2.2.5. Komplikationen der Neck Dissektion

Die Neck Dissektion gilt als Standardverfahren im Rahmen der chirurgischen Therapie bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom. Jedoch birgt diese auch Risiken. Zu ihnen gehören die allgemeinen Komplikationen, welche mit einem operativen Verfahren einhergehen, wie Hämatombildung, Nachblutung, Wunddehiszenz, Wundinfektion und Wundheilungsstörung [79]. Die Verletzung von Nerven kann zu irreversiblen Schädigungen führen, wobei hier vor allem der N. hypoglossus, N. accessorius und N. facialis, sowie der Plexus cervicalis et brachialis betroffen sind [80]. Zudem kann die Bildung einer Chylusfistel Resultat einer Neck Dissektion sein. Hierbei wird der Ductus thoracicus verletzt [81].

2.2.6. Therapieempfehlung

Wichtiger Einflussfaktor der Therapieentscheidung sind die präoperativen Staging-Untersuchungen zur Bestimmung der klinischen TNM-Klassifikation, da diese das Ausmaß der Therapie beeinflusst [41]. Die S3-Leitlinie empfiehlt bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus eine elektive Neck Dissektion der Level I-III durchzuführen, da das

Vorkommen von okkulten Metastasen bei Patienten mit dem oralen Plattenepithelkarzinom bekannt ist [14].

Gemäß der S3-Leitlinie ist die Studienlage zur Entscheidungsfindung über die zu resezierenden Level bei einem klinisch negativen Befund der zervikalen Lymphknoten eindeutig und beschränkt sich auf die Level I-III, da die Metastasierung hauptsächlich im Level I-III stattfindet. Das Vorkommen von Metastasen im Level V liegt lediglich bei circa 1 % [14]. Bei Betrachtung der hierbei verwendeten Studienlage, wurden die drei folgenden Studien zitiert. Shah *et al* (1990) führten eine retrospektive Datenauswertung von 501 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinom, die primär chirurgisch behandelt wurden, durch [82]. 295 Patienten wiesen einen c2N0-Status auf. Bei 192 dieser Patienten erfolgte eine elektive Neck Dissektion und bei 103 Patienten, die im Verlauf Metastasen entwickelten, wurde sekundär eine therapeutische Neck Dissektion durchgeführt. 206 Patienten wiesen einen (c2N+)-Status auf und erhielten eine sofortige therapeutische Neck Dissektion. 3 % der Patienten mit c2N0-Status wiesen Metastasen im Level IV auf. 15 - 16 % der Patienten mit (c2N+)-Status wiesen Metastasen im Level IV auf. 0,5 % der Patienten mit c2N0-Status wiesen Metastasen im Level V auf. 4 % der Patienten mit einer therapeutischen radikalen Neck Dissektion wiesen Metastasen im Level V auf. Bei 2 % der Patienten mit einer sekundären radikalen Neck Dissektion lagen Metastasen im Level V vor. Diese Studie wurde 1990 durchgeführt und ist mit den heutigen Therapiestandards nicht vereinbar. Anstelle der radikalen Neck Dissektion wird heute üblicherweise eine modifiziert radikale Neck Dissektion zur Erhaltung der Nachbarstrukturen durchgeführt. Zudem ist eine elektive Ausräumung der Level IV-V bei einem c2N0-Status aktuell nicht mehr indiziert. Die Studie beschreibt zwar das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V, jedoch wurden keine Faktoren untersucht, welche mit dem Auftreten von Metastasen in Verbindung stehen könnten.

Eine weitere Studie war die retrospektive Datenauswertung von Byers *et al* (1988) [83]. Hier wurden insgesamt 428 Patienten mit c2N0-Status betrachtet. Dabei wurden nicht nur Patienten in die Untersuchung einbezogen, die an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle litten, sondern auch solche, die an Tumoren im Oropharynx, Pharynx, Hypopharynx und Larynx erkrankt waren. Bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle konnten keine Metastasen in den Lymphknoten des kaudojugulären Levels und im hinteren zervikalen Dreieck festgestellt werden. Interessanterweise wies man bei Zungenkarzinomen ein Metastasenvorkommen von 33 % im kaudojugulären Bereich und von 17 % im hinteren zervikalen Dreieck nach, was auf eine signifikante Differenz hinweist.

Die Vergleichbarkeit dieser Befunde ist erschwert, da ebenfalls Patienten mit Hypopharynx-, Larynx- und Pharynxkarzinomen in die Studie aufgenommen wurden. Darüber hinaus wurde nicht bei allen Patienten im Rahmen der Studie die vollständige Dissektion der Level I-V durchgeführt, was die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst.

Die Studie differenzierte zusätzlich zwischen verschiedenen chirurgischen Dissektionstechniken, wie der suprahyoidale Dissektion, der supraomohyoidalen Dissektion, der anterioren Dissektion und der funktionellen Dissektion. Das genaue Ausmaß der Durchführung dieser Dissektionen wurde während der Operation entschieden. Diese Vorgehensweise ist nach heutigem Wissensstand überholt, weil bei dieser Methode mögliche okkulte Metastasen nicht entdeckt und reseziert werden konnten.

Mit der Studie von Wu-Long *et al* (2008) wurde eine aktuellere Studie referenziert [73]. Hierbei wurden 100 Patienten mit c2N0-Status im Untersuchungszeitraum von 2002 - 2006 auf das Vorkommen von okkulten Metastasen untersucht. Bei 22 % der Patienten konnten hierbei Metastasen nachgewiesen werden. Jedoch beschränkte sich die Studie ausschließlich auf das Vorkommen von Metastasen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge. Daher sind Rückschlusse über das Metastasierungsverhalten des oralen Plattenepithelkarzinome nur eigeschränkt möglich. Zudem wurde bei den Teilnehmern der Studie nur die Level I-III reseziert. Das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V wurde nicht untersucht. Diese Studie ist daher nicht geeignet, um das Vorhandensein von Metastasen im Level IV-V beim oralen Plattenepithelkarzinom zu untersuchen.

Zusammenfassend fehlt es den drei zitierten Studien der S3-Leitlinie an Aktualität und Homogenität. Zudem wurde nicht auf mögliche Faktoren eingegangen, welche das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V beeinflussen könnten.

Bezogen auf c2N0 und (pN+)-Situationen berichtet die S3-Leitlinie, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der selektiven Neck Dissektion der Level I-III, der modifiziert radikalen Neck Dissektion oder der radikalen Neck Dissektion bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens gebe [14]. Genaue Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V wurden hierbei nicht getätigt.

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das Vorhandensein von zervikalen Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom hat Einfluss auf das Gesamtüberleben und reduziert die Überlebensrate. Daher spielt die Neck Dissektion im Rahmen der primär operativen Therapie und Prognose eine wichtige Rolle.

Das Ausmaß der Neck Dissektion bei Patienten mit dem oralen Plattenepithelkarzinom ist nach wie vor umstritten. Das Hauptaugenmerk der aktuellen Forschung und die entsprechenden evidenzbasierten Empfehlungen beschränken sich überwiegend auf das Vorkommen von Metastasen im Level I-III.

Hauptziel dieser Arbeit besteht darin, bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom die statistische Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von zervikalen Lymphknotenmetastasen der Level IV und V zu untersuchen, um daraus Rückschlüsse auf therapeutische Maßnahmen ableiten zu können. Zudem sollen tumorgebundene Einflussfaktoren, welche das Vorkommen von Metastasen im Level IV und V begünstigen könnten, untersucht werden.

Die Hauptfragestellungen dieser Arbeit sind wie folgt:

- Wie ist die statistische Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen im Level IV und V bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom, die primär operativ behandelt werden?

- Gibt es tumorgebundene Faktoren, welche das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V begünstigen könnten?

2.4. Hypothesen

Entsprechend dem Ziel und der Hauptfragestellung der Dissertation werden folgende Nullhypothesen und Alternativhypothesen untersucht:

I. Nullhypothese (H_0):

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen im Level IV und V bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom und Lymphknotenmetastasen im Level I-III beträgt weniger als 5 %.

Alternativhypothese (H_1):

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen im Level IV und V bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom und Lymphknotenmetastasen im Level I-III beträgt mehr als 5 %.

II. Nullhypothese (H_0):

Spezifische Tumorklassifikationsfaktoren haben keinen statistisch relevanten Einfluss auf das Vorkommen von Metastasen der Level IV und V.

Alternativhypothese (H_1):

Spezifische Tumorklassifikationsfaktoren haben einen statistisch relevanten Einfluss auf das Vorkommen von Metastasen der Level IV und V.

3. Material und Methoden

3.1. Ethikkommission

Bei rein retrospektiven Studien besteht gemäß der geltenden Promotionsordnung keine Beratungspflicht.

3.2. Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine monozentrische retrospektive Studie. Es wurden Daten von Patienten, welche in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein primär operativ behandelt wurden, erhoben und ausgewertet. Der Untersuchungszeitraum beschränkte sich vom 01.01.2013 bis zum 01.04.2024.

Alle Patienten hatten vorab schriftlich in die Operationen eingewilligt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der pseudonymisierten Auswertung der Patientendaten war keine gesonderte Einwilligung der Patienten für diese Studie erforderlich.

3.2.1. Therapeutisches Vorgehen

Folgender Abschnitt bezieht sich auf das standardisierte Procedere und die operative Vorgehensweise von Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie im Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein. Einzelfälle können hierbei abweichen.

Nach pathohistologischer Diagnosesicherung erfolgte das Staging-Verfahren zur Bestimmung der klinischen TNM-Klassifikation [41]. Hierfür wurden MRT-Aufnahmen des Gesichtsschädels und des Halses, sowie CT-Aufnahmen mit Kontrastmittel der Tumorregion, des Halses, Thorax und Abdomen durchgeführt. Bei dringendem klinischen Verdacht eines oralen Plattenepithelkarzinoms erfolgte das Staging vor der chirurgischen Probeentnahme, um Verfälschungen von Kontrastmittelverhalten bei der Bildgebung zu vermeiden. Zum Ausschluss synchroner Zweittumore erfolgte eine Hals- Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung sowie eine Panendoskopie falls erforderlich. Nach erfolgter Diagnosesicherung und Staging wurden alle Patienten dem onkologischen Arbeitskreis des Kopf-Hals-Tumorzentrums des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein vorstellig, um nach interdisziplinärer Fallbesprechung das weitere Procedere festzulegen.

Bei einer c2N0-Situation erfolgte zusätzlich zur Tumorresektion und Rekonstruktion eine elektive Lymphknotenausräumung der Level I-III der ipsilateralen Lymphknoten. Bei Mundbodenkarzinomen oder Zungenkarzinomen, welche die Mittellinie überschritten, wurde

eine bilaterale Lymphknotenausräumung der Level I-III durchgeführt. Bei dem pathohistologischen Nachweis von Lymphknotenmetastasen im Level I-III wurde eine Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V der jeweiligen Seite, sowie die Ausräumung der Level I-III der kontralateralen Seite empfohlen.
Im Rahmen der Rekonstruktion wurden abhängig von der Lokalisation und Tumorgröße gestielte myokutane Fernlappen, wie der Latissimus-dorsi-Lappen und Pectoralis-major-Lappen oder mikrovaskuläre Lappenplastiken durchgeführt. Bei mikrovaskulären Lappenplastiken wurden fasziokutane Lappen, wie der distale radiale Unterarmlappen, Skapula- und Paraskapulalappen, SCIP-Lappen oder Perforatorlappen, wie der ALT-Lappen vorzugsweise verwendet. Falls ein Knochensegment zur Rekonstruktion erforderlich war, wurden mikrovaskuläre Beckenkamm-, Skapula- oder Fibulatransplantate transplantiert.

3.2.2. Einschlusskriterien

Das Hauptkriterium des Einschlusses in die Studie war ein pathohistologisch gesichertes orales Plattenepithelkarzinom. Die Diagnosesicherung erfolgte primär in domo, jedoch wurden auch Patienten mit einem alio loco gesicherten oralen Plattenepithelkarzinom in die Studie mit eingeschlossen. Andere Malignome wie beispielsweise Osteosarkome, Mukoepidermoidkarzinome, Tumore der Speicheldrüsen und maligne Melanome wurden nicht in die Studie mit aufgenommen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, welche primär operativ in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein behandelt wurden. Ein weiteres Einschlusskriterium war die zervikale Lymphknotenausräumung der Level I-V von mindestens einer Seite, welche im Rahmen einer MRND oder SOND mit sekundärer Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V erfolgte.

Zusammengefasst wurden die folgenden Einschlusskriterien angewandt:

- Pathohistologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom
- Primär operative Therapie
- Zervikale Lymphknotenausräumung der Level I-III mit sekundärer Erweiterung um die Level IV-V oder Ausräumung der Level I-V

3.2.3. Ausschlusskriterien

Hauptausschlusskriterium waren extraorale Manifestationen des Plattenepithelkarzinoms. Auch Plattenepithelkarzinome der Lippe wurden ausgeschlossen, falls sich der Tumor auf dem Lippenrot manifestierte. Ein Carcinoma in situ wurde bei fehlendem Metastasierungspotenzial ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Zudem wurden Patienten, welche ein

Rezidivkarzinom aufwiesen, aus der Studie ausgeschlossen, da mögliche Vorbehandlungen das Metastasierungsverhalten beeinflussen könnten. Auch Patienten mit dem „cancer of unknown primary“ (CUP) -Syndrom wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Zudem war eine präoperative Radio- oder Radiochemotherapie ein Ausschlusskriterium, da auch hierbei das Vorkommen von Metastasen beeinflusst sein könnte. Das letzte Ausschlusskriterium waren Patienten, bei denen die Lymphknotenausräumung der Level IV-V en bloc erfolgte und bei vorhandenen Metastasen keine Rückschlüsse über die einzelnen Level gezogen werden konnten.

Zusammengefasst wurden die folgenden Ausschlusskriterien angewandt:

- Extraorale Manifestation des Plattenepithelkarzinoms
- Carcinoma in situ
- Rezidivkarzinom
- CUP-Syndrom
- Präoperative Radio-/ Radiochemotherapie
- Level der zervikalen Neck Dissektion nicht nachvollziehbar

3.3. Datenerhebung und Auswertung

Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte im Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie. Mithilfe des Klinikinformationssystem SAP® (SAP GUI 7.70) wurde die Datenerhebung durchgeführt. Hierbei wurden auf Ambulanz- und Stationsbriefe, Operationsberichte, pathohistologische Befunde, sowie die Briefe des onkologischen Arbeitskreises zugegriffen. Zudem wurde der Operationsplan des angegebenen Untersuchungszeitraumes manuell nach möglichen Patienten zum Einschluss in die Studie durchsucht.

Die Arztbriefe dienten zur retrospektiven Anamneseerhebung, sowie zur bisherigen Tumoranamnese. Der pathohistologische Befund der Probeentnahme diente zur Sicherstellung der Diagnose. Aus den Operationsberichten erschloss sich die Art der zervikalen Lymphknotenausräumungen, sowie die zeitliche Abfolge. Mithilfe der pathohistologischen Befunde konnte Aussage über die Tumorgröße, Invasionstiefe, mögliche Knocheninfiltration, Gefäßinvasion, Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration, sowie das Vorkommen und die Anzahl von Metastasen und mögliches extrakapsuläres Wachstum getroffen werden. Die Haupt- und Nebenzielparameter sind im Abschnitt 3.4.4. und 3.4.5. beschrieben. Für den einleitenden inhaltlichen Überblick sowie die Diskussion wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür wurden Datenbänke wie PubMed, sowie Artikel und Bücher, welche in der elektronischen Bibliothek der Universität zu Köln zur Verfügung stehen genutzt.

3.4. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit der Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie im Städtischen Klinikum Ludwigshafen am Rhein diagnostiziert und primär operativ behandelt wurden. Der Untersuchungszeitraum beschränkte sich vom 01.01.2013 bis zum 01.04.2024. Insgesamt 457 Patientenakten wurden analysiert und evaluiert. 72 Patienten erfüllten die oben genannten Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen.

3.4.1. Patientengeschlecht

Insgesamt 72 Patienten (100 %) wurden in die Studie eingeschlossen. 40 Patienten (55,6 %) waren männlich, während 32 der Patienten (44,4 %) weiblich waren (Abb. 1).

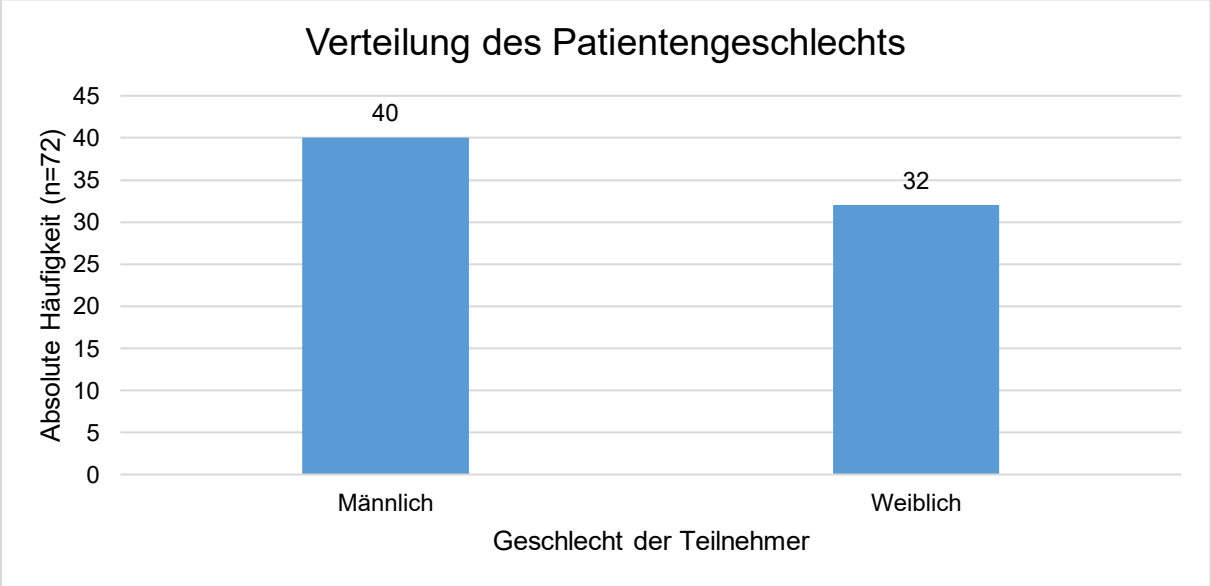

Abbildung 1: *Verteilung des Patientengeschlechts innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Auf der y-Achse ist die Anzahl (n) der Patienten abgebildet. Auf der x-Achse ist das Geschlecht in männlich und weiblich gruppiert.*

3.4.2. Patientenalter

Das allgemeine Durchschnittsalter des gesamten Kollektivs zum Zeitpunkt der ersten Operation betrug 65,21 Jahre. Der Median lag bei 67 Jahren. Der jüngste Studienteilnehmer war 25 Jahre alt. Das Alter des ältesten Patienten betrug 93 Jahre, was einer Spannweite von 68 Jahren entsprach. Die Standardabweichung betrug ungefähr 13,14 Jahre (Tab. 3). Die meisten Patienten waren zwischen 55 und 80 Jahre alt (Abb. 2).

Tabelle 3: *Übersicht über das Alter der Studienteilnehmer innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72) zum Zeitpunkt der ersten Operation.*

Altersverteilung	**Jahre**	**Standardfehler**
Mittelwert	65,21	1,55
5% getrimmtes Mittel	65,8	
Median	67	
Standardabweichung	13,14	
Minimum	25	
Maximum	93	
Spannweite	68	
Interquartilbereich	18	

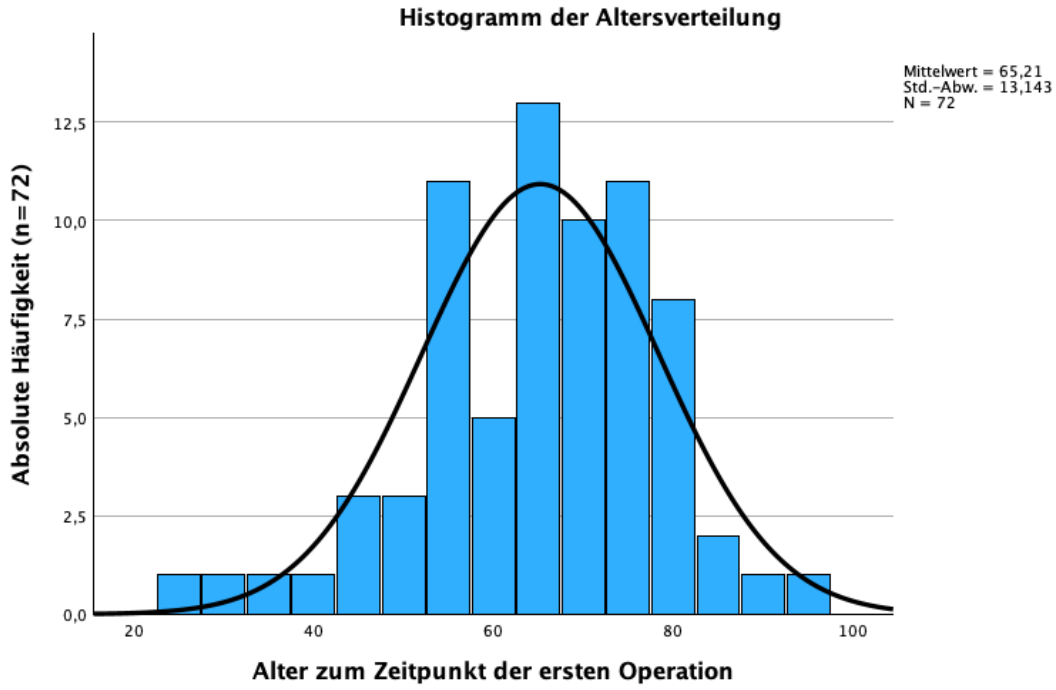

Abbildung 2: *Verteilung der Häufigkeit des Patientenalters innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72) dargestellt als Histogramm mit Normalverteilungskurve. Auf der y-Achse ist die Anzahl (n) der Patienten abgebildet, während auf x-Achse das Patientenalter dargestellt ist.*

3.4.3. Altersverteilung nach Geschlecht

Die meisten männlichen Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der ersten Operation zwischen 61 und 70 Jahre alt. Bei den Frauen hingegen waren die meisten Teilnehmerinnen zwischen 71 und 80 Jahre alt. Insgesamt gehörten 21 Teilnehmer zur Altersgruppe 71 - 80 Jahre, was somit die am häufigsten vertretene Altersgruppe darstellte, gefolgt von der Altersgruppe 61 - 70 Jahre mit 20 Teilnehmern. Ausreißer waren jeweils in der weiblichen Patientengruppe zu beobachten. So gab es eine Patientin der Altersgruppe 0 - 30 Jahre und eine Patientin der Altersgruppe 91 - 100 Jahre (Tab. 4, Abb. 3).

Tabelle 4: *Darstellung der absoluten Häufigkeit (n) des Geschlechts pro Altersgruppe innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Das Geschlecht ist unterteilt in „M“ = männlich und „W“ = weiblich.*

Altersgruppe		**0-30**	**31-40**	**41-50**	**51-60**	**61-70**	**71-80**	**81-90**	**91-100**
Geschlecht	M	0	2	2	10	13	10	3	0
	W	1	1	2	6	7	11	3	1
Gesamtanzahl		1	3	4	16	20	21	6	1

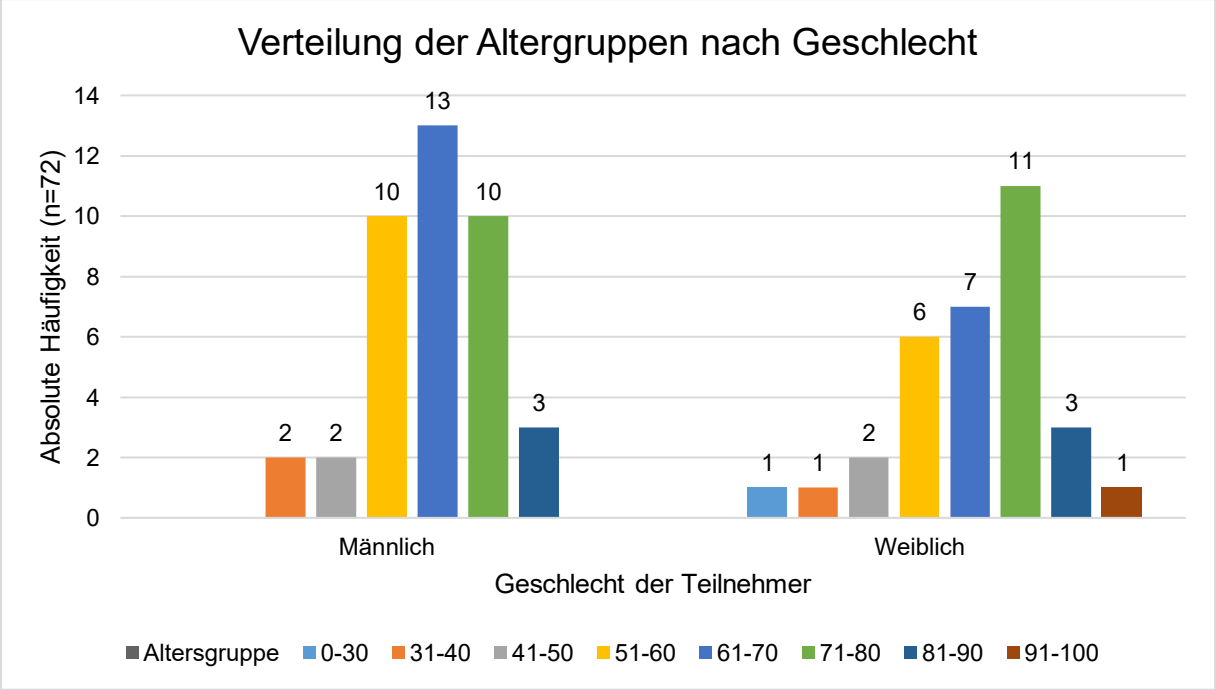

Abbildung 3: *Verteilung der Altersgruppen nach Geschlecht innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72), dargestellt als Balkendiagramm. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (n) dargestellt. Auf der x-Achse sind die Altersgruppen nach Geschlecht gruppiert.*

3.4.4. Hauptzielparameter

Zusammenfassend bezogen sich die Hauptzielparameter der Studie auf die Art und Lokalisation der Neck Dissektion, sowie das Vorhandensein, die Anzahl und Lokalisation von Metastasen und mögliches extrakapsuläres Wachstum (Tab. 5).

Tabelle 5: *Übersicht über die Hauptzielparameter der Studie. Darstellung der Variablen, Kategorie/ Einheit und Skalierung.*

Variable		Kategorie/ Einheit	Skalierung
Intervention	Art der Neck Dissektion	SOND Erweiterung Neck Dissektion um die Level IV und V MRND	Nominal
	Lokalisation der Neck Dissektion	Rechts/ Links/ Bilateral Ipsilateral/ Kontralateral/ Bilateral	Nominal
Vorkommen von Metastasen	Vorhandensein	Ja/ Nein	Nominal
	Anzahl der Metastasen	0-100	Metrisch
	Lokalisation der Metastasen	Rechts/ Links/ Bilateral Ipsilateral/ Kontralateral/ Bilateral	Nominal
	Extrakapsuläres Wachstum	Ja/ Nein	Nominal

3.4.5. Nebenzielparameter

Im Folgenden sind die Nebenzielparameter der Studie aufgelistet. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der Variablen, sowie deren Einheit und Skalierung ist dem Anhang zu entnehmen.

Zusammengefasst wurde der Einfluss folgender Tumorfaktoren untersucht:

- pT-Klassifikation
- Größte makroskopische Tumorausdehnung
- Invasionstiefe
- Differenzierungsgrad
- Lymphgefäßinvasion
- Gefäßinvasion
- Perineuralscheideninfiltration

3.5. Datendokumentation und Datenschutz

Die oben genannten Parameter wurden tabellarisch in Excel (Excel für Microsoft 365, Version 16.89.1) dokumentiert. Zur Sicherstellung des Persönlichkeitsrechtes der Patienten wurden die Namen pseudonymisiert. Die Patienten erhielten eine Identifikationsnummer, welche für die weiteren statistischen Analysen verwendet wurde. Die Liste mit den Namen der Patienten und der entsprechenden Identifikationsnummer sind nur befugten Personen, wie der Autorin dieser Arbeit und dem Betreuer einsichtbar. Zudem ist der Zugriff auf die elektronischen Patientenakten nur Mitarbeitern des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein gestattet. Aufgrund der Pseudonymisierung ist es nicht möglich, anhand der Studienergebnisse Rückschlüsse über die Identität der Patienten zu ziehen. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie wurden die Patienten keinem Risiko ausgesetzt. Die Gefahr der Verletzung des Persönlichkeitsrechtes wurde durch die Pseudonymisierung vorgebeugt. Es erfolgte keine Weitergabe der Patientendaten an Dritte.

3.6. Statistische Datenanalyse

Die in 3.5. beschriebene Excel-Tabelle wurde mittels der Softwareplattform IBM ® SPSS ® Statistics (Version 29.0) statistisch ausgewertet. Die statistische Beratung erfolgte durch Frau Dr. Ninja Katja Horr. Zur graphischen Veranschaulichung wurden Tabellen, Balken- und Kreisdiagramme erstellt.

3.6.1. Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der demographischen Parameter, sowie der Tumor- und Metastasenangaben wurde die deskriptive Statistik angewandt. Nominale und ordinale Variablen wurden in absoluter (n) und relativer Häufigkeit (%) angegeben. Für metrische Variablen wurde der Mittelwert, 5 % getrimmtes Mittel, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Spannweite und Interquartilbereich bestimmt.

3.6.2. Interferenzstatistik

Um den Zusammenhang von nominal- oder ordinalskalierten Variablen zu prüfen, wurde der Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit verwendet. Hierbei wurde geprüft, ob die in der Stichprobe vorkommenden Häufigkeiten sich signifikant von den zu erwartenden Häufigkeiten unterschieden. Zur Berechnung der Effektstärke wurde Cramers V bestimmt. Dieser gilt als klein bei einem Wert von 0,1, als mittel bei einem Wert von 0,3 und als groß bei einem Wert von 0,5. Bei Kreuztabellen von dichotomen Variablen wurde ebenfalls der Phi-Koeffizient bestimmt. Bei einem Phi-Koeffizienten von 0,1 kann von einem kleinen Effekt, bei einem

Koeffizienten von 0,3 von einem mittleren und bei einem Wert von 0,5 von einem großen Effekt ausgegangen werden.

Zum Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet, um zu überprüfen, ob die Gruppen sich signifikant unterschieden. Hier wurde der jeweilige Mittelwert bestimmt und zur Signifikanzbestimmung miteinander verglichen. Der *p*-Wert ($p = 0,05$) diente hierbei als Signifikanzniveau. So wurden *p*-Werte mit $p < 0,05$ als statistisch signifikant eingestuft, während bei einem *p*-Wert von $p > 0,05$ die statistische Signifikanz abnahm.

Zur Überprüfung der Stärke des Zusammenhangs zwei metrischer Variablen wurde die Pearson-Korrelationsanalyse angewandt. Der Test gab Auskunft über die Stärke und die Richtung des Zusammenhangs. Bei einem *r*-Wert von 0 - 0,1 bestand kein Zusammenhang. Die Stärke der Korrelation nahm aufsteigend von 0,1 bis 1 zu, wobei bei einem Wert von > 0,7 bis 1 von einer sehr hohen Korrelation ausgegangen wurde.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Tumorlokalisation

Insgesamt wurden 10 verschiedene Tumorlokalisationen beschrieben. Die am häufigsten vertretene Lokalisation des Tumors war bei 24 Patienten (33,3 %) der Mundboden. Am seltensten konnte bei nur einem Patienten (1,4 %) das Plattenepithelkarzinom an der Oberlippe beobachtet werden (Tab. 6). Die Mundbodenkarzinome machten ein Drittel aller Tumore aus (Abb. 4).

Bei Einteilung der Tumorlokalisation anhand des Vorkommens unter- oder oberhalb der Interkalarlinie ließ sich erkennen, dass fast 80 % der Patienten einen Tumor unterhalb der Interkalarlinie nachwiesen.

Tabelle 6: *Verteilung der verschiedenen Lokalisationen des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Darstellung der absoluten Häufigkeit (n) und der relativen Häufigkeit (%).*

Lokalisation	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
Oberkiefer anterior	1	1,4
Oberkiefer posterior	7	9,7
Oropharynx	3	4,2
Planum buccale	3	4,2
Zungenrand/ Zungenrücken	11	15,3
Zungengrund	7	9,7
Mundboden	**24**	**33,3**
Unterkiefer anterior	2	2,8
Unterkiefer posterior	13	18,1
Oberlippe	1	1,4

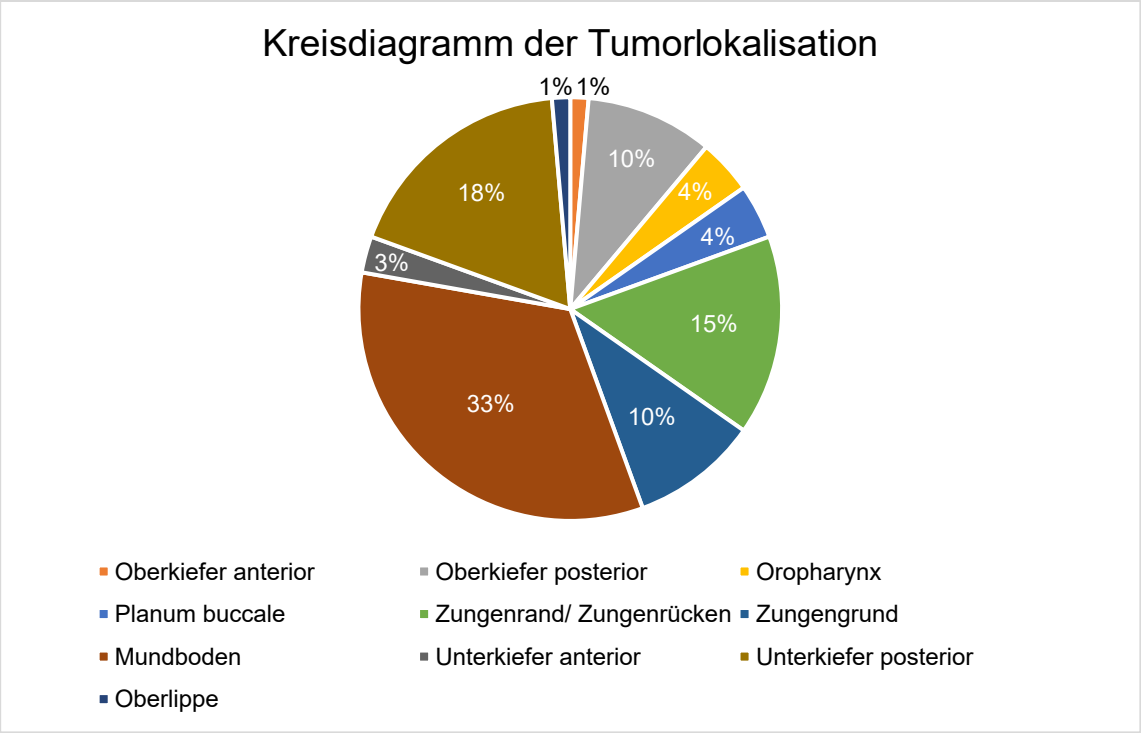

Abbildung 4: *Kreisdiagramm der prozentualen Verteilung der Tumore nach Lokalisation in der Mundhöhle innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Jeder Tumorlokalisation wurde eine Farbe zugeteilt.*

4.1.2. TNM-Klassifikation

T-Klassifikation:

14 Patienten (19,4 %) wiesen einen pT1-Status auf, 13 Patienten (18,1 %) einen pT2-Status und 17 Patienten (23,6 %) einen pT3-Status. Bei 28 Patienten (38,9 %) konnte ein pT4a-Status beobachtet werden (Tab. 7, Abb. 5).

Tabelle 7: *Übersicht über die deskriptive Häufigkeit des pT-Status gemäß der TNM-Klassifikation innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72) unterteilt in absolute Häufigkeit (n) und relative Häufigkeit (%)* [41].

pT Status	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
pT1	14	19,4
pT2	13	18,1
pT3	17	23,6
pT4a	28	38,9

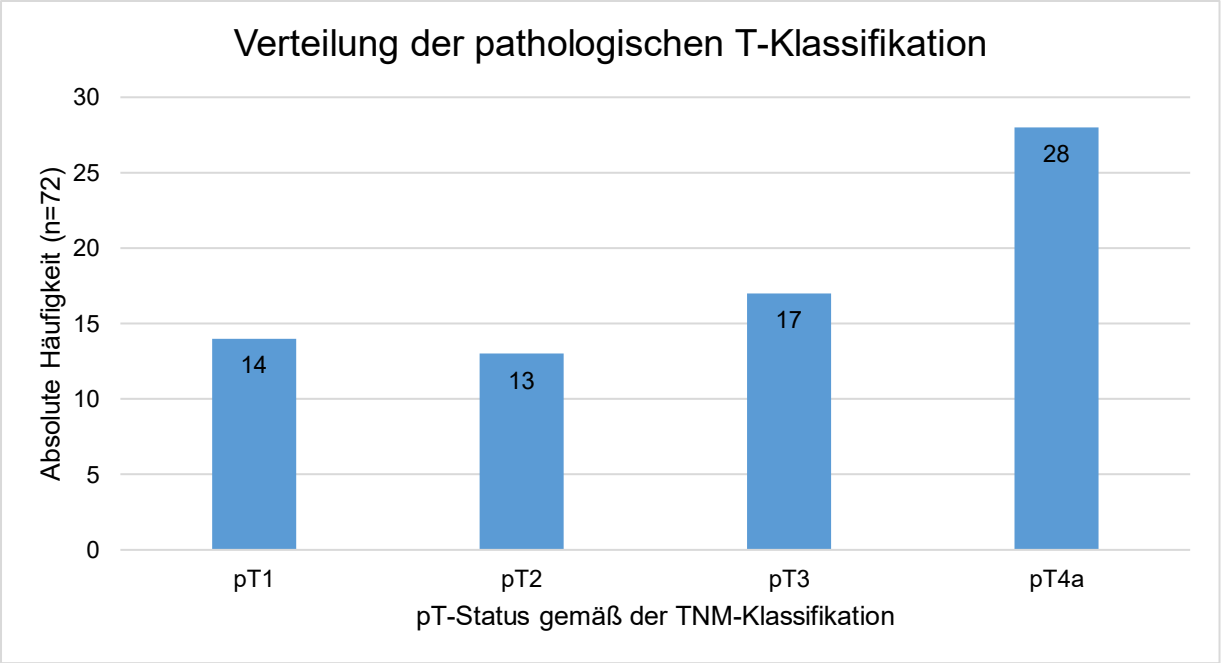

Abbildung 5: *Verteilung der pathologischen T-Klassifikation innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72) dargestellt als Balkengramm. Auf der y-Achse ist die absolute Häufigkeit (n) und auf der x-Achse sind die T-Klassifikationen pT1 bis pT4a abgebildet.*

Bei insgesamt 69 Patienten (95,8 %) konnten Angaben zur größten makroskopischen Tumorausdehnung aus den pathohistologischen Befunden entnommen werden. Bei 3 Patienten (4,2 %) wurde keine Angabe gemacht, da bei diesen bereits bei der Biopsie der Tumor in toto reseziert wurde. Diese Fälle wurden bei den folgenden Auswertungen nicht berücksichtigt. Der Durchschnittswert der Tumorausdehnung betrug 33,64 mm. Der Median lag bei 31 mm. Der größte Tumor wurde mit einer Maximalausdehnung von 80 mm beschrieben, während der kleinste Tumor 4 mm groß war, was einer Spannweite von 76 mm entsprach (Tab. 8, Abb. 6).

Angelehnt an die TNM-Klassifikation wurden die Tumore in unterschiedliche Größenbereiche gruppiert [41]. Bei 3 Patienten konnte keine genaue Angabe zur Größenausdehnung aus den pathohistologischen Befunden entnommen werden. Diese Patienten wurden nicht in die Berechnung miteingeschlossen. 17 Patienten (24,6 %) wiesen einen Tumor kleiner gleich 2 cm auf. 30 Patienten (43,5 %) wiesen einen Tumor größer 2 cm und kleiner gleich 4 cm auf. Bei 22 Patienten (31,9 %) konnte ein Tumor größer als 4 cm nachgewiesen werden (Tab. 9, Abb. 7).

Tabelle 8: *Übersicht über die deskriptive Häufigkeit der makroskopischen Tumorausdehnung innerhalb des Patientenkollektivs (n = 69) in Millimeter (mm).*

Größte makroskopische Tumorausdehnung	Angabe in (mm)	Standardfehler
Mittelwert	33,64	2,07
5% getrimmtes Mittel	33,15	
Median	31	
Standardabweichung	17,19	
Minimum	4	
Maximum	80	
Spannweite	76	
Interquartilbereich	25	

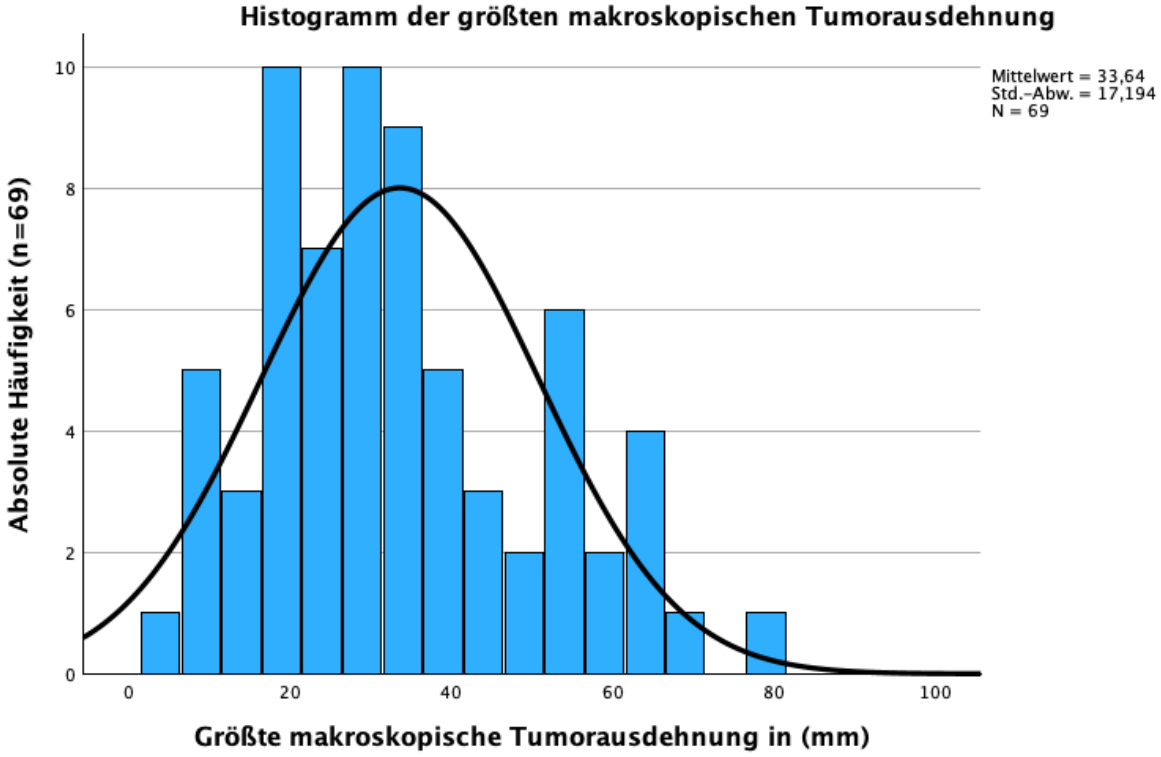

Abbildung 6: *Verteilung der makroskopischen Tumorausdehnung innerhalb des Patientenkollektivs (n = 69) dargestellt als Histogramm mit Normalverteilungskurve. Auf der y-Achse ist die Patientenanzahl (n) und auf der x-Achse die makroskopische Tumorausdehnung in mm dargestellt.*

Tabelle 9: *Übersicht über die Verteilung der Tumorausdehnung innerhalb des Patientenkollektivs (n = 69), sowohl in absoluter Häufigkeit (n), als auch in relativer Häufigkeit (%), gruppiert gemäß der TNM-Klassifikation [41].*

Gruppierung Tumorausdehnung	Absolute Häufigkeit (n=69)	Relative Häufigkeit (%)
≤ 2 cm	17	24,6
> 2 cm und ≤ 4 cm	30	43,5
> cm	22	31,9

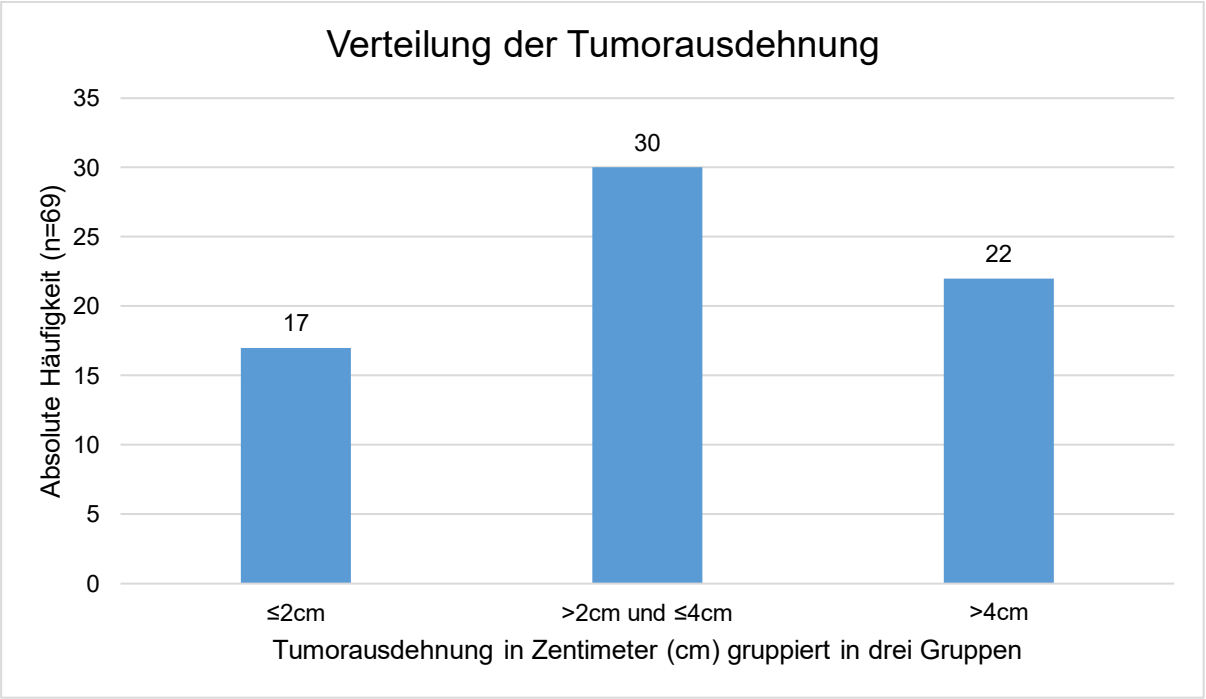

Abbildung 7: *Verteilung der Tumorausdehnung innerhalb des Patientenkollektiv (n = 69). Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (n) dargestellt. Auf der x-Achse ist die Tumorausdehnung gemäß der TNM-Klassifikation beschrieben [41].*

Die Invasionstiefe konnte bei 58 Patienten (80,6 %) aus den pathohistologischen Befunden entnommen werden. Bei 14 Patienten (19,4 %) wurde keine Angabe getätigt und daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Vor allem die Befunde aus den frühen Untersuchungsjahren wie 2013 und 2014 wiesen eine lückenhafte Dokumentation auf. Die Durchschnittsinvasionstiefe betrug 14,76 mm. Zudem wurde ein Median von 12 mm beschrieben. Der kleinste Wert der Invasionstiefe lag bei 2 mm und der größte Wert bei 40 mm, was einer Spannweite von 38 mm entsprach (Tab. 10, Abb. 8).

Tabelle 10: *Übersicht über die deskriptive Häufigkeit der Invasionstiefe innerhalb des Patientenkollektivs (n = 58) in Millimeter.*

Invasionstiefe	Angabe in (mm)	Standardfehler
Mittelwert	14,76	1,26
5% getrimmtes Mittel	14,12	
Median	12	
Standardabweichung	9,59	
Minimum	2	
Maximum	40	
Spannweite	38	
Interquartilbereich	14	

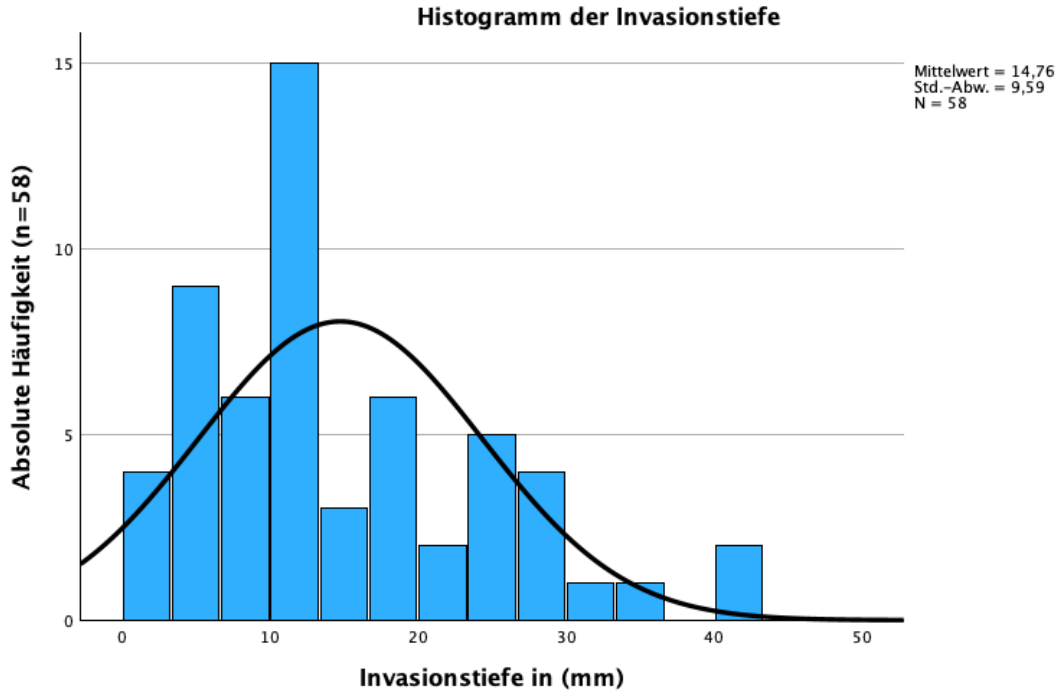

Abbildung 8: *Verteilung der Invasionstiefe des Tumors innerhalb des Patientenkollektivs (n = 58) dargestellt als Histogramm mit Normalverteilungskurve. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (n) und auf der x-Achse die Invasionstiefe in Millimeter dargestellt.*

Gemäß der 8. Edition der TNM-Klassifikation nach UICC wurde die Invasionstiefe ebenfalls gruppiert [41]. Bei insgesamt 58 Patienten wurde die Invasionstiefe bestimmt. 11 Patienten (15,3 %) zeigten eine Tumorinvasionstiefe von kleiner gleich 5 mm. Bei 8 Patienten (11,1 %) lag die

Invasionstiefe des Tumors bei größer als 5 mm und kleiner gleich 10 mm. Die Hauptgruppe stellten 39 Patienten (54,2 %) mit einer Invasionstiefe von über 10 mm dar (Tab. 11, Abb. 9).

Tabelle 11: *Übersicht über die Verteilung der Häufigkeiten der Invasionstiefe innerhalb des Patientenkollektivs (n = 58) gruppiert gemäß der TNM-Klassifikation [41]. Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Invasionstiefe	Absolute Häufigkeit (n=58)	Relative Häufigkeit (%)
≤ 5 mm	11	19
> 5 mm und ≤ 10 mm	8	13,8
> 10 mm	39	67,2

Abbildung 9: *Verteilung der Invasionstiefe des Tumors (mm) innerhalb des Patientenkollektiv (n = 58). Auf der x-Achse ist die Invasionstiefe gruppiert gemäß der TNM-Klassifikation dargestellt, während auf der y-Achse die Anzahl der Patienten dargestellt ist [41].*

Bei insgesamt 28 Patienten (38,9 %) konnte eine Knocheninfiltration nachgewiesen werden. 23 Patienten (31,9 %) wiesen eine Infiltration der Mandibula auf. Bei 5 Patienten (6,9 %) konnte eine Infiltration der Maxilla beobachtet werden. 44 Patienten (61,1 %) zeigten keine Knocheninfiltration (Tab. 12, Abb. 10).

Tabelle 12: *Übersicht über die Verteilung der Häufigkeit der Knocheninfiltration innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72) nach Lokalisation. Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Knocheninfiltration	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
Mandibula	23	31,9
Maxilla	5	6,9
Entfällt	44	61,1

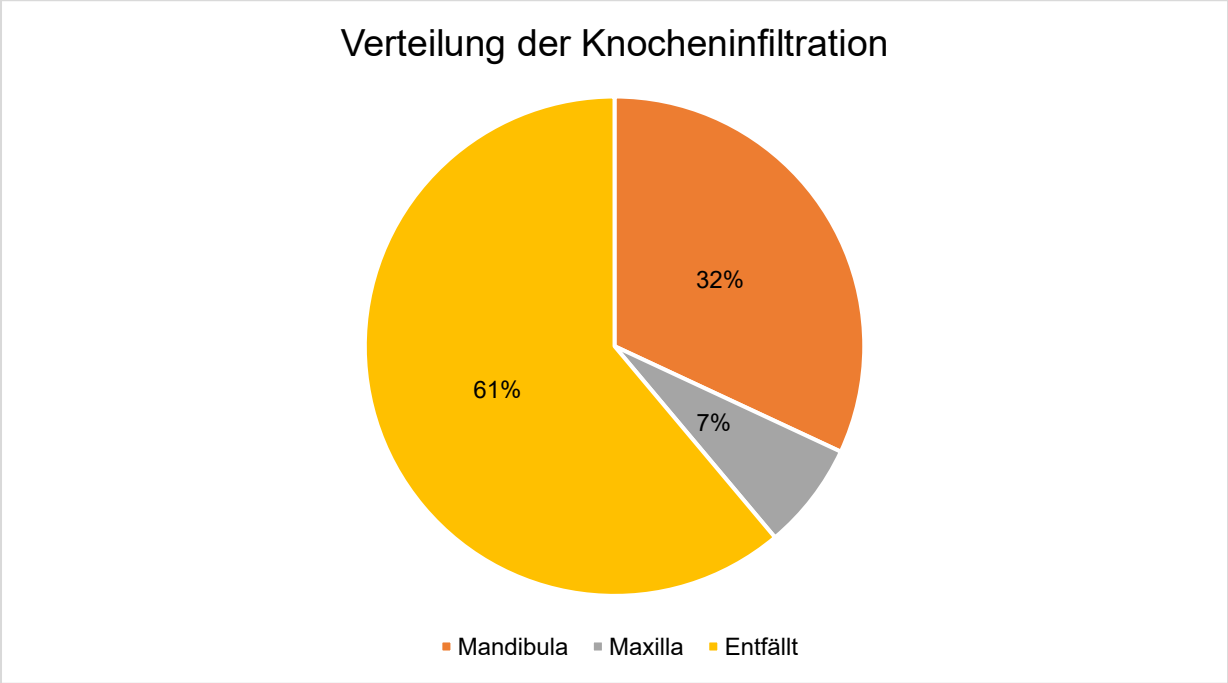

Abbildung 10: *Kreisdiagramm der prozentualen Verteilung der Knocheninfiltration nach Lokalisation innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Den verschiedenen Lokalisationen wurde jeweils eine Farbe zugeteilt.*

N-Klassifikation:

Von den 72 Patienten wiesen 37 Patienten (51,4 %) ein c2N0-Status auf. 35 Patienten (48,6 %) wiesen ein (c2N+)-Status auf. Hierbei wurde zwischen dem Fehlen von Metastasen c2N0 und dem Vorkommen von zervikalen Metastasen (c2N+) unterschieden (Tab. 13, Abb.11).

Tabelle 13: *Übersicht über die Verteilung der Häufigkeit der klinischen N-Kategorie innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

N-Stadium	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
c2N0	37	51,4
(c2N+)	35	48,6

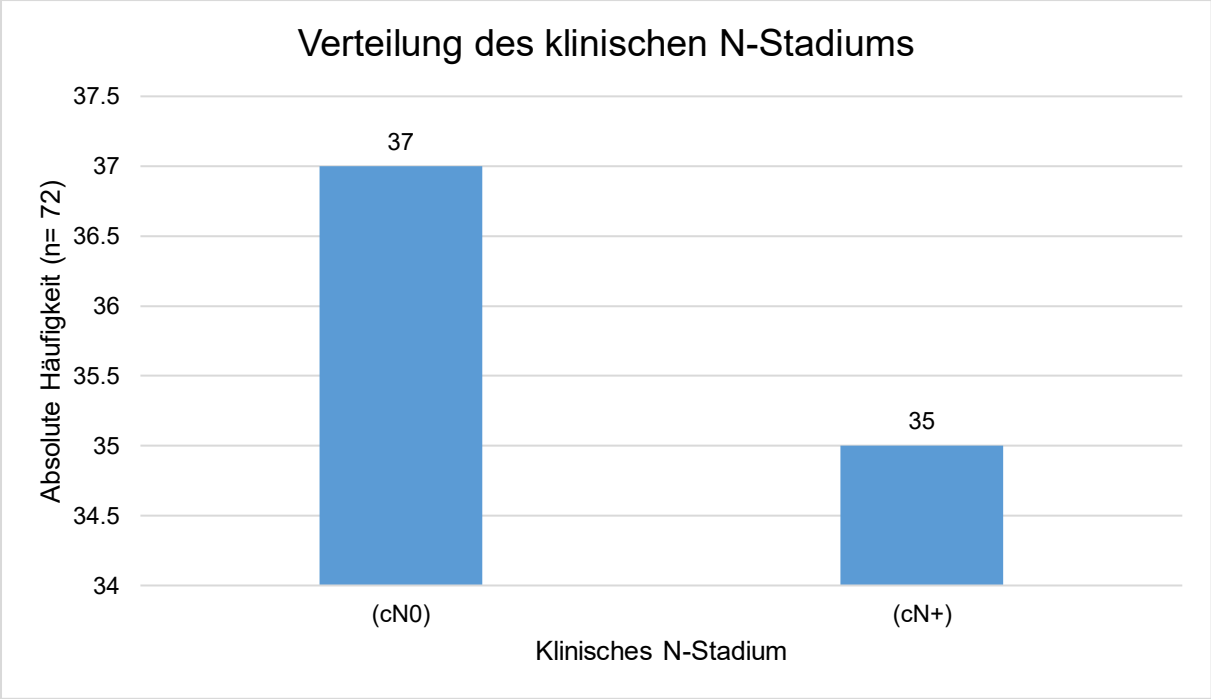

Abbildung 11: *Verteilung der Häufigkeit der klinischen N-Klassifikation gemäß der TNM-Klassifikation dargestellt als Balkendiagramm innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72)* [41]*. Auf der y-Achse ist die absolute Häufigkeit (n) abgebildet, beginnend ab 34. Auf der x-Achse ist das Vorhandensein oder das Fehlen von Metastasen dargestellt.*

Bei 10 Patienten (13,9 %) konnten pathohistologisch keine zervikalen Metastasen nachgewiesen werden. Die Hauptgruppe setzte sich aus 28 Patienten (38,9 %) mit einem pN1-Status zusammen, gefolgt von 13 Patienten (18,1 %) mit einem pN3b-Status. Jeweils nur ein Patient (1,4 %) wies einen pN2a oder einen pN3a-Status auf (Tab. 14, Abb. 12).

Tabelle 14: *Übersicht über die Verteilung der Häufigkeit der pathologischen N-Kategorie gemäß der TNM-Klassifikation innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72) [41]. Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

pN Status	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
pN0	10	13,9
pN1	**28**	**38,9**
pN2a	1	1,4
pN2b	9	12,5
pN2c	10	13,9
pN3a	1	1,4
pN3b	13	18,1

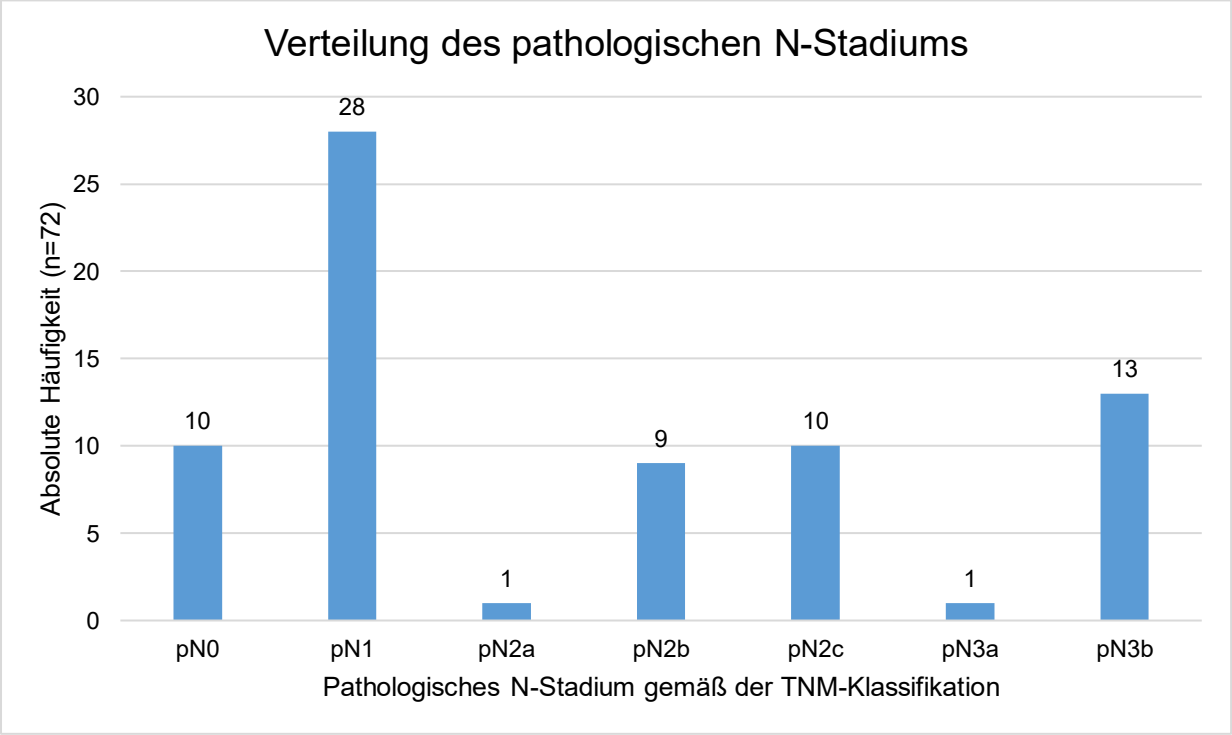

Abbildung 12: *Absolute Häufigkeit des pathologischen N-Stadiums gemäß der TNM-Klassifikation dargestellt als Balkendiagramm innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72) [41]. Auf der y-Achse ist die Anzahl (n) der Patienten dargestellt. Auf der x-Achse sind die N-Klassifikationen pN0 bis pN3b beschrieben.*

Von den insgesamt 37 Patienten, die einen c2N0-Status aufwiesen, konnte bei nur 3 Patienten keine pathohistologischen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Von den 35

Patienten mit (c2N+)-Status konnten bei nur 7 Patienten keine Metastasen nachgewiesen werden (Tab. 15).

Tabelle 15: *Darstellung des klinischen und pathologischen N-Status innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). c2N0 nimmt Bezug auf einen klinisch negativen Hals, während (c2N+) mit klinisch positiven Hälsen korreliert. Die pathologischen N-Stadien sind gemäß der TNM-Klassifikation dargestellt [41].*

Klinischer	**Pathologischer N-Status**							
N-Status	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3a	pN3b	Gesamt
c2N0	3	21	1	6	2	1	3	37
(c2N+)	7	7	0	3	8	0	10	35
Gesamt	10	28	1	9	10	1	13	72

Bei insgesamt 61 Patienten (84,7 %) lagen Metastasen im Level I-III vor. Bei 11 Patienten (15,3 %) konnten keine Metastasen im Level I-III nachgewiesen werden. Bei 2 Patienten (2,8 %) wurde keine Angabe zum extrakapsulärem Wachstum gemacht, weshalb diese Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. 19 Patienten (32,2 %) wiesen extrakapsuläres Wachstum der Metastasen im Level I-III auf. Bei 40 Patienten (67,8 %) konnte kein extrakapsuläres Wachstum der Metastasen im Level I-III nachgewiesen werden (Tab. 16, Abb. 13).

Tabelle 16: *Übersicht über die Verteilung der Häufigkeit des extrakapsulären Wachstums der Metastasen der Level I-III innerhalb des Patientenkollektivs (n = 59). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Extrakapsuläres Wachstum	**Absolute Häufigkeit (n=59)**	**Relative Häufigkeit (%)**
Ja	19	32,2
Nein	40	67,8

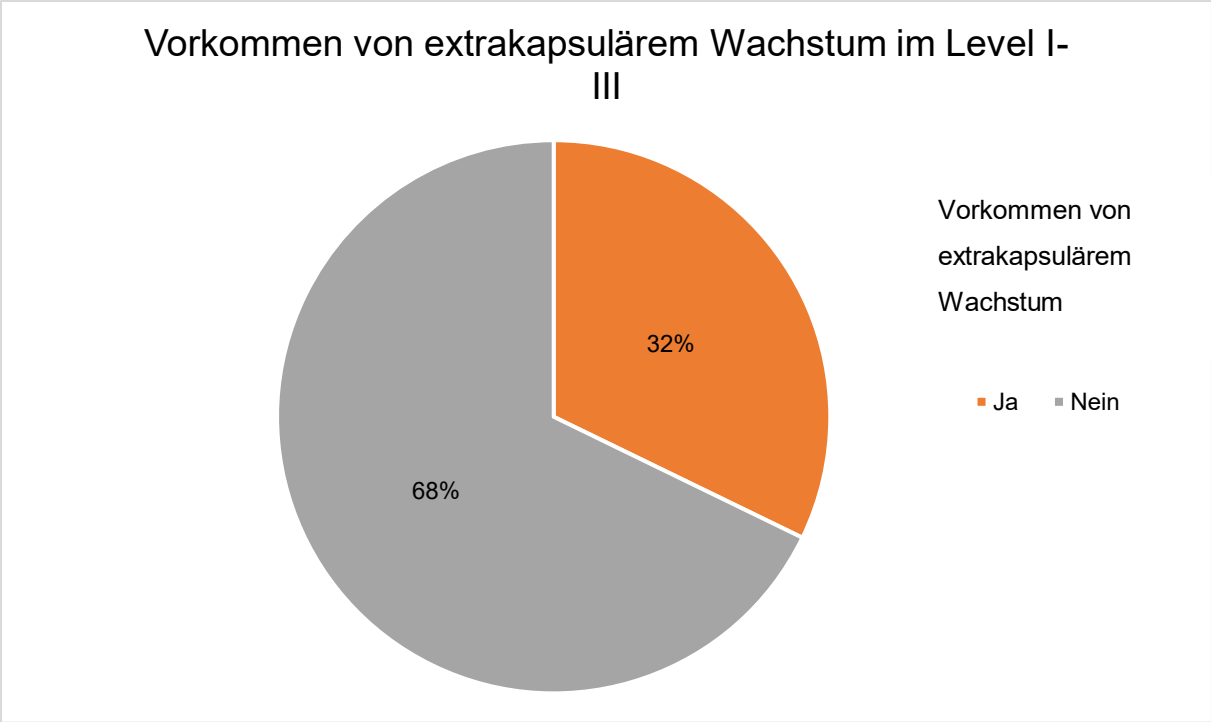

Abbildung 13: *Kreisdiagramm der Verteilung des Vorhandenseins von Metastasen mit extrakapsulärem Wachstum der Level I-III. Den verschiedenen Möglichkeiten wurde jeweils eine Farbe zugeteilt.*

R-Status:

Bei 2 Patienten (2,8 %) konnte der R-Status nicht eindeutig bestimmt werden (RX). 65 Patienten (90,3 %) wiesen einen R0-Status auf. Lediglich 5 Patienten (6,9 %) hatten einen R1-Status. Ein R2-Status konnte bei keinem der Teilnehmer beobachtet werden (Tab. 17, Abb. 14).

Tabelle 17: *Übersicht über die Verteilung des Status des Residualtumors innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Residualtumor	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
RX	2	2,8
R0	**65**	**90,3**
R1	5	6,9
R2	0	0

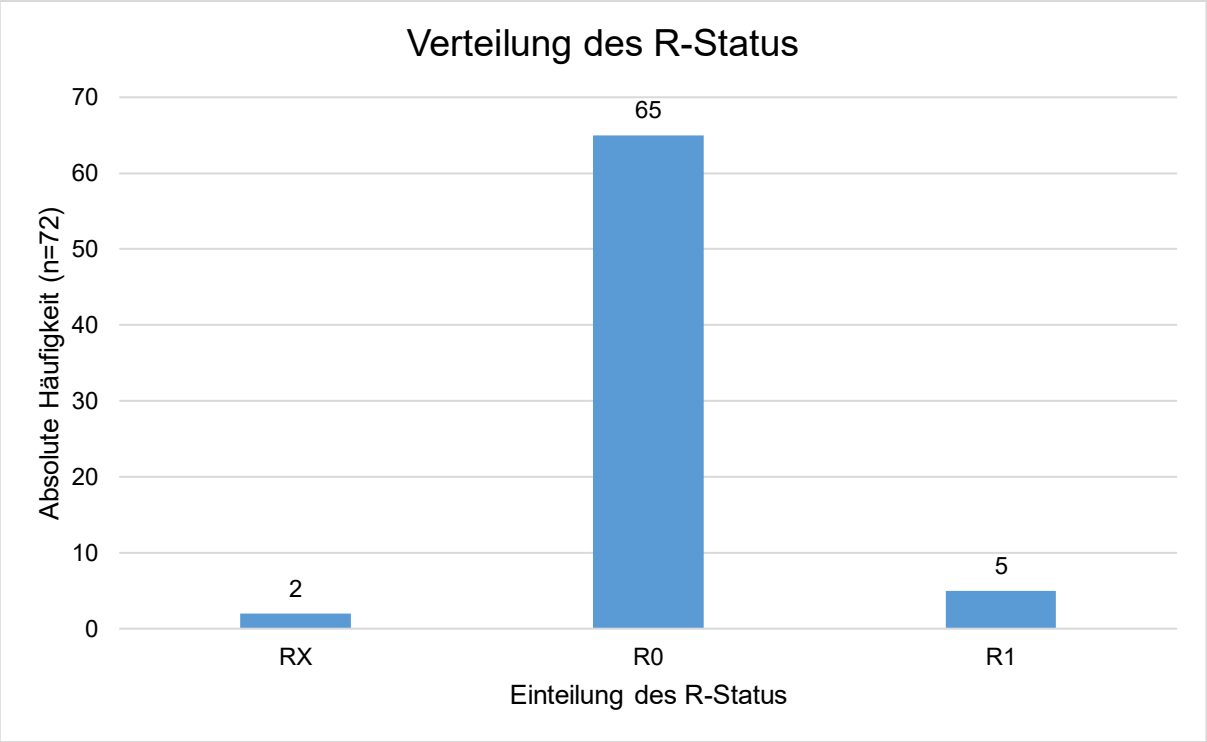

Abbildung 14: *Verteilung des Residualtumorstatus innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Auf der y-Achse ist die Anzahl (n) der Patienten dargestellt. Auf der x-Achse ist die Einteilung des R-Status dargestellt.*

Differenzierungsgrad (Grading):

Ein Patient (1,4 %) wies einen Differenzierungsgrad von G1 auf, 40 Patienten (55,6 %) wiesen einen Differenzierungsgrad von G2 und 29 Patienten (40,3 %) von G3 auf. 2 Patienten (2,8 %) wurden zwischen G2-3 eingestuft (Tab. 18, Abb. 15).

Tabelle 18: *Übersicht über die Verteilung des Differenzierungsgrades innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Differenzierungsgrad	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
G1	1	1,4
G2	**40**	**55,6**
G2-3	2	2,8
G3	29	40,3

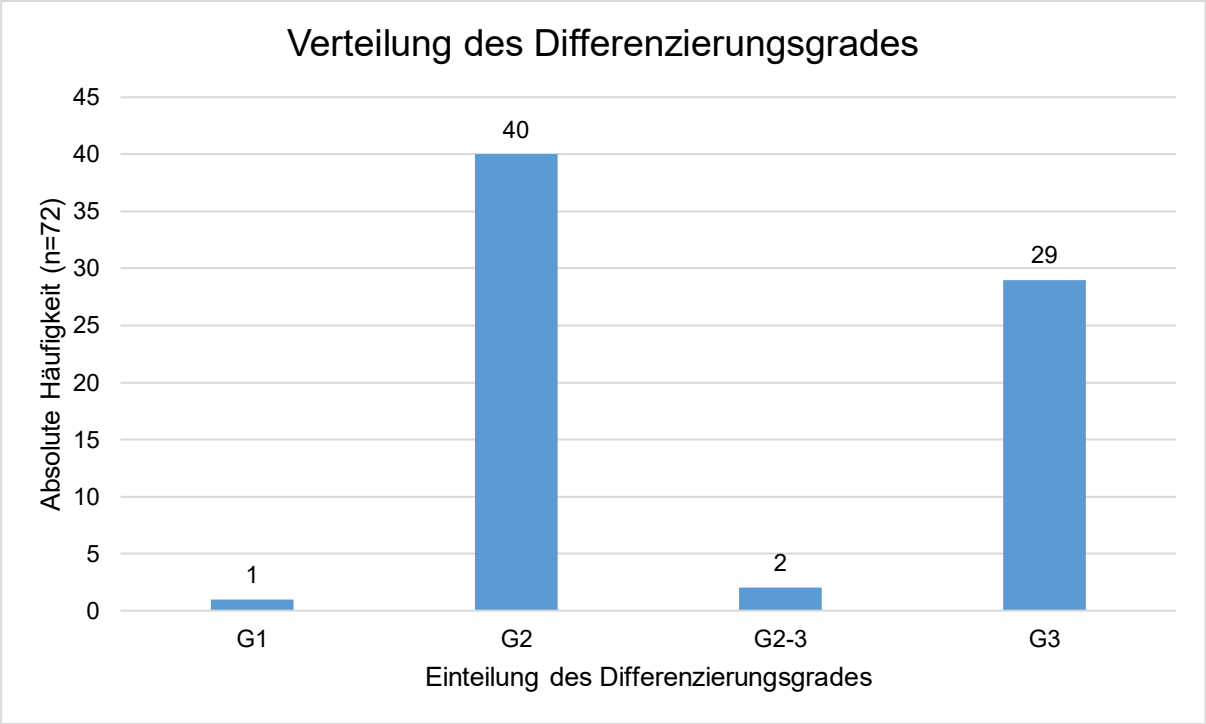

Abbildung 15: *Verteilung des Differenzierungsgrades innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (n) dargestellt. Auf der x-Achse ist der Differenzierungsgrad G1-G3 dargestellt.*

Lymphgefäßinvasion (L0/L1):

14 Patienten (19,4 %) des Gesamtkollektivs wiesen eine positive Lymphgefäßinvasion auf. Bei 58 Patienten (80,6 %) konnte keine Lymphgefäßinvasion festgestellt werden (Tab. 19, Abb. 16).

Tabelle 19: *Übersicht über die Verteilung der Lymphgefäßinvasion innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Lymphgefäßinvasion	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
L0	58	80,6
L1	14	19,4

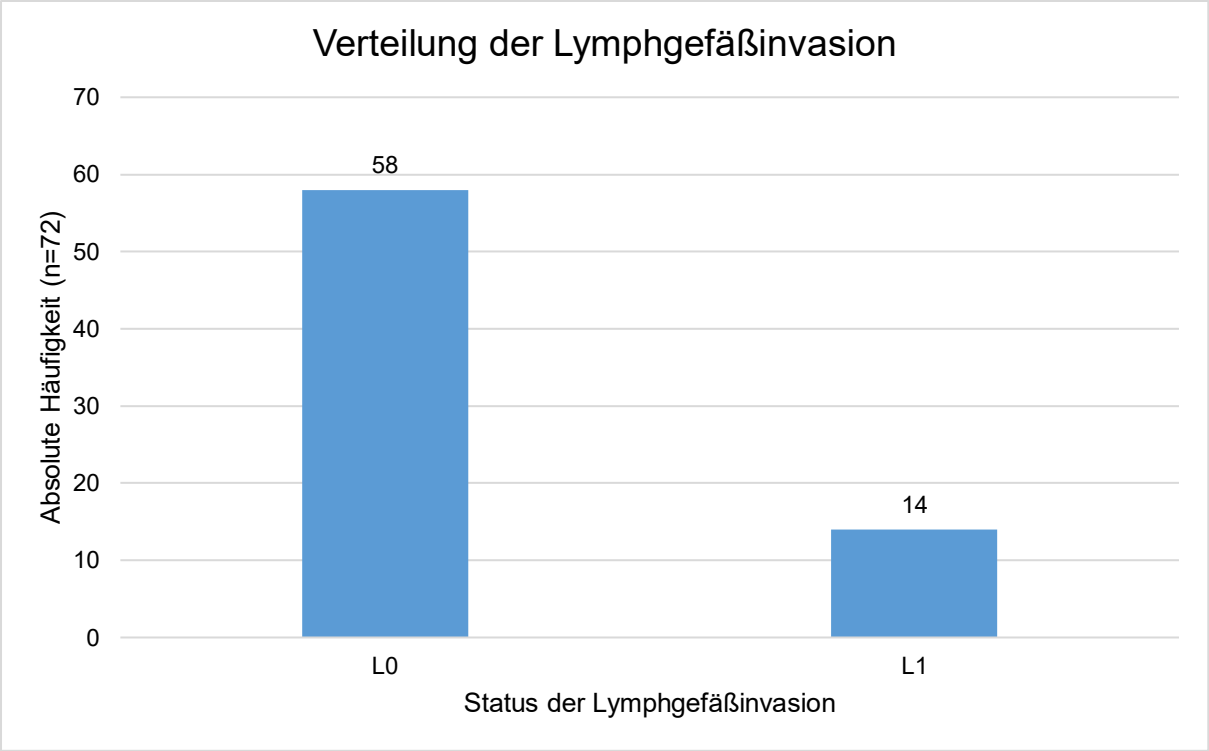

Abbildung 16: *Verteilung der Lymphgefäßinvasion innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (n) dargestellt. Auf der x-Achse ist der Status der Lymphgefäßinvasion (L0/L1) dargestellt.*

Gefäßinvasion (V0/V1):

Innerhalb des Gesamtkollektivs wiesen 6 Patienten (8,3 %) eine Gefäßinvasion auf. Bei 66 Patienten (91,7 %) konnte keine Gefäßinvasion nachgewiesen werden (Tab. 20, Abb. 17).

Tabelle 20: *Übersicht über Verteilung der Gefäßinvasion innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Veneninvasion	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
V0	66	91,7
V1	6	8,3

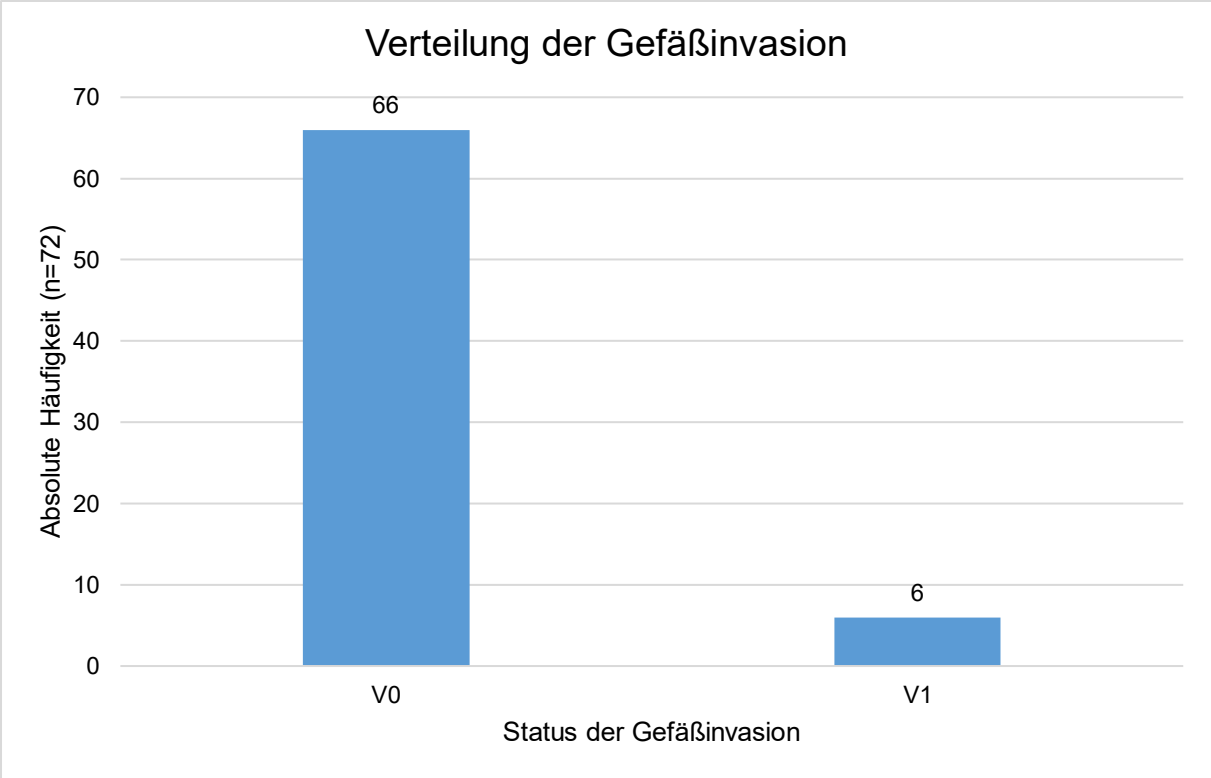

Abbildung 17: *Verteilung der Gefäßinvasion innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (n) dargestellt. Auf der x-Achse ist der Status der Gefäßinvasion (V0/V1) dargestellt.*

Perineuralscheideninfiltration (Pn0/Pn1):

Bei 8 Patienten (11,1 %) wurde keine Angabe bezüglich der Perineuralscheideninfiltration getätigt. Bei 15 Patienten (23,4 %) wurde eine Perineuralscheideninfiltration nachgewiesen, während bei 49 Patienten (76,6 %) die Perineuralscheideninfiltration entfiel (Tab. 21, Abb. 18).

Tabelle 21: *Übersicht über die Verteilung der Perineuralscheideninfiltration innerhalb des Patientenkollektivs (n = 64). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Perineuralscheideninfiltration	Absolute Häufigkeit (n=64)	Relative Häufigkeit (%)
Pn0	49	76,6
Pn1	15	23,4

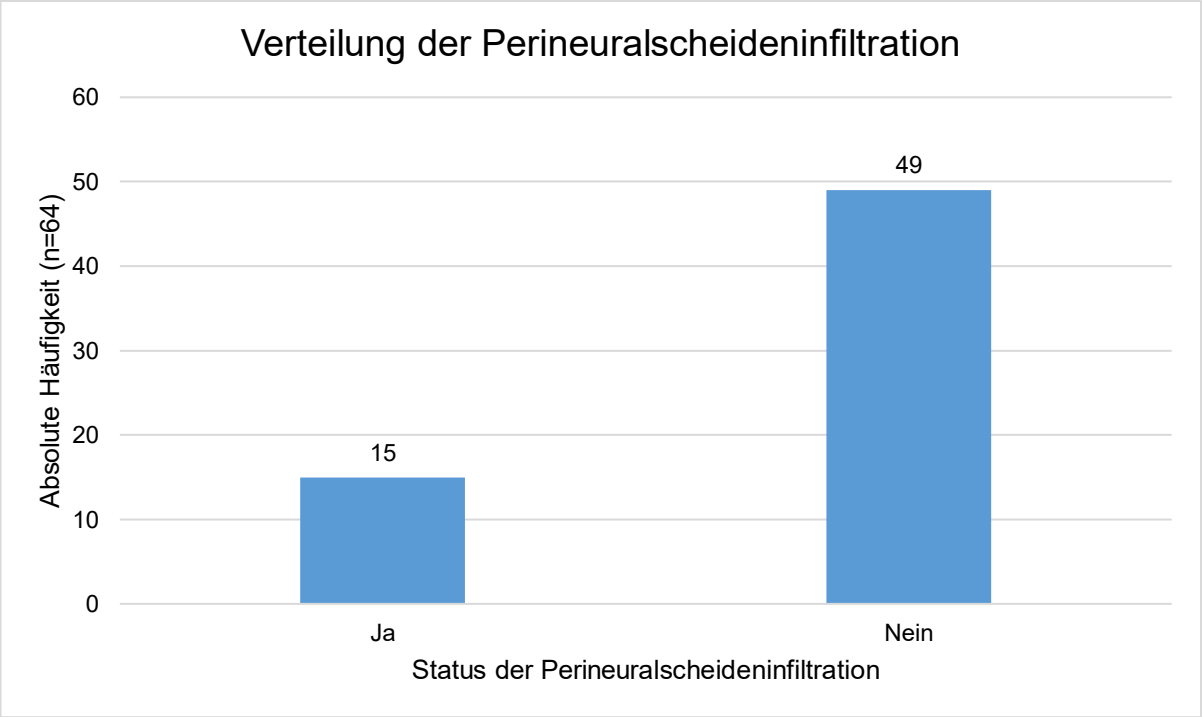

Abbildung 18: *Verteilung der Perineuralscheideninfiltration innerhalb des Patientenkollektivs (n = 64). Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (n) dargestellt. Auf der x-Achse ist der Status der Perineuralscheideninfiltration (Pn0/Pn1) dargestellt.*

4.1.3. Art der Neck Dissektion und Lymphknotenmetastasen

Neck Dissektionen:

Insgesamt 110 SOND wurden durchgeführt. Bei 10 Patienten (14,3 %) erfolgte eine SOND ausschließlich auf der rechten Seite. Bei 20 Patienten (28,6 %) wurde eine SOND der linken Seite durchgeführt. Und bei 40 Patienten (57,1 %) wurde auf beiden Seiten eine SOND durchgeführt. 2 Patienten erhielten keine SOND (Tab. 22, Abb. 19).

Tabelle 22: *Übersicht der Anzahl der Patienten mit einer SOND in Abhängigkeit der Lokalisation innerhalb des Patientenkollektivs (n = 70). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Lokalisation	Absolute Häufigkeit (n=70)	Relative Häufigkeit (%)
Rechts	10	14,3
Links	20	28,6
Bilateral	40	57,1

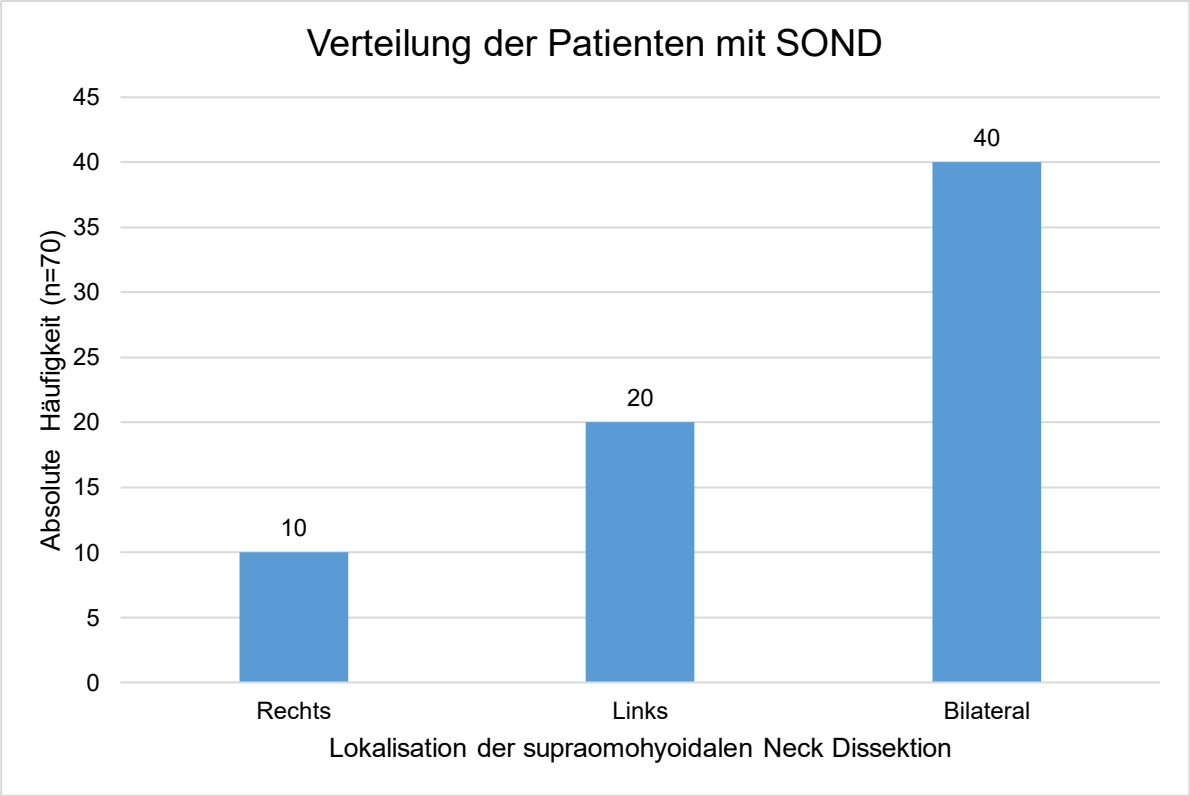

Abbildung 19: *Verteilung der Patienten mit SOND in Abhängigkeit der Lokalisation innerhalb des Patientenkollektivs (n = 70). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), bei denen eine SOND durchgeführt wurde, während auf der x-Achse die Lokalisation dargestellt ist.*

Bei 2 Patienten (2,8 %) erfolgte eine SOND auf der ipsilateralen Seite des Tumors, während bei 28 Patienten (38,9 %) die SOND auf der kontralateralen Seite des Tumors erfolgte. Bei 40 Patienten (55,6 %) wurde eine bilaterale SOND durchgeführt (Tab. 23).

Tabelle 23: *Übersicht der Patientenanzahl mit einer SOND in Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors innerhalb des Patientenkollektivs (n = 70). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Lokalisation	Absolute Häufigkeit (n=70)	Relative Häufigkeit (%)
Ipsilateral	2	2,8
Kontralateral	28	38,9
Bilateral	40	55,6

Bei 51 Patienten (70,8 %) wurde eine Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV und V durchgeführt. Davon erfolgte bei 16 Patienten (31,4 %) die Erweiterung ausschließlich auf der

rechten Seite und bei 25 Patienten (49 %) ausschließlich auf der linken Seite. In 10 Fällen (19,6 %) kam es zu einer bilateralen Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V. Bei 21 Patienten (29,2 %) entfiel die Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV und V, da initial eine MRND durchgeführt wurde (Tab. 24, Abb. 20).

Tabelle 24: *Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der Patienten (n = 51), bei denen eine Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V durchgeführt wurde in Abhängigkeit der Lokalisation.*

Lokalisation	Absolute Häufigkeit (n=51)	Relative Häufigkeit (%)
Rechts	16	31,4
Links	25	49
Bilateral	10	19,6

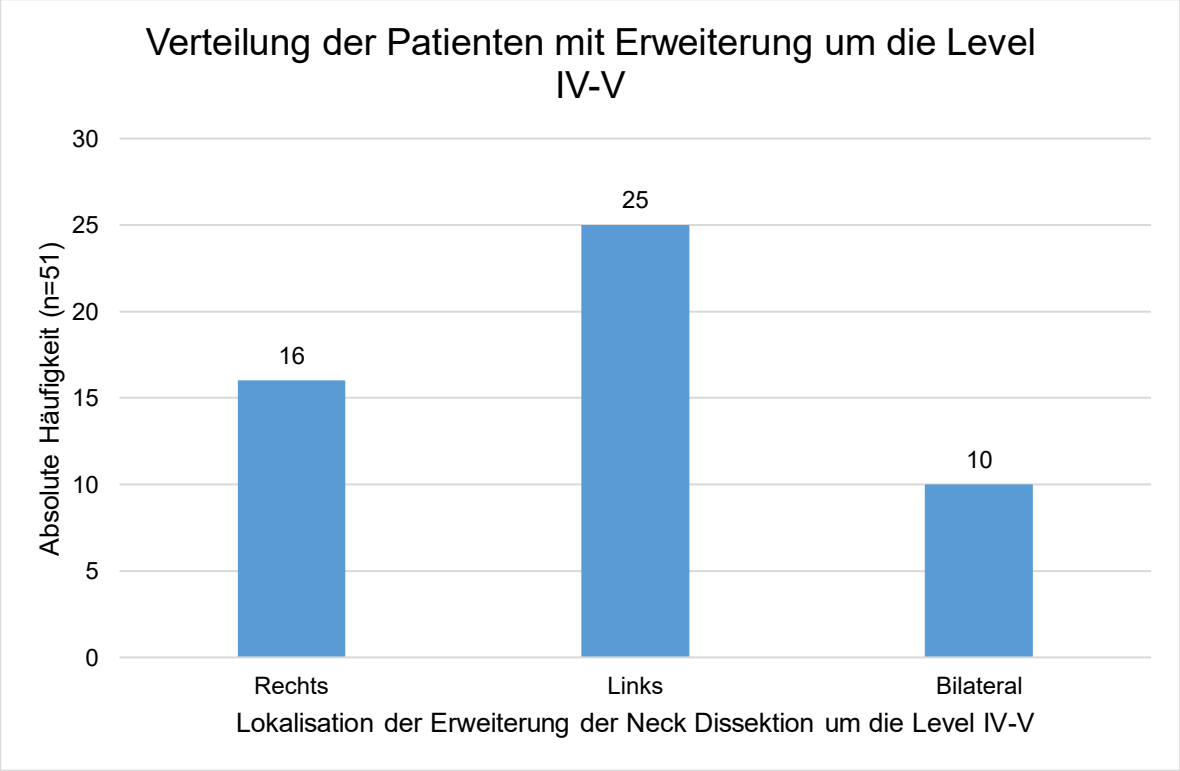

Abbildung 20: *Verteilung der Patienten mit Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V in Abhängigkeit der Lokalisation innerhalb des Patientenkollektivs (n = 51). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während auf der x-Achse die Lokalisation dargestellt ist.*

Bei 28 Patienten (54,9 %) wurde eine Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V auf der ipsilateralen Seite des Tumors durchgeführt, während bei 13 Patienten (25,5 %) die

Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V auf der kontralateralen Seite des Tumors erfolgte (Tab. 25).

Tabelle 25: *Übersicht der Anzahl der Patienten mit einer Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V in Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors innerhalb des Patientenkollektivs (n = 51). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Lokalisation	Absolute Häufigkeit (n=51)	Relative Häufigkeit (%)
Ipsilateral	28	54,9
Kontralateral	13	25,5
Bilateral	10	19,6

Bei 42 Patienten (58,3 %) des Gesamtkollektivs wurde keine MRND durchgeführt. Von 3 Patienten (4,2 %), die eine MRND erhielten, konnten die einzelnen Level der Lymphknoten wegen fehlender Kennzeichnung nicht nachvollzogen werden. Diese Patienten wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt.
16 Patienten (59,3 %) erhielten eine MRND der rechten Seite und 9 Patienten (33,3 %) eine MRND der linken Seite. Eine bilaterale MRND wurde bei 2 Patienten (7,4 %) durchgeführt. Insgesamt wurden somit 29 MRND durchgeführt (Tab. 26, Abb. 21).

Tabelle 26: *Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der Patienten (n = 27), bei denen eine MRND in Abhängigkeit der Lokalisation durchgeführt wurde.*

Lokalisation	Absolute Häufigkeit (n=27)	Relative Häufigkeit (%)
Rechts	16	59,3
Links	9	33,3
Bilateral	2	7,4

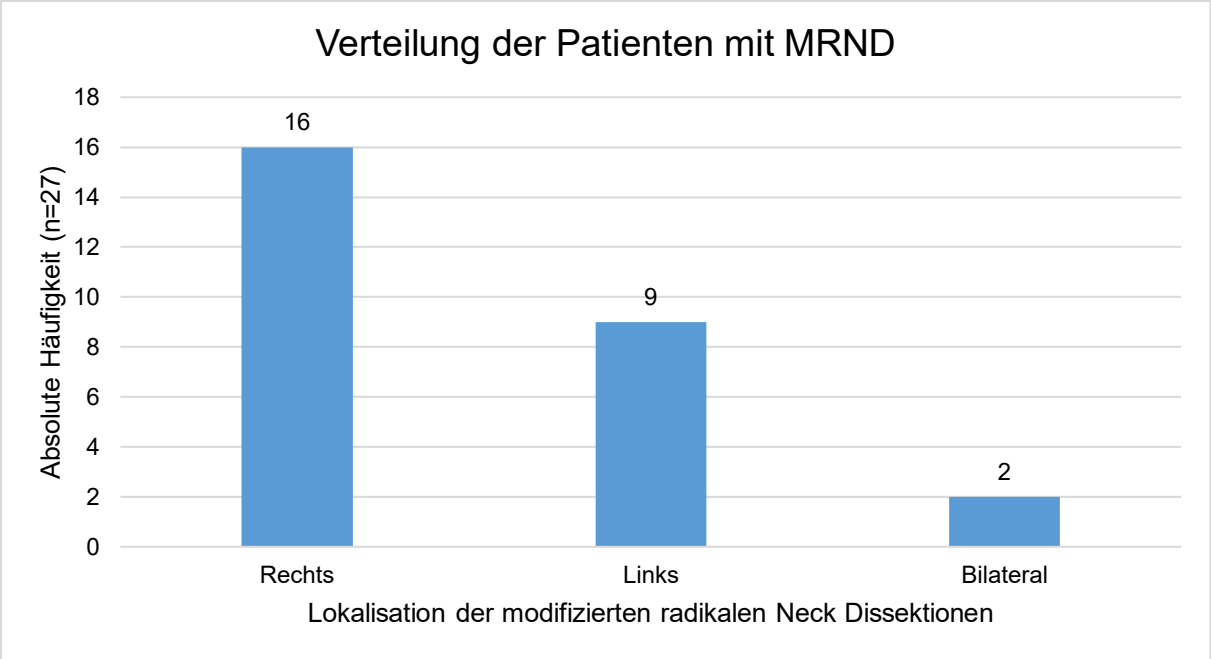

Abbildung 21: *Verteilung der Patienten mit MRND in Abhängigkeit der Lokalisation innerhalb des Patientenkollektivs (n = 27). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), bei denen eine MRND durchgeführt wurde, während auf der x-Achse die Lokalisation dargestellt ist.*

Bei 25 Patienten (92,6 %) erfolgte eine MRND auf der ipsilateralen Seite des Tumors, während bei 2 Patienten (7,4 %) eine bilaterale MRND durchgeführt wurde. Auf der kontralateralen Seite des Tumors wurde keine MRND durchgeführt (Tab. 27).

Tabelle 27: *Übersicht der Anzahl der Patienten mit MRND in Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors innerhalb des Patientenkollektivs (n = 27). Darstellung der absoluten (n) und relativen Häufigkeit (%).*

Lokalisation	Absolute Häufigkeit (n=27)	Relative Häufigkeit (%)
Ipsilateral	25	92,6
Kontralateral	0	0
Bilateral	2	7,4

3 Patienten (4,2 %) erhielten eine Ausräumung der Level I-V der rechten und 4 Patienten (5,6 %) der linken Seite. Bei 23 Patienten (31,9 %) wurden die Level I-V der rechten, sowie Level I-III der linken Seite ausgeräumt. Bei 24 Patienten (33,3 %) erfolgte eine Ausräumung der Level I-V der linken und Level I-III der rechten Seite. Bei 18 Patienten (25 %) wurden die Level I-V bilateral entfernt (Tab. 28).

Tabelle 28: *Übersicht über die absolute (n) und relative Häufigkeit (%) der gesamten ausgeräumten Lymphknotenlevel innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72).*

Resezierte Level	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
Level I-V rechts	3	4,2
Level I-V links	4	5,6
Level I-V rechts, Level I-III links	23	31,9
Level I-V links, Level I-III rechts	24	33,3
Level I-V bilateral	18	25

Metastasen:

Insgesamt 68 Patienten wurden auf Metastasen im Level I-III der rechten Seite untersucht. 39 Patienten (57,4 %) wiesen hierbei Metastasen auf, während bei 29 Patienten (42,6 %) keine Metastasen im Level I-III der rechten Seite vorlagen (Tab. 29, Abb. 22).

Tabelle 29: *Übersicht über die absolute (n) und relative Häufigkeit (%) der Patienten mit Metastasen im Level I-III der rechten Seite innerhalb des Patientenkollektivs (n = 68).*

Metastasen im Level I-III rechts	Absolute Häufigkeit (n=68)	Relative Häufigkeit (%)
Ja	39	57,4
Nein	29	42,6

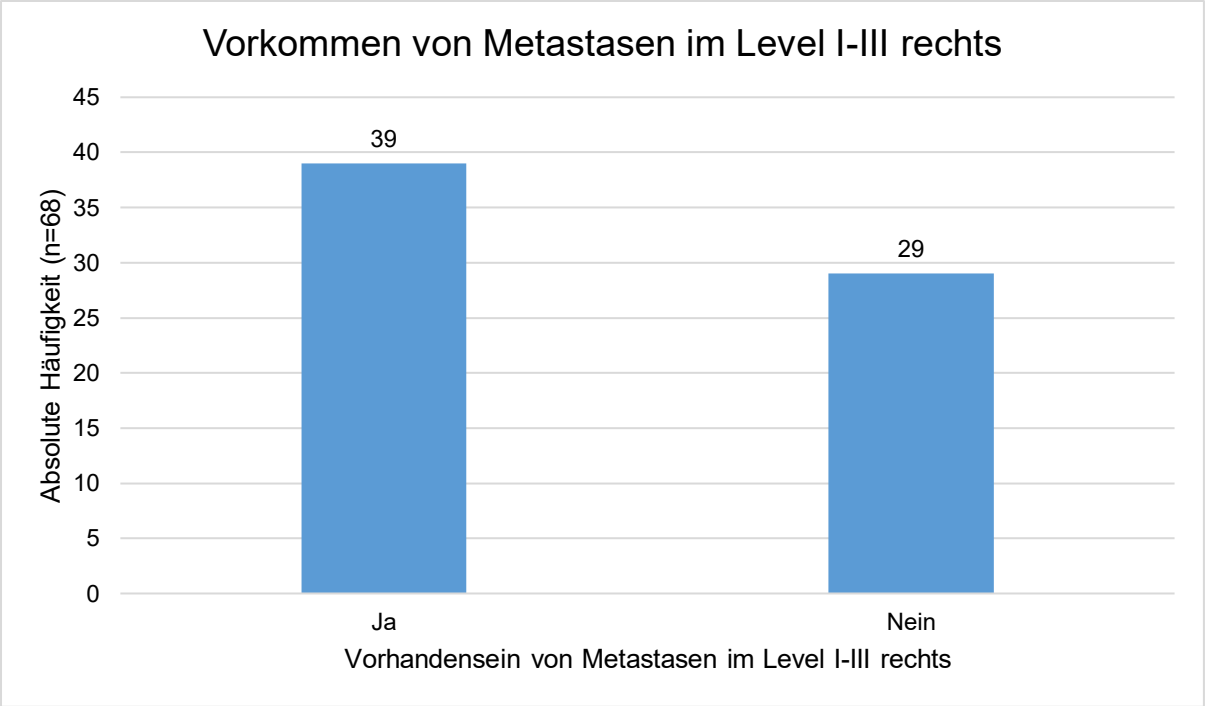

Abbildung 22: *Verteilung der Patienten nach Vorhandensein und Nichtvorhandensein von Metastasen im Level I-III der rechten Seite innerhalb des Patientenkollektivs (n = 68). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n). Die x-Achse stellt das Vorkommen oder Fehlen von Metastasen dar.*

Insgesamt 71 Patienten wurden auf Metastasen im Level I-III der linken Seite untersucht. 39 Patienten (54,9 %) wiesen Metastasen im Level I-III der linken Seite auf, während bei 32 Patienten (45,1 %) keine Metastasen im Level I-III der linken Seite vorlagen (Tab. 30, Abb.23).

Tabelle 30: *Übersicht über die absolute (n) und relative Häufigkeit (%) der Patienten mit Metastasen im Level I-III der linken Seite innerhalb des Patientenkollektivs (n = 71).*

Metastasen im Level I-III links	**Absolute Häufigkeit (n=71)**	**Relative Häufigkeit (%)**
Ja	39	54,9
Nein	32	45,1

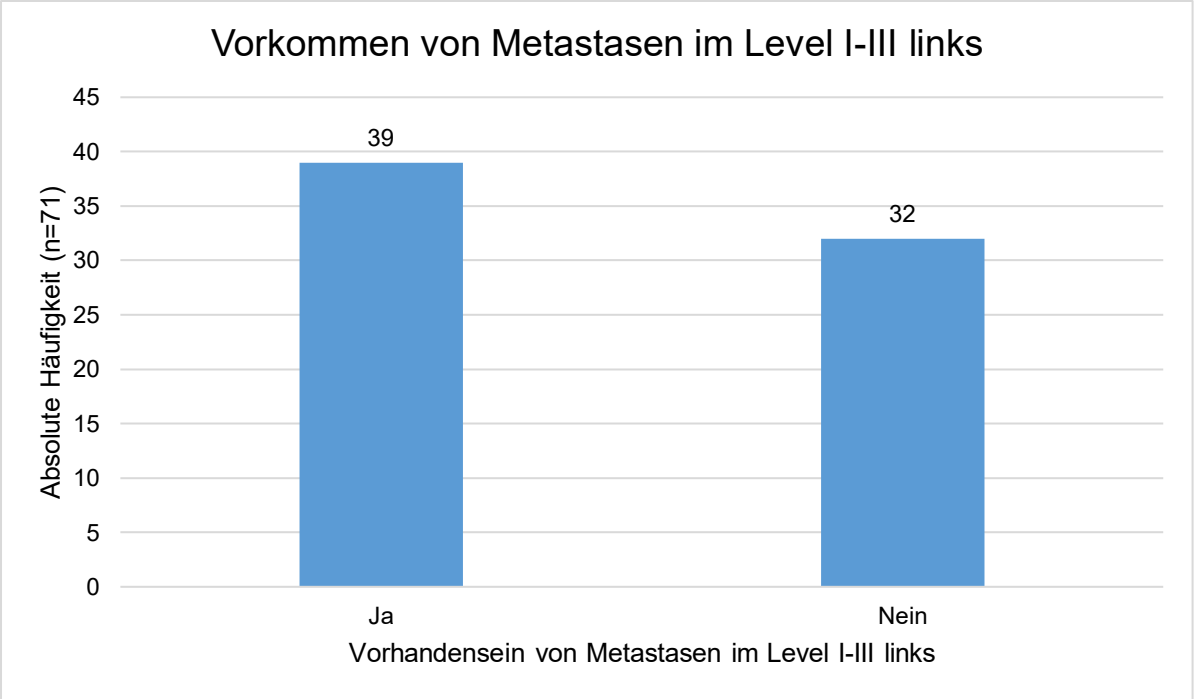

Abbildung 23: *Verteilung der Patienten nach Vorhandensein und Nichtvorhandensein von Metastasen im Level I-III der rechten Seite innerhalb des Patientenkollektivs (n = 71). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n). Die x-Achse stellt das Vorkommen oder Fehlen von Metastasen dar.*

Von den 72 untersuchten Patienten wiesen insgesamt 61 Patienten (84,7 %) Metastasen im Level I-III auf. Bei 11 Patienten (15,3 %) lagen keine Metastasen im Level I-III vor (Tab. 31, Abb. 24).

Tabelle 31: *Übersicht über die absolute (n) und relative Häufigkeit (%) der Patienten mit Metastasen im Level I-III innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72).*

Metastasen im Level I-III	Absolute Häufigkeit (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
Ja	61	84,7
Nein	11	15,3

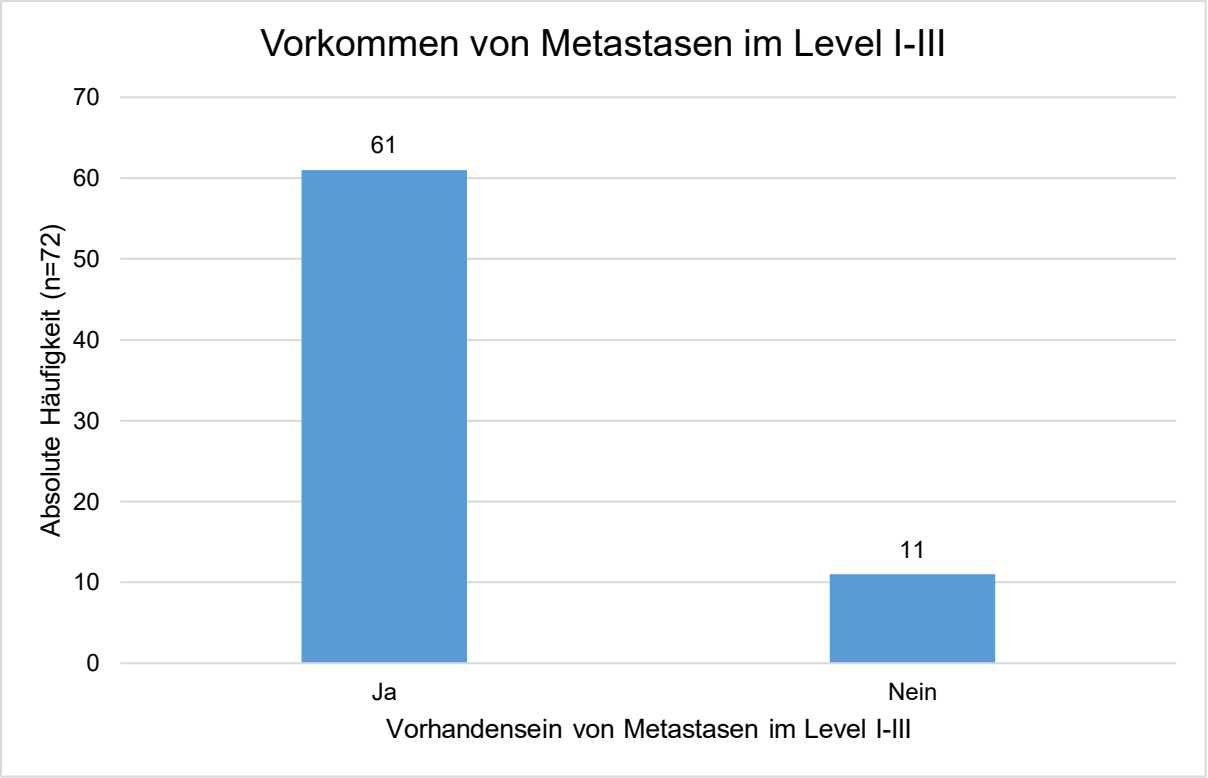

Abbildung 24: *Verteilung der Patienten nach Vorhandensein und Nichtvorhandensein von Metastasen im Level I-III innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n). Die x-Achse stellt das Vorkommen oder Fehlen von Metastasen dar.*

Insgesamt 44 Patienten wurden auf Metastasen im Level IV-V der rechten Seite untersucht. 5 Patienten (11,4 %) wiesen Metastasen im Level IV-V der rechten Seite auf, während bei 39 Patienten (88,6 %) keine Metastasen im Level IV-V der rechten Seite vorlagen (Tab. 32, Abb. 25).

Tabelle 32: *Übersicht über die absolute (n) und relative Häufigkeit (%) der Patienten mit Metastasen im Level IV-V der rechten Seite innerhalb des Patientenkollektivs (n = 44).*

Metastasen im Level IV-V rechts	**Absolute Häufigkeit (n=44)**	**Relative Häufigkeit (%)**
Ja	5	11,4
Nein	39	88,6

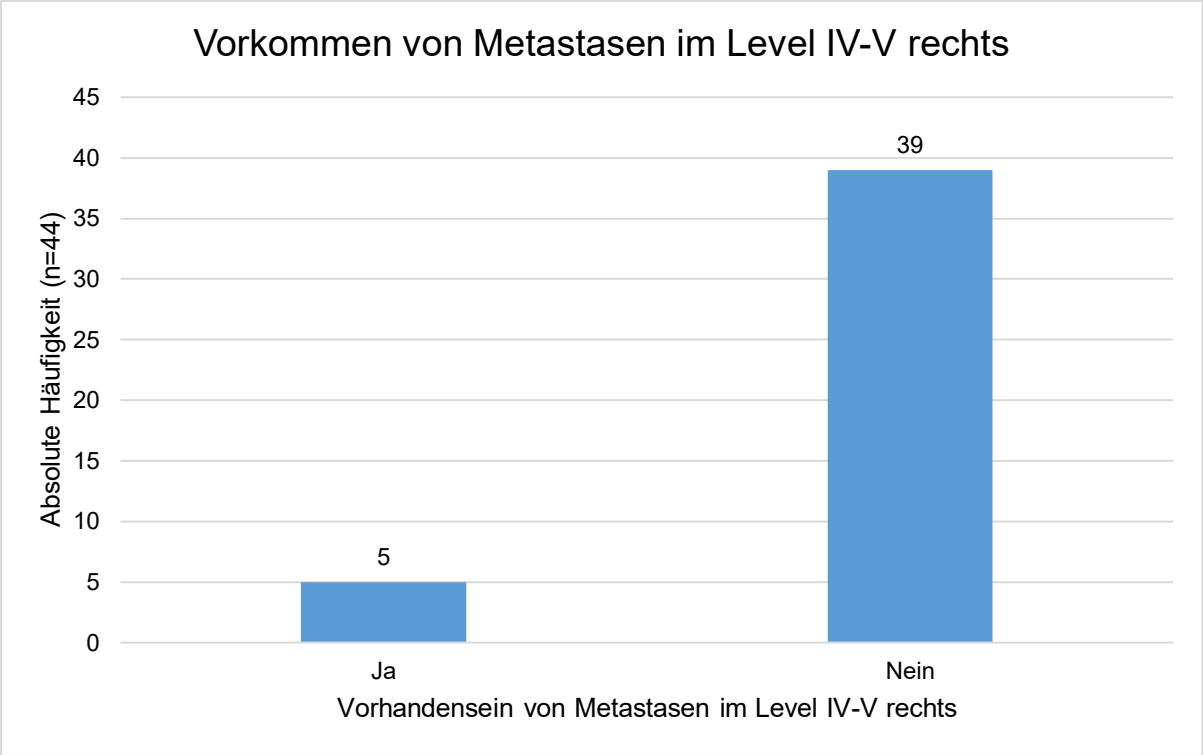

Abbildung 25: *Verteilung der Patienten nach Vorhandensein und Nichtvorhandensein von Metastasen im Level IV-V der rechten Seite innerhalb des Patientenkollektivs (n = 44). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n). Die x-Achse stellt das Vorkommen oder Fehlen von Metastasen dar.*

Insgesamt 46 Patienten wurden auf Metastasen im Level IV-V der linken Seite untersucht. 3 Patienten (6,5 %) wiesen Metastasen im Level IV-V der linken Seite auf, während bei 43 Patienten (39,5 %) keine Metastasen im Level IV-V der linken Seite vorlagen (Tab. 33, Abb. 26).

Tabelle 33: *Übersicht über die absolute (n) und relative Häufigkeit (%) der Patienten mit Metastasen im Level IV-V der linken Seite innerhalb des Patientenkollektivs (n = 46).*

Metastasen im Level IV-V links	**Absolute Anzahl (n=46)**	**Relative Häufigkeit (%)**
Ja	3	6,5
Nein	43	93,5

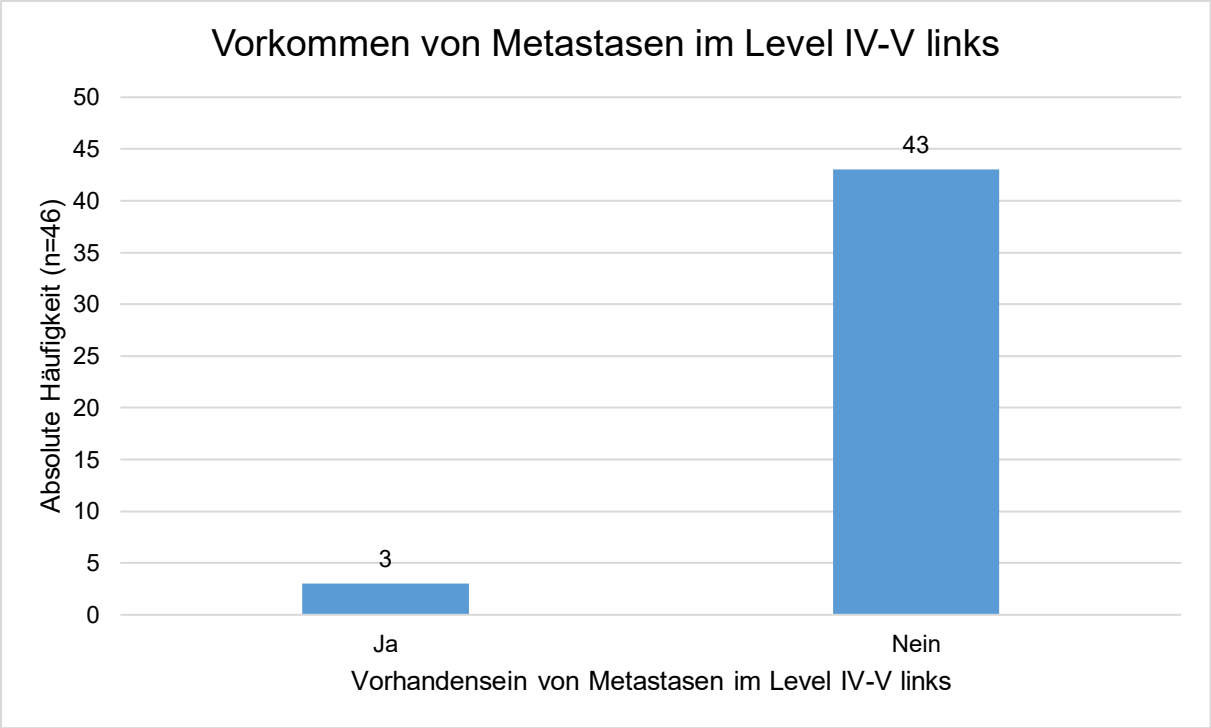

Abbildung 26: *Verteilung der Patienten nach Vorhandensein und Nichtvorhandensein von Metastasen im Level IV-V der linken Seite innerhalb des Patientenkollektivs (n = 46). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n). Die x-Achse stellt das Vorkommen oder Fehlen von Metastasen dar.*

Insgesamt 72 Patienten wurden auf Metastasen im Level IV-V untersucht. 7 Patienten (9,7 %) wiesen Metastasen im Level IV-V auf, während bei 65 Patienten (90,3 %) keine Metastasen im Level IV-V vorlagen (Tab. 34, Abb. 27).

Tabelle 34: *Übersicht über die absolute (n) und relative Häufigkeit (%) der Patienten mit Metastasen im Level IV-V innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72).*

Metastasen im Level IV-V	Absolute Anzahl (n=72)	Relative Häufigkeit (%)
Ja	7	9,7
Nein	65	90,3

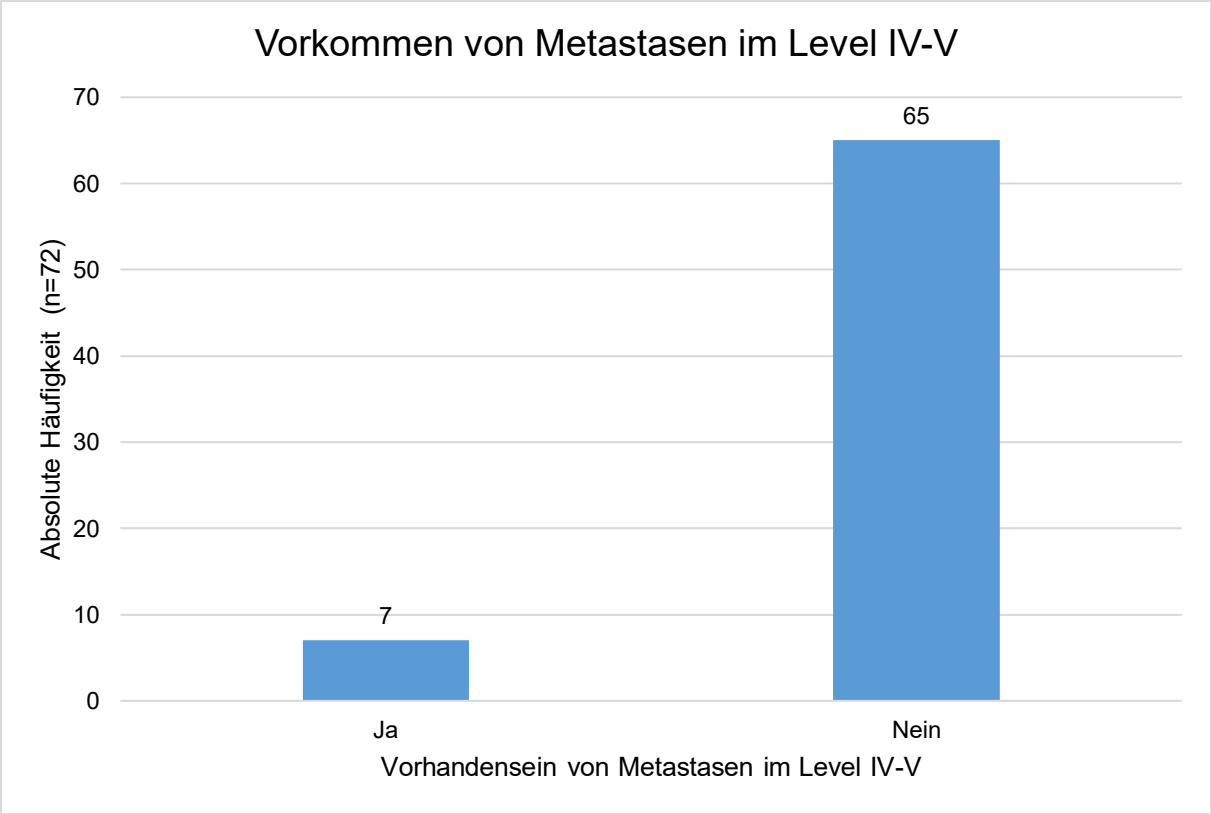

Abbildung 27: *Verteilung der Patienten nach Vorhandensein und Nichtvorhandensein von Metastasen im Level IV-V innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n). Die x-Achse stellt das Vorkommen oder Fehlen von Metastasen dar.*

Von den insgesamt 72 untersuchten Patienten wiesen 61 Patienten Metastasen im Level I-III auf. Bei 6 dieser Patienten (9,8 %) wurden ebenfalls Metastasen im Level IV-V beobachtet. Bei 55 Patienten (90,2 %) konnten keine Metastasen im Level IV-V trotz (pN+)-Situation der Level I-III nachgewiesen werden. Verglichen mit Tabelle 34 ließ sich hier feststellen, dass nur bei 6 Patienten Metastasen im Level IV-V vorlagen. Ein Patient wies eine Skip-Metastase im Level IV-V bei pN0-Status im Level I-III auf (Tab. 35, Abb. 28).

Tabelle 35: *Übersicht über die absolute (n) und relative Häufigkeit (%) der Patienten mit Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation im Level I-III innerhalb des Patientenkollektivs (n = 61).*

Metastasen im Level IV-V	Absolute Anzahl (n=61)	Relative Häufigkeit (%)
Ja	6	9,8
Nein	55	90,2

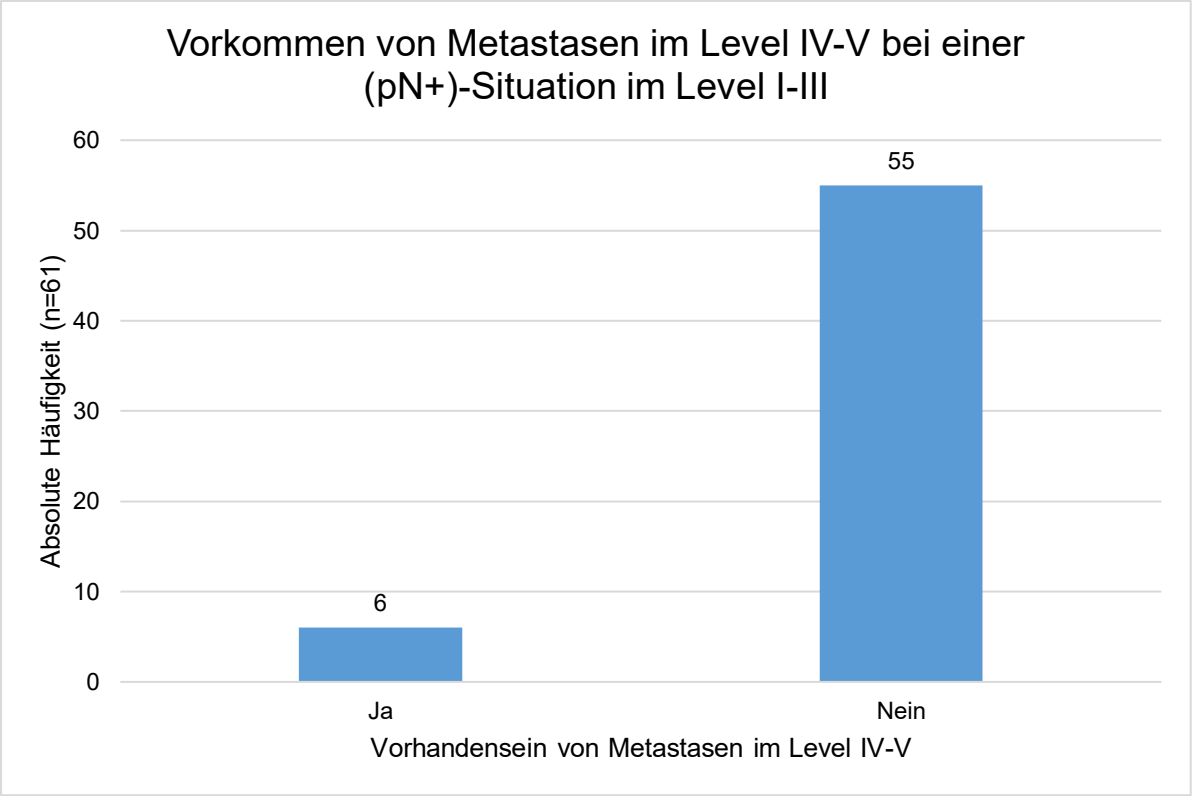

Abbildung 28: *Verteilung der Patienten nach Vorhandensein und Nichtvorhandensein von Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation im Level I-III innerhalb des Patientenkollektivs (n = 61). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n). Die x-Achse stellt das Vorkommen oder Fehlen von Metastasen dar.*

4.2. Interferenzstatistik

4.2.1. Statistische Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V

Gemäß der ersten Alternativhypothese (H_1) wurde geprüft, ob die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation im Level I-III bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom mehr als 5 % betrug.

Deskriptiv ließ sich eine Wahrscheinlichkeit von 9,8 % feststellen, wodurch die Richtung der Alternativhypothese bereits bestätigt wurde. Bei 6 Patienten konnten Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation im Level I-III nachgewiesen werden. Die erwartete Anzahl lag bei 3,1, was einem positiven Residuum von 2,9 entsprach. Bei 55 Patienten konnten keine Metastasen im Level IV-V trotz Metastasenvorkommen im Level I-III nachgewiesen werden. Die erwartete Anzahl hierbei betrug 57,9, was einem negativen Residuum von -2,9 entsprach (Tab. 36). Gemäß des Pearson Chi-Quadrat-Tests lag die asymptotische Signifikanz bei p = 0,042 und war damit statistisch relevant. Mit einer Effektgröße von φ = 0,384 bestand ein mittel großer Effekt (Tab. 37).

Tabelle 36: *Beobachtete Anzahl und erwartete Anzahl des Vorkommens oder Fehlens von Metastasen im Level IV-V bei positivem Lymphknotenstatus im Level I-III. Die erwartete Anzahl bezieht sich auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V zu mehr als 5%.*

Metastasen im Level IV-V	Beobachtetes N	Erwartete Anzahl	Residuum
Ja	**6**	3,1	2,9
Nein	**55**	57,9	-2,9
Gesamt	61		

Tabelle 37: *Einseitige Pearson-Chi-Quadrat Testung zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V bei positivem Lymphknotenstatus im Level I-III.*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (einseitig)	Phi
Pearson-Chi-Quadrat	3,003	1	**0,042**	0,384

Zum Vergleich wurde ebenfalls das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V des gesamten Patientenkollektivs unabhängig vom pN-Status im Level I-III untersucht. Deskriptiv konnte eine Wahrscheinlichkeit von 9,7 % festgestellt werden. Die beobachtete Anzahl von Patienten mit Metastasen im Level IV-V betrug 7. Die erwartete Anzahl lag bei 3,6, was einem positiven Residuum von 3,4 entsprach. 65 Patienten wiesen keine Metastasen im Level IV-V auf, wobei von einer Anzahl von 68,4 ausgegangen wurde, was einem negativen Residuum von -3,4 entsprach (Tab. 38). Die asymptotische Signifikanz nach dem Pearson-Chi-Quadrat-Test mit einseitiger Testung lag bei $p = 0{,}033$. Auch hier konnte eine statistische Signifikanz festgestellt werden. Mit einem Phi-Wert von $\varphi = 0{,}389$ bestand eine mittlere Effektstärke (Tab. 39).

Tabelle 38: *Beobachtete Anzahl, erwartete Anzahl und Residuum des Vorkommens oder Fehlens von Metastasen im Level IV-V unabhängig vom pN-Status im Level I-III innerhalb des Gesamtkollektivs. Die erwartete Anzahl bezieht sich auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V zu mehr als 5%.*

Metastasen im Level IV-V	Beobachtetes N	Erwartete Anzahl	Residuum
Ja	**7**	3,6	3,4
Nein	**65**	68,4	-3,4
Gesamt	72		

Tabelle 39: *Einseitige Pearson-Chi-Quadrat-Testung zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V. Darstellung des Chi-Quadrat Wertes, Freiheitsgrad (df) und asymptotischer Signifikanz.*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (einseitig)	Phi
Pearson-Chi-Quadrat	3,380	1	**0,033**	0,389

4.2.2. Einfluss extrakapsulären Wachstums auf Metastasen im Level IV-V

Die erwartete Anzahl von Metastasen im Level IV-V bei vorliegendem extrakapsulären Wachstum der Metastasen im Level I-III lag bei 1,9. Die tatsächliche Anzahl lag bei 4, was einem positiv korrigierten Residuum von 1,9 entsprach. Die erwartete Anzahl von Metastasen im Level IV-V bei fehlendem extrakapsulären Wachstum der Metastasen im Level I-III war 4,1. Die tatsächliche Anzahl lag bei 2, was einem negativ korrigierten Residuum von -1,9 entsprach.

Die erwartete Anzahl von Patienten mit negativem Lymphknotennachweis im Level IV-V bei nichtzutreffendem extrakapsulären Wachstum der Metastasen im Level I-III lag bei 35,9. Die tatsächliche Anzahl betrug 38 Patienten, was einem positiv korrigierten Residuum von 1,9 entsprach. Die zu erwartende Anzahl von Patienten mit extrakapsulärem Wachstum der Metastasen im Level I-III war 17,1. Die tatsächliche Anzahl der Patienten betrug 15. Das korrigierte Residuum war negativ und lag bei -1,9 (Tab. 40, Abb. 29).
Somit war die tatsächliche Anzahl der Patienten mit Metastasen im Level IV-V bei nachgewiesenem extrakapsulären Wachstum der Metastasen im Level I-III höher als erwartet. Auch die Anzahl der Patienten ohne Metastasen im Level IV-V bei nichtvorhandenem extrakapsulärem Wachstum war höher als erwartet.

Tabelle 40: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Vorhandenseins von extrakapsulärem Wachstum im Level I-III. Darstellung der beobachteten Anzahl, erwarteten Anzahl und dem korrigierten Residuum.*

		Vorkommen von Metastasen im Level IV-V		
		Ja	Nein	Gesamt
Extrakapsuläres Wachstum im Level I-III	Anzahl	**4**	**15**	19
	Erwartete Anzahl	1,9	17,1	19
	Korrigiertes Residuum	1,9	-1,9	
Fehlendes extrakapsuläres Wachstum im Level I-III	Anzahl	**2**	**38**	40
	Erwartete Anzahl	4,1	35,9	40
	Korrigiertes Residuum	-1,9	1,9	
Gesamt	Anzahl	6	53	59
	Erwartete Anzahl	6	53	59

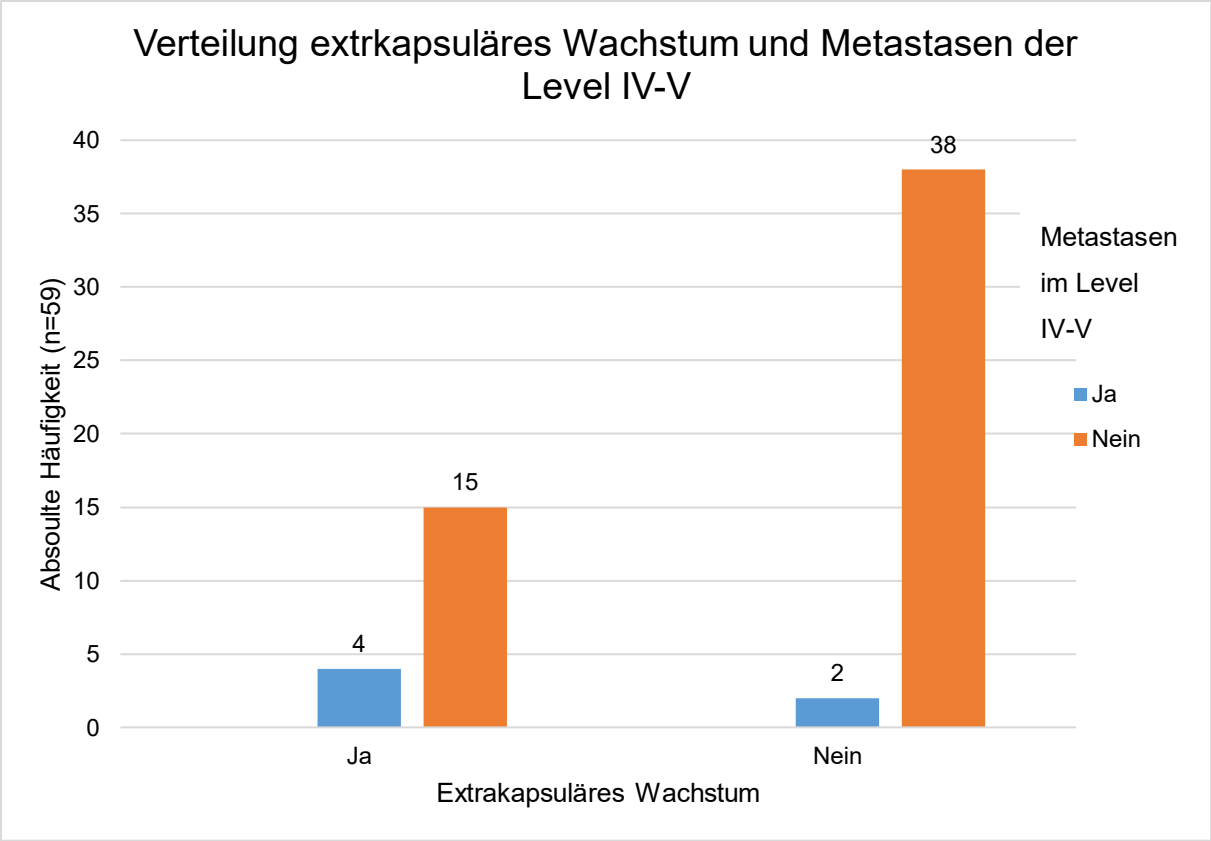

Abbildung 29: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit von extrakapsulärem Wachstum im Level I-III innerhalb des Kollektivs (n=59). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während auf der x-Achse das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V gezeigt wird, gruppiert in vorhandenem extrakapsulärem Wachstum und fehlendem extrakapsulärem Wachstum.*

Die erwartete Häufigkeit von Metastasen im Level IV-V bei Patienten mit oder ohne extrakapsulärem Wachstum im Level I-III war kleiner 5. Somit konnte der Pearson-Chi-Quadrat-Test in diesem Fall verzerrt sein, da vorausgesetzt wurde, dass nicht mehr als 25 % eine erwartete Häufigkeit von kleiner 5 hatten. Demnach wurde ebenfalls der exakte Test nach Fisher angewandt. Die Signifikanz entsprach χ^2 (1) = 3,63, p_{exakt} = 0,078, φ = 0,248 (Tab. 41). Der *p*-Wert betrug hierbei *p* = 0,078 und war somit statistisch nicht signifikant, zeigte jedoch eine Tendenz. Bei einem Phi-Wert von φ = 0,248 lag eine kleine Effektstärke vor.
Zusammenfassend schien das Vorkommen von Metastasen im Level IV und V mit dem Vorliegen von extrakapsulärem Wachstum im Level I-III zusammenzuhängen. Umgekehrt war es unwahrscheinlicher bei fehlendem extrakapsulärem Wachstum im Level I-III Metastasen im Level IV-V zu haben. Ein größeres Patientenkollektiv könnte eine statistisch relevante Signifikanz belegen.

Tabelle 41: *Zweiseitige Pearson-Chi-Quadrat Testung und exakter Test nach Fisher zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit von extrakapsulärem Wachstum im Level I-III. Darstellung des Chi-Quadrat Wertes, Freiheitsgrad (df), asymptotischer Signifikanz, exakte Signifikanz und die Effektstärken Phi und Cramer's V.*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig) nach Fisher	Phi	Cramer's V
Pearson-Chi-Quadrat	3,63	1	0,057	**0,078**	0,248	0,248

4.2.3. Einfluss der Anzahl der Metastasen im Level I-III

28 Patienten hatten nur eine Metastase im Level I-III. Davon konnte bei keinem Patienten eine Metastase im Level IV-V nachgewiesen werden. Die erwartete Anzahl für Metastasen im Level IV-V lag in dieser Gruppe bei 2,8. Das korrigierte Residuum war negativ und betrug -2,4. 28 Patienten hatten keine Metastasen im Level IV-V. Die erwartete Anzahl lag hierbei bei 25,2, was einem positiven Residuum von 2,4 entsprach. 33 Patienten wiesen mehr als eine Metastase im Level I-III auf. Davon hatten 6 Patienten ebenfalls Metastasen im Level IV-V. Die erwartete Anzahl hierbei lag bei 3,2. Das Residuum war positiv und betrug 2,4. Bei 27 Patienten konnten keine weiteren Metastasen im Level IV-V nachgewiesen werden. Die erwartete Anzahl lag bei 29,8, was einem negativ korrigierten Residuum von -2,4 entsprach (Tab. 42, Abb. 30).

Somit war die tatsächliche Anzahl der Patienten mit mehr als einer Metastase im Level I-III und Vorkommen von Metastasen im Level IV-V höher als erwartet. Auch die Anzahl der Patienten mit nur einer Metastase im Level I-III und das Nichtvorhandensein von Metastasen im Level IV-V war höher als erwartet und unterstützte die Alternativhypothese.

Die erwartete Häufigkeit von Metastasen im Level IV-V bei Patienten mit einer Metastase oder mehr als einer Metastase im Level I-III war kleiner 5. Somit konnte der Pearson-Chi-Quadrat-Test in diesem Fall verzerrt sein, deshalb wurde zudem der exakte Test nach Fisher angewandt. Die Signifikanz entsprach χ^2 (1) = 5,65, p_{exakt} = 0,027, φ = -0,304 (Tab. 43).

Der *p*-Wert betrug hierbei *p* = 0,027 und war somit kleiner als 0,05 und damit statistisch signifikant. Bei einem Phi-Wert von φ = -0,304 lag eine mittlere Effektstärke vor.

Zusammenfassend schien das Vorkommen von mehr als einer Metastase im Level I-III einen signifikanten Einfluss auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V zu haben.

Tabelle 42: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Vorkommens von mehr als einer Metastase im Level I-III. Darstellung der beobachteten Anzahl, erwarteten Anzahl und dem korrigieren Residuum.*

		Vorkommen von Metastasen im Level IV-V		
		Ja	Nein	Gesamt
Eine Metastase im Level I-III	Anzahl	**0**	**28**	28
	Erwartete Anzahl	2,8	25,2	28
	Korrigiertes Residuum	-2,4	2,4	
Mehr als eine Metastase im Level I-III	Anzahl	**6**	**27**	33
	Erwartete Anzahl	3,2	29,8	33
	Korrigiertes Residuum	2,4	-2,4	
Gesamt	Anzahl	6	55	61
	Erwartete Anzahl	6	55	61

Tabelle 43: *Zweiseitige Pearson-Chi-Quadrat Testung und exakter Test nach Fisher zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasen im Level I-III. Darstellung des Chi-Quadrat Wertes, Freiheitsgrad (df), asymptotischer Signifikanz, exakte Signifikanz und die Effektstärken Phi und Cramer's V.*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig) nach Fisher	Phi	Cramer's V
Pearson-Chi-Quadrat	5,65	1	0,017	**0,027**	-0,304	0,304

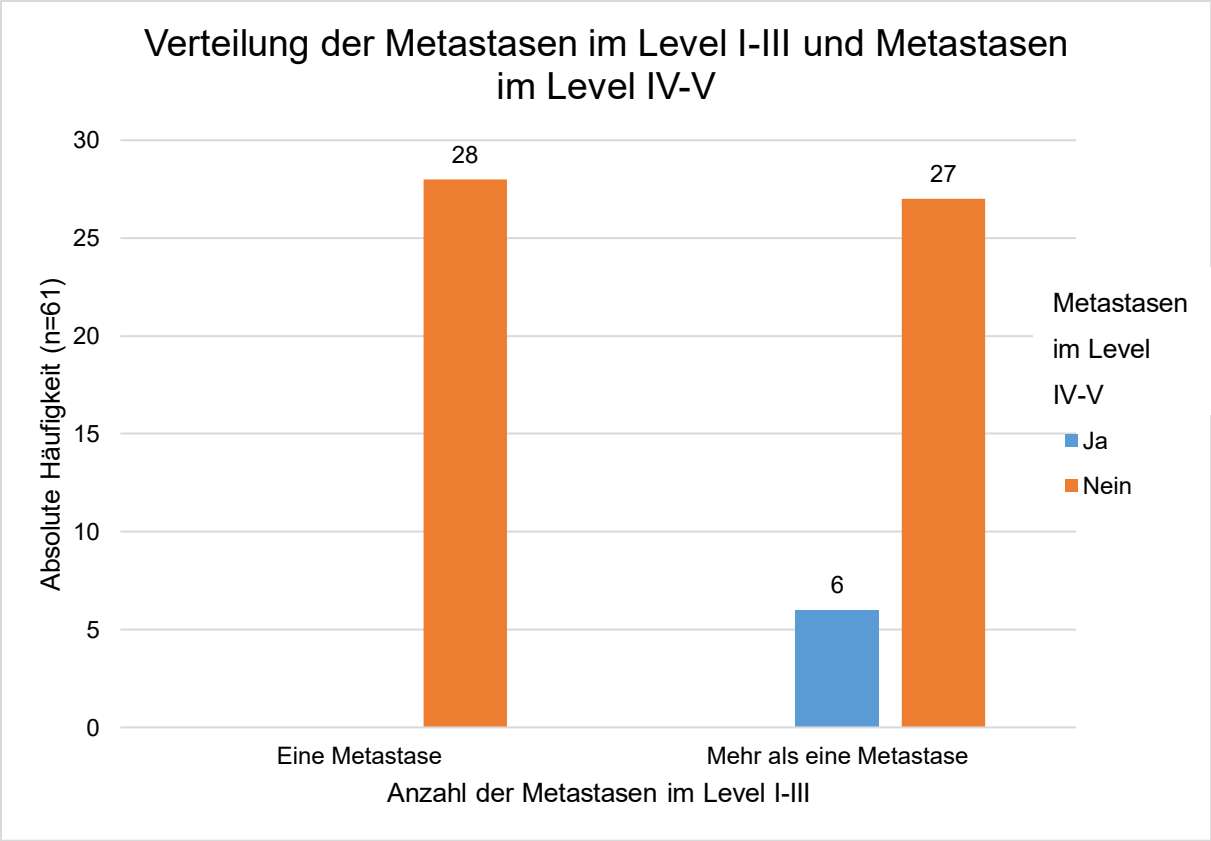

Abbildung 30: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Vorkommens von einer oder mehr als einer Metastase innerhalb des Kollektivs (n = 61). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während auf der x-Achse das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V gezeigt wird, gruppiert in das Vorkommen von einer oder mehr als einer Metastase im Level I-III.*

Zudem wurde der Zusammenhang der exakten Anzahl der Metastasen im Level I-III mit dem Vorkommen von Metastasen im Level IV-V untersucht. Hierbei wurde der *t*-Test unabhängiger Variablen und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Mann-Whitney-U-Test war in diesem Fall besonders geeignet, da er weniger sensibel gegenüber Ausreißern war. Beispielsweise konnten bei einem Patienten trotz 31 Metastasen im Level I-III keine Metastasen im Level IV-V nachgewiesen werden.

Der Mittelwert der Anzahl von Metastasen im Level I-III bei Patienten mit Metastasen im Level IV-V betrug 8,83. Der Mittelwert der Anzahl von Metastasen im Level I-III bei Patienten ohne Nachweis von Metastasen im Level IV-V betrug 2,96. Bereits deskriptiv ließ sich hier ein Unterschied feststellen. Die hohe Standardabweichung von 6,08 und 4,62 wies auf eine große Streuung hin (Tab. 44).

Tabelle 44: *Deskriptive Gruppenstatistik des t-Test unabhängiger Variablen zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der exakten Anzahl der Metastasen im Level I-III. Darstellung der Mittelwerte, Standard-Abweichung und Standardfehler des Mittelwertes.*

		Anzahl der Metastasen im Level I-III			
		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Metastasen im Level IV-V	Ja	6	**8,83**	6,08	2,48
	Nein	55	**2,96**	4,62	0,622

Die Annahme der Varianzgleichheit konnte auf Basis des Levene-Tests beibehalten werden, da der *p*-Wert des Levene-Tests größer als 0,05 war ($p = 0{,}148$) und es somit keine signifikante Unterscheidung der Varianzen gab. Der *t*-Test unabhängiger Stichproben zeigte einen signifikanten Unterschied der Anzahl der Metastasen im Level I-III bei Personen mit und ohne Metastasen im Level IV-V, $t(59) = 2{,}87$, $p = 0{,}006$. Die Effektgröße Cohen's d betrug $d = 1{,}23$, was einem großen Effekt entsprach (Tab. 45).

Tabelle 45: *Signifikanzbestimmung des t-Test unabhängiger Variablen zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der exakten Anzahl der Metastasen im Level I-III. Darstellung der Mittelwerte, Standard-Abweichung und Standardfehler des Mittelwertes.*

		Levene-Test der Varianzgleichheit					
		F	*p*	*T*	*df*	Signifikanz Zweiseitiges *p*	Cohen's *d*
Anzahl der Metastasen im Level I-III	Varianzen sind gleich	2,14	0,148	2,87	59	**0,006**	1,23
	Varianzen sind nicht gleich			2,29	5,65	0,064	

Gemäß des Mann-Whitney-U-Tests lag der mittlere Rang der Anzahl von Metastasen im Level I-III bei Patienten mit Metastasen im Level IV-V bei $MR = 51{,}58$ und war somit deskriptiv bereits

deutlich größer als bei den Patienten, die keine Metastasen im Level IV-V hatten. Hierbei lag der mittlere Rang bei *MR* = 28,75 (Tab. 46).
Gemäß der Signifikanzbestimmung des Mann-Whitney-U Tests bestand ein signifikanter Unterschied der Anzahl der Metastasen im Level I-III bei Patienten mit und ohne Metastasen im Level IV-V, z = -3,16, p_{exakt} = 0,001. Der Korrelationskoeffizient r betrug r = 0,404 und lag im Bereich eines mittleren Effekts (Tab. 47).

Tabelle 46: *Deskriptive Gruppenstatistik des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der exakten Anzahl der Metastasen im Level I-III. Darstellung der Anzahl (n), mittleren Ränge und Rangsummen.*

		Anzahl der Metastasen im Level I-III		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Metastasen im Level IV-V	Ja	6	51,58	309,5
	Nein	55	28,75	1581,5

Tabelle 47: *Signifikanzbestimmung gemäß des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der exakten Anzahl der Metastasen im Level I-III. Darstellung z-Wert, asymptotische und exakte Signifikanz, sowie Korrelationskoeffizient r.*

	Anzahl der Metastasen im Level I-III
Mann-Whitney-U-Test	41,5
z	-3,16
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,002
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	**0,001**
Korrelationskoeffizient *r*	0,404

4.2.4. T-Klassifikation

Insgesamt 72 Patienten wurden auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V und das pathologische T-Stadium untersucht. 14 Patienten (19,4 %) hatten ein pT1-Stadium, wovon kein Patient Metastasen im Level IV-V aufwies. 2 Patienten (2,8 %) mit pT2-Stadium hatten Metastasen im Level IV-V, wohingegen 11 Patienten (15,3 %) mit demselben Stadium keine Metastasen im Level IV-V nachwiesen. Insgesamt 17 Patienten (23,6 %) hatten ein pT3-Stadium, von ihnen hatten 3 Patienten (4,2 %) Metastasen im Level IV-V. 26 Patienten (36,1

%) hatten ein pT4a-Stadium, wovon 2 Patienten (2,8 %) Metastasen im Level IV-V hatten (Tab. 48, Abb. 31).

Tabelle 48: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pT-Stadiums. Darstellung der absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeit.*

		Metastasen im Level IV-V			
		Ja		Nein	
		Absolute Häufigkeit (n=7)	Relative Häufigkeit (%)	Absolute Häufigkeit (n=65)	Relative Häufigkeit (%)
T-Stadium	pT1	0	0	14	19,4
	pT2	2	2,8	11	15,3
	pT3	3	4,2	14	19,4
	pT4a	2	2,8	26	36,1

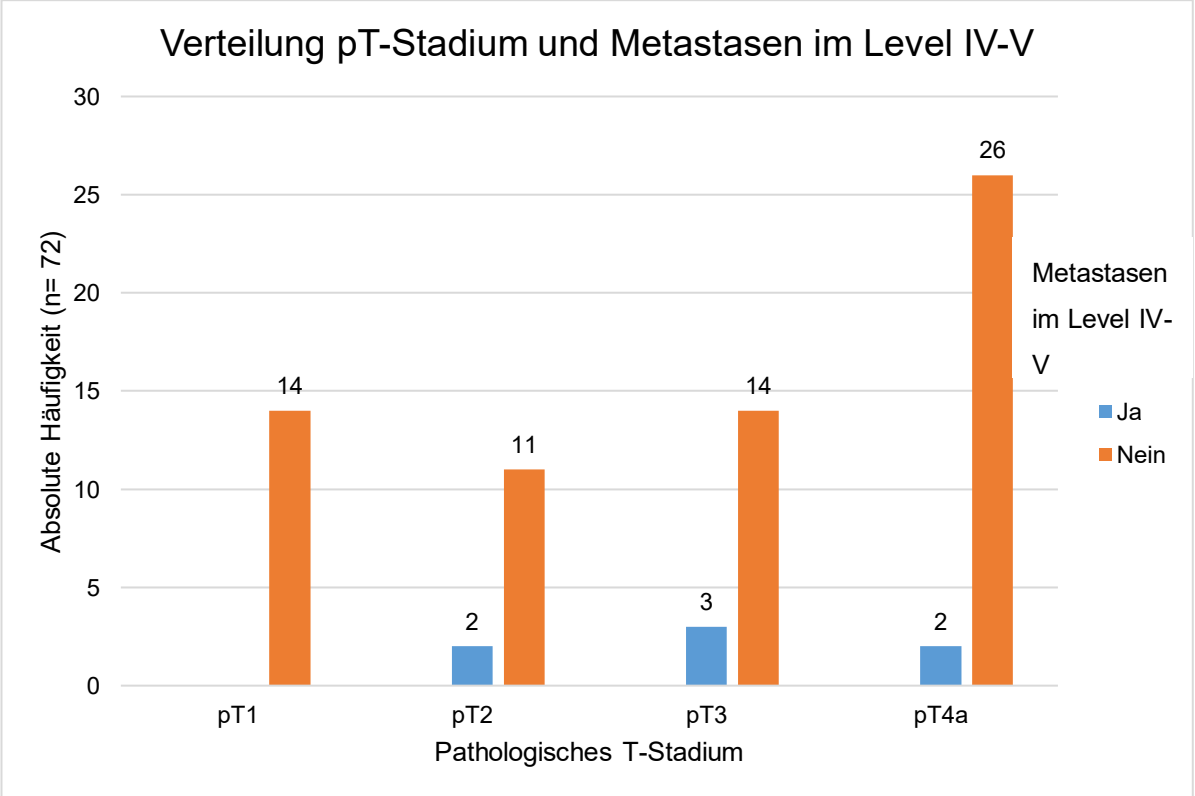

Abbildung 31: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pT-Stadiums innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während die x-Achse die Verteilung des pT-Stadiums gemäß der TNM-Klassifikation gruppiert in das Fehlen oder Vorkommen von Metastasen im Level IV-V beschreibt* [41].

Die niedrigste pT-Kategorie bei Patienten mit Metastasenvorkommen im Level IV-V war pT2. Bei Patienten ohne Metastasennachweis im Level IV-V war die niedrigste pT-Kategorie pT1. Der Median in beiden Gruppen betrug 3, was der T-Kategorie pT3 entsprach. Der Mittelwert bei Patienten mit Metastasen betrug 3, während bei Patienten ohne Metastasenvorkommen im Level IV-V der Mittelwert 2,8 betrug (Tab. 49).

Tabelle 49: *Deskriptive Häufigkeit des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums gemäß der TNM-Klassifikation [41]. Hierbei gilt folgende Zuordnung: pT1 = 1, pT2 = 2, pT3 = 3, pT4 = 4.*

	Metastasen im Level IV-V		**Keine Metastasen im Level IV-V**	
	Statistik	Standard Fehler	Statistik	Standard Fehler
Mittelwert	3	0,309	2,8	0,147
5% getrimmtes Mittel	3		2,83	
Median	3		3	
Standard-Abweichung	0,816		1,19	
Minimum	2		1	
Maximum	4		4	
Spannweite	2		3	
Interquartilbereich	2		2	

Um die Beziehung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V im Hinblick auf das Tumorstadium zu untersuchen, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Der mittlere Rang lag bei Patienten mit Metastasen bei *MR* = 38,14, während der mittlere Rang bei Patienten ohne Metastasen im Level IV-V bei *MR* = 36,32 lag (Tab. 50).

Tabelle 50: *Deskriptive Gruppenstatistik des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums. Darstellung der Anzahl (n), mittlerer Ränge und Rangsummen.*

		Pathologisches T-Stadium		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Metastasen im Level IV-V	Ja	7	38,14	267
	Nein	65	36,32	2361

Gemäß der Signifikanzbestimmung nach Mann-Whitney-U Tests bestand kein signifikanter Unterschied des pathologischen T-Stadiums bei Patienten mit und Patienten ohne Metastasen im Level IV-V, z = -0,299, p_{exakt} = 0,822. Der Korrelationskoeffizient r betrug r = 0,027 und lag im Bereich eines kleinen Effekts (Tab. 51).

Tabelle 51: *Signifikanzbestimmung gemäß des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums. Darstellung Z-Wert, asymptotische und exakte Signifikanz, sowie Korrelationskoeffizient r.*

	Pathologisches T-Stadium
Mann-Whitney-U-Test	216
z	-0,229
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,819
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	**0,822**
Korrelationskoeffizient *r*	0,027

4.2.5. Größte makroskopische Tumorausdehnung

Das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V wurde im Hinblick auf die größte makroskopische Tumorausdehnung untersucht. Der Mittelwert der größten makroskopischen Tumorausdehnung bei Patienten mit Metastasen im Level IV-V lag bei 35,57 mm. Der Mittelwert bei Patienten ohne Metastasen im Level IV-V lag bei 33,43 mm (Tab. 52). Rein deskriptiv schien es hier keine bedeutenden Unterschiede zu geben.

Die Annahme der Varianzgleichheit konnte auf Basis des Levene-Tests beibehalten werden, da der p-Wert des Levene-Tests größer als 0,05 war (p = 0,139) und es somit keine signifikante Unterscheidung der Varianzen gab. Der t-Test unabhängiger Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied der größten makroskopischen Tumorausdehnung bei Personen mit

und Personen ohne Metastasen im Level IV-V, $t(67) = 0{,}312$, $p = 0{,}756$. Die Effektgröße Cohen's d betrug $d = 0{,}124$, was keinem großen Effekt entsprach (Tab. 53).

Tabelle 52: *Deskriptive Gruppenstatistik des t-Test unabhängiger Variablen zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Tumorausdehnung (mm). Darstellung der Anzahl (n), Mittelwerte, Standard-Abweichung und Standardfehler des Mittelwertes.*

		Größte makroskopische Tumorausdehnung			
		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Metastasen im Level IV-V	Ja	7	**35,57**	11,06	4,18
	Nein	62	**33,42**	17,81	2,26

Tabelle 53: *Signifikanzbestimmung des t-Test unabhängiger Variablen zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der größten makroskopischen Tumorausdehnung (mm). Darstellung der Mittelwerte, Standard-Abweichung und Standardfehler des Mittelwertes.*

		Levene-Test der Varianzgleichheit					
		F	*p*	*T*	*df*	Signifikanz Zweiseitiges *p*	Cohen's *d*
Größte makrosko-pische Tumoraus-dehnung	Varianzen sind gleich	2.24	0,139	0,312	67	**0,756**	0,124
	Varianzen sind nicht gleich			0,453	9,94	0,660	

Aufgrund der kleinen Gruppengröße wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der mittlere Rang der größten makroskopischen Tumorausdehnung bei Patienten mit Metastasen im Level IV-V betrug 40 mm. Der mittlere Rang bei Patienten ohne Metastasennachweis im Level IV-V hingegen lag bei 34,44 mm (Tab. 54).
Gemäß der Signifikanzbestimmung des Mann-Whitney-U Tests bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der größten makroskopischen Tumorausdehnung bei Patienten mit und

Patienten ohne Metastasen im Level IV-V, z = -0,696, p_{exakt} = 0,498. Der Korrelationskoeffizient r betrug r = -0,084 und lag im Bereich eines kleinen Effekts (Tab, 55).

Tabelle 54: *Deskriptive Gruppenstatistik des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der größten makroskopischen Tumorausdehnung. Darstellung der Anzahl, mittlerer Ränge und Rangsummen.*

		Größte makroskopische Tumorausdehnung		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Metastasen im Level IV-V	Ja	7	40	280
	Nein	62	34.44	2135

Tabelle 55: *Signifikanzbestimmung gemäß des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der größten makroskopischen Tumorausdehnung. Darstellung z-Wert, asymptotische und exakte Signifikanz, sowie Korrelationskoeffizient r.*

	Größten makroskopische Tumorausdehnung
Mann-Whitney-U-Test	182
z	-0,696
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,487
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	**0,498**
Korrelationskoeffizient *r*	-0,084

4.2.6. Invasionstiefe

Das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V wurde im Hinblick auf die Invasionstiefe in Millimeter untersucht. Hierbei wurde ein Kollektiv von 58 Patienten betrachtet. Der Mittelwert der Invasionstiefe bei Patienten mit Metastasen im Level IV-V lag bei 16,67 mm. Der Mittelwert bei Patienten ohne Metastasen im Level IV-V lag bei 14,54 mm (Tab. 56). Rein deskriptiv schien es hier keine bedeutenden Unterschiede zu geben.

Die Annahme der Varianzgleichheit konnte auf Basis des Levene-Tests beibehalten werden, da der p-Wert des Levene-Tests größer als 0,05 (p = 0,346) war und es somit keine signifikante Unterscheidung der Varianzen gab. Der t-Test unabhängiger Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Personen mit und ohne Metastasen im Level IV-V, t(56) =

0,511, p = 0,611. Die Effektgröße Cohen's d betrug d = 0,22, was einer geringen Effektstärke entsprach (Tab. 57).

Tabelle 56: *Deskriptive Gruppenstatistik des t-Test unabhängiger Variablen zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Invasionstiefe (mm). Darstellung der Anzahl (n), Mittelwerte, Standard-Abweichung und Standardfehler des Mittelwertes.*

		Invasionstiefe			
		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Metastasen im Level IV-V	Ja	6	**16,67**	7,61	3,11
	Nein	52	**14,54**	9,83	1,36

Tabelle 57: *Signifikanzbestimmung des t-Test unabhängiger Variablen zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit Invasionstiefe. Darstellung der Mittelwerte, Standard-Abweichung und Standardfehler des Mittelwertes.*

		Levene-Test der Varianzgleichheit					
		F	*p*	*T*	*df*	Signifikanz Zweiseitiges *p*	Cohen's *d*
Invasions-tiefe	Varianzen sind gleich	0,903	0,346	0,511	56	**0,611**	0,22
	Varianzen sind nicht gleich			0,627	7,088	0,55	

Aufgrund der kleinen Gruppengröße wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der mittlere Rang der Invasionstiefe bei Patienten mit Metastasen im Level IV-V lag bei 35,17 mm. Der mittlere Rang bei Patienten ohne Metastasennachweis im Level IV-V hingegen lag bei 28,85 mm (Tab. 58).

Gemäß der Signifikanzbestimmung des Mann-Whitney-U Tests bestand kein signifikanter Unterschied der Invasionstiefe zwischen Patienten mit und Patienten ohne Metastasen im

Level IV-V, z = -0,869, p_{exakt} = 0,402. Der Korrelationskoeffizient r betrug r = -0,114 und lag im Bereich eines kleinen Effekts (Tab. 59).

Tabelle 58: *Deskriptive Gruppenstatistik des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Invasionstiefe. Darstellung der Anzahl (n), mittlerer Ränge und Rangsummen.*

		Invasionstiefe		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Metastasen im Level IV-V	Ja	6	35,17	211
	Nein	52	28,85	1500

Tabelle 59: *Signifikanzbestimmung gemäß des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Invasionstiefe. Darstellung z-Wert, asymptotische und exakte Signifikanz, sowie Korrelationskoeffizient r.*

	Invasionstiefe
Mann-Whitney-U-Test	122
z	-0,869
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,385
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	**0,402**
Korrelationskoeffizient *r*	-0,114

4.2.7. Knocheninfiltration

Von dem gesamten Patientenkollektiv wiesen 22 Patienten eine Knocheninfiltration der Mandibula auf. Bei einem Patienten lagen ebenfalls Metastasen im Level IV-V vor. Bei 5 Patienten war die Maxilla infiltriert. Einer dieser Patienten hatte Metastasen im Level IV-V. Bei insgesamt 44 Patienten entfiel die Knocheninfiltration. 5 dieser Patienten hatten Metastasen im Level IV-V (Tab. 60, Abb. 32).

Die erwartete Häufigkeit von Metastasen im Level IV-V bei Patienten mit Knocheninfiltration der Maxilla, Mandibula oder nachgewiesen Knocheninfiltration war kleiner 5. Somit konnte der Pearson-Chi-Quadrat-Test in diesem Fall verzerrt sein, da vorausgesetzt wurde, dass nicht mehr als 25% eine erwartete Häufigkeit von kleiner 5 hatten. Demnach wurde ebenfalls der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton angewandt. Die Signifikanz entsprach χ^2 (2) = 1,49, p_{exakt} = 0,423, φ = 0,144. Der p-Wert betrug hierbei p = 0,423 und war somit größer als 0,05

und damit statistisch nicht signifikant. Nach Testung der Effektstärken Phi und Cramer's V konnte eine Effektstärke von p = 0,144 festgestellt werden. Dies entsprach einer kleinen Effektstärke (Tab. 61).

Tabelle 60: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Knocheninfiltration. Darstellung der beobachteten Anzahl, erwarteten Anzahl und dem korrigierten Residuum.*

		Metastasen im Level IV-V		
		Ja	Nein	Gesamt
Mandibula	Anzahl	**1**	**22**	23
	Erwartete Anzahl	2,2	20,8	23
	Korrigiertes Residuum	-1,1	1,1	
Maxilla	Anzahl	**1**	**4**	5
	Erwartete Anzahl	0,5	4,5	5
	Korrigiertes Residuum	0,8	-0,8	
Keine Knochen-infiltration	Anzahl	**5**	**39**	44
	Erwartete Anzahl	4,3	39,7	44
	Korrigiertes Residuum	0,6	-0,6	

Tabelle 61: *Zweiseitige Pearson-Chi-Quadrat Testung und exakter Test nach Fisher zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Knocheninfiltration. Darstellung der Werte, df, sowie der asymptotischen und exakten Signifikanz und der Effektstärken Phi und Cramer's V.*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Phi	Cramer's V
Pearson-Chi-Quadrat	1,49	2	0,474	0,454	0,144	0,144
Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	1,87			**0,423**		

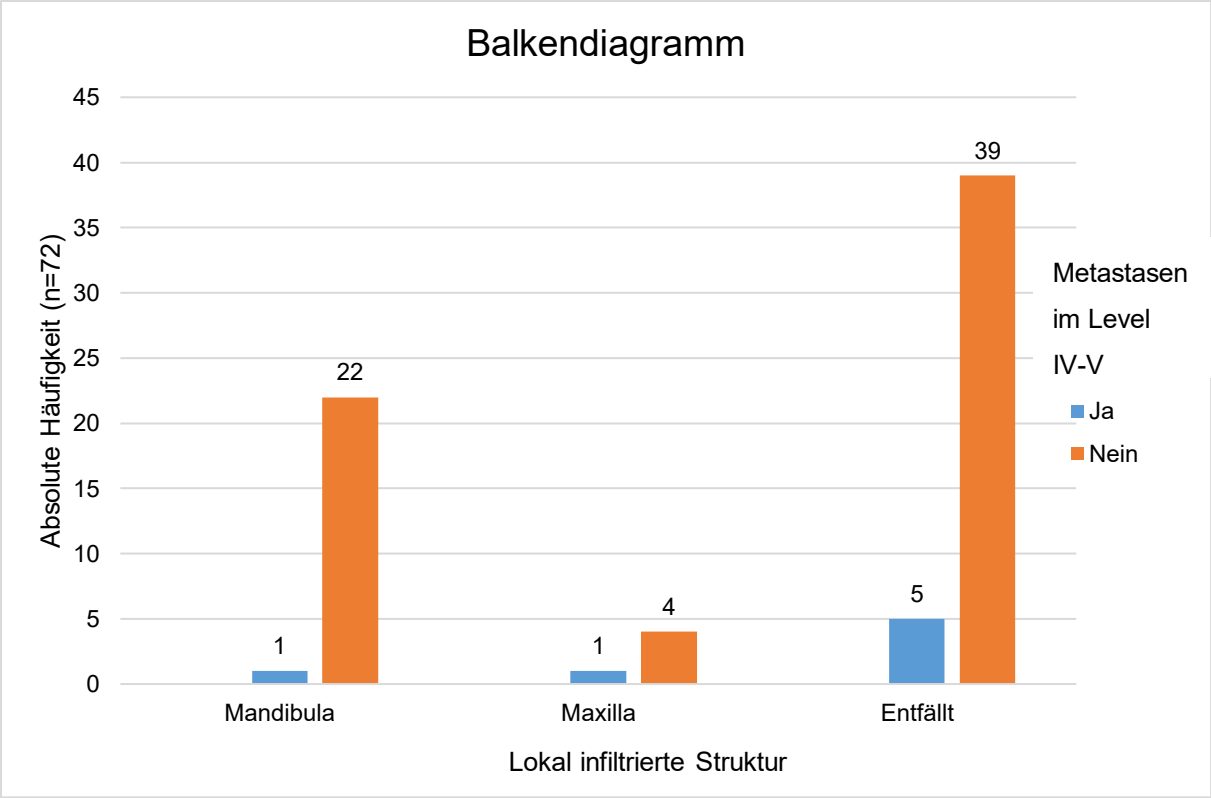

Abbildung 32: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Knocheninfiltration innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während die x-Achse den Status der Knocheninfiltration, gruppiert in das Fehlen oder Vorkommen von Metastasen im Level IV-V, beschreibt.*

4.2.8. N-Klassifikation

Insgesamt 7 Patienten wiesen Metastasen im Level IV-V auf. Bei 37 Patienten lag ein c2N0-Status vor. Einer dieser Patienten wies Metastasen im Level IV-V auf, während bei 36 Patienten keine Metastasen vorlagen. Die erwartete Anzahl von Patienten mit Metastasennachweis im Level IV-V und c2N0-Status betrug 3,6, was einem negativen korrigiertem Residuum von -2,1 entsprach. Die erwartete Anzahl von Patienten ohne Metastasen im Level IV-V und c2N0-Status betrug 33,4, was einem positiven korrigiertem Residuum von 2,1 entsprach (Tab. 62, Abb. 33).

Bei 35 Patienten lag eine (c2N+)-Situation vor. Bei 6 dieser Patienten wurden Metastasen im Level IV-V beschrieben. Die erwartete Anzahl hierbei lag bei 3,4, was einem positiv korrigierten Residuum von 2,1 entsprach. Bei 29 Patienten mit (c2N+)-Status lagen keine Metastasen im Level IV-V vor. Die erwartete Anzahl war 31,6, was einem negativ korrigierten Residuum von -2,1 entsprach. Rein deskriptiv ließ sich kein großer Unterschied zwischen den Gruppenverteilungen feststellen.

Tabelle 62: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des klinischen N-Stadiums. Darstellung der beobachteten Anzahl, erwarteten Anzahl und dem korrigierten Residuum.*

		Vorkommen von Metastasen im Level IV-V		
		Ja	Nein	Gesamt
c2N0	Anzahl	**1**	**36**	37
	Erwartete Anzahl	3,6	33,4	37
	Korrigiertes Residuum	-2,1	2,1	
(c2N+)	Anzahl	**6**	**29**	35
	Erwartete Anzahl	3,4	31,6	35
	Korrigiertes Residuum	2,1	-2,1	

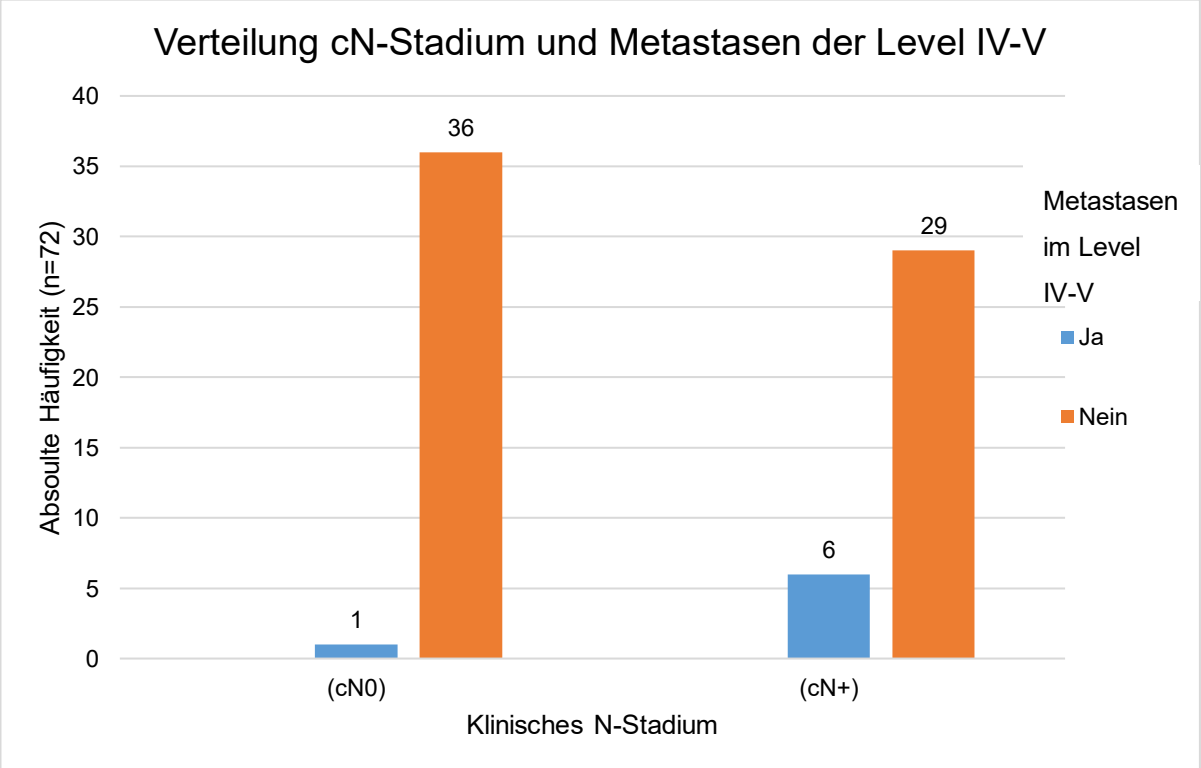

Abbildung 33: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des klinischen N-Stadiums innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während die x-Achse die Verteilung des pT-Stadiums gemäß der TNM-Klassifikation, gruppiert in das Fehlen oder Vorkommen von Metastasen im Level IV-V, beschreibt* [41].

Die erwartete Häufigkeit von Metastasen im Level IV-V bei Patienten in Abhängigkeit des klinischen N-Stadiums war kleiner 5. Somit war der Pearson-Chi-Quadrat-Test in diesem Fall verzerrt. Daher wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Die Signifikanz entsprach χ^2 (1) = 4,27, p_{exakt} = 0,052, φ = -0,244 (Tab. 63).

Der *p*-Wert betrug hierbei *p* = 0,052 und war somit größer als 0,05 und damit nicht statistisch signifikant. Jedoch war der Wert nur geringfügig größer, weshalb von einem statistischen Zusammenhang ausgegangen werden konnte. So war das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V statistisch wahrscheinlicher bei einer (c2N+)-Situation, als bei einer c2N0-Situation. Bei einem Phi-Wert von φ = -0,244 lag eine kleine Effektstärke vor (Tab. 63).

Tabelle 63: *Zweiseitige Pearson-Chi-Quadrat Testung und exakter Test nach Fisher zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des klinischen N-Stadiums. Darstellung des Pearson-Chi-Quadrat Wertes, Freiheitsgrad (df), asymptotischer Signifikanz und exakte Signifikanz, sowie Effektgrößen Phi und Cramer's V.*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig) nach Fisher	Phi	Cramer's V
Pearson-Chi-Quadrat	4,27	1	0,039	**0,052**	-0,244	0,244

Da 10 Patienten ein pN0-Stadium aufwiesen, wurden diese bei folgender Darstellung und Berechnung nicht berücksichtigt. Von den 62 untersuchten Patienten hatten 28 Patienten (45,2 %) ein pN1-Stadium, wovon keiner Metastasen im Level IV-V aufwies. Lediglich ein Patient (1,6 %) hatte ein pN2a-Stadium, jedoch lagen hier keine Metastasen im Level IV-V vor. Auch von den 9 Patienten (14,5 %) mit pN2b-Stadium konnten keine Metastasen im Level IV-V nachgewiesen werden. 10 Patienten fielen in die pN2c-Kategorie. 3 dieser Patienten (4,8 %) hatten Metastasen im Level IV-V, während 7 Patienten (11,3 %) keine Metastasen im Level IV-V aufwiesen. Ein Patient hatte ein pN3a-Stadium ohne Metastasen im Level IV-V. 13 Patienten hatten ein pN3b-Stadium. Bei 4 dieser Patienten (6,5 %) lagen Metastasen im Level IV-V vor, während bei 9 Patienten (14,5 %) die Level IV-V nicht betroffen waren (Tab. 64, Abb. 34).

Tabelle 64: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pN-Stadiums. Darstellung der absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeit.*

		Metastasen im Level IV-V			
		Ja		Nein	
		Absolute Häufigkeit (n=7)	Relative Häufigkeit (%)	Absolute Häufigkeit (n=55)	Relative Häufigkeit (%)
N-Stadium	pN1	0	0	**28**	45,2
	pN2a	0	0	1	1,6
	pN2b	0	0	9	14,5
	pN2c	3	4,8	7	11,3
	pN3a	0	0	1	1,6
	pN3b	**4**	6,5	9	14,5

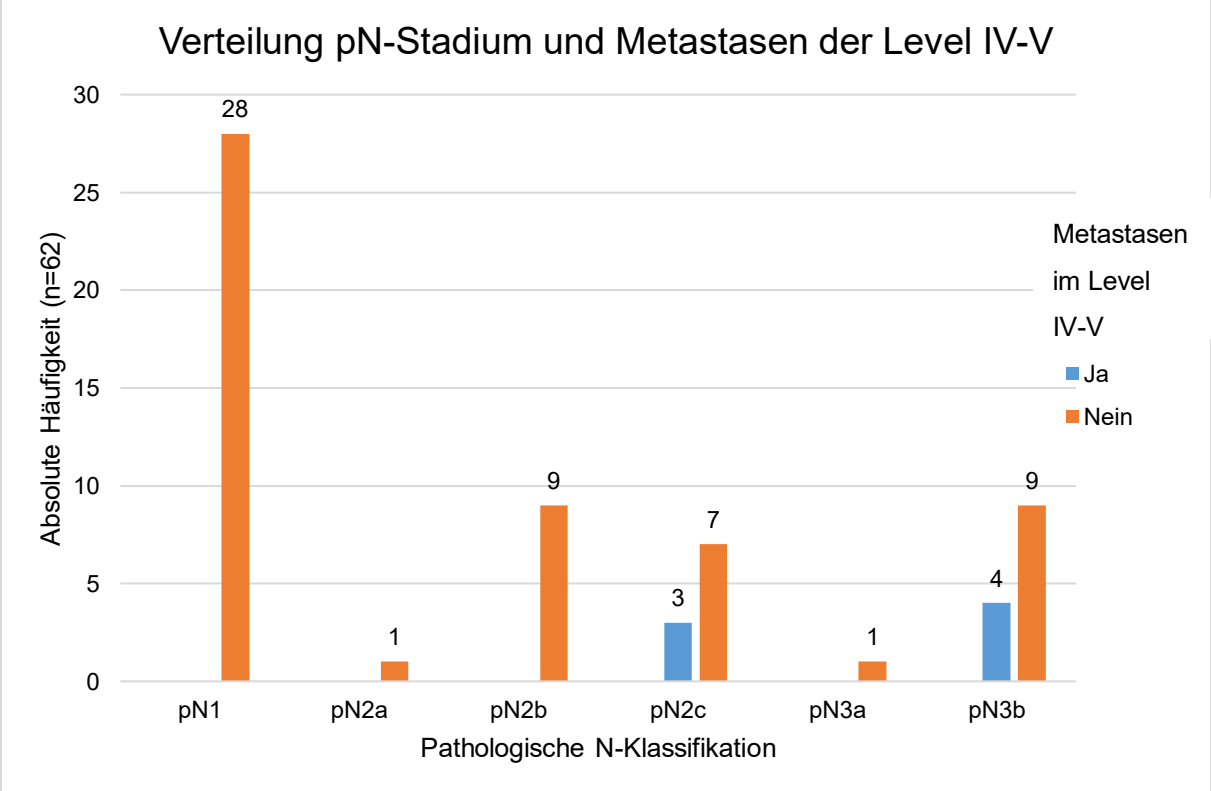

Abbildung 34: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen N-Stadiums innerhalb des Patientenkollektivs (n = 62). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während die x-Achse die Verteilung das pT-Stadiums gemäß der TNM-Klassifikation gruppiert in das Fehlen oder Vorkommen von Metastasen im Level IV-V beschreibt [41].*

Die niedrigste pN-Kategorie bei Patienten mit Metastasenvorkommen im Level IV-V war pN2c. Bei Patienten ohne Metastasennachweis im Level IV-V war die niedrigste pN-Kategorie pN1. Die höchste Kategorie in beiden Gruppen war pN3b. Der Median in der Gruppe mit Metastasen im Level IV-V betrug 6, was der pN-Kategorie pN3b entsprach, während der Median bei Patienten ohne Metastasennachweis der Level IV-V 1 betrug, was der pN-Kategorie pN1 entsprach. Der Mittelwert bei Patienten mit Metastasen im Level IV-V betrug 5,14 während bei Patienten ohne Metastasenvorkommen im Level IV-V der Mittelwert bei 2,62 lag (Tab. 65). Deskriptiv ließ sich hier bereits ein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen feststellen.

Um die Beziehung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V im Hinblick auf das pN-Stadium zu untersuchen, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Der mittlere Rang bei Patienten mit Metastasen lag bei 50,64, bei Patienten ohne Metastasen im Level IV-V bei 29,06 (Tab. 66).

Gemäß der Signifikanzbestimmung des Mann-Whitney-U-Tests bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem pN-Stadium bei Patienten mit Metastasen und Patienten ohne Metastasen im Level IV-V, z = -3,16, p_{exakt} = 0,002. Der Korrelationskoeffizient r betrug r = -0,401 und lag im Bereich eines kleinen Effektes (Tab.67).

Tabelle 65: *Übersicht über die deskriptive Häufigkeit des pathologischen N-Stadiums in Abhängigkeit des Vorhandenseins und Fehlens von Metastasen im Level IV-V innerhalb des Patientenkollektivs (n = 62).*

	Metastasen im Level IV-V		**Keine Metastasen im Level IV-V**	
	Statistik	Standard Fehler	Statistik	Standard Fehler
Mittelwert	5,14	0,404	2,62	0,258
5% getrimmtes Mittel	6,13		2,52	
Median	**6**		**1**	
Standard Abweichung	1,07		1,91	
Minimum	4		1	
Maximum	6		6	
Spannweite	2		5	
Interquartilbereich	2		3	

Tabelle 66: *Deskriptive Gruppenstatistik des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen N-Stadiums. Darstellung der Anzahl (n), mittlerer Ränge und Rangsummen.*

		pN-Stadium		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Metastasen im Level IV-V	Ja	7	50,64	354,5
	Nein	55	29,06	1598,5

Tabelle 67: *Signifikanzbestimmung gemäß des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen N-Stadiums. Darstellung z-Wert, asymptotische und exakte Signifikanz, sowie Korrelationskoeffizient r.*

	pN-Stadium
Mann-Whitney-U-Test	58,5
z	-3,16
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,002
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	**0,002**
Korrelationskoeffizient *r*	-0,401

Kein Patient mit einem pN-Status < pN2b hatte Mestastasen im Level IV-V. Die erwartete Anzahl von Patienten mit Metastasennachweis im Level IV-V und einem pN-Status < pN2b betrug 4,3, was einem negativ korrigierten Residuum von -4,3 entsprach. 38 Patienten mit einem pN-Status < pN2b hatten keine Metastasen im Level IV-V. Die erwartete Anzahl lag bei 33,7, was einem positiv korrigierten Residuum von 4,3 entsprach.
Die erwartete Anzahl von Patienten mit Metastasen im Level IV-V und einem pN-Status > pN2b betrug 2,7. Die tatsächliche Anzahl war 7, was einem positiv korrigierten Residuum von 4,3 entsprach. 17 Patienten mit einem pN-Status > pN2b hatten keine Metastasen im Level IV-V. Die erwartete Anzahl war 21,3, was einem negativ korrigierten Residuum von -4,3 entsprach (Tab. 68, Abb. 35). Rein deskriptiv ließ sich ein Unterschied zwischen den Gruppenverteilungen feststellen.

Tabelle 68: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pN2b-Status. Darstellung der beobachteten Anzahl, erwarteten Anzahl und dem korrigierten Residuum.*

		Vorkommen von Metastasen im Level IV-V		
		Ja	Nein	Gesamt
< pN2b	Anzahl	**0**	**38**	38
	Erwartete Anzahl	4,3	33,7	38
	Korrigiertes Residuum	-4,3	4,3	
> pN2b	Anzahl	**7**	**17**	24
	Erwartete Anzahl	2,7	21,3	24
	Korrigiertes Residuum	4,3	-4,3	

Die erwartete Häufigkeit von Metastasen im Level IV-V bei Patienten mit einem pN-Status < 2Nb oder einem pN-Status > 2Nb war kleiner 5. Somit konnte der Pearson-Chi-Quadrat-Test in diesem Fall verzerrt sein. Deshalb wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Die Signifikanz entsprach χ^2 (1) = 12,494, p_{exakt} = 0,001, φ = -0,449 (Tab. 69).
Der *p*-Wert betrug *p* = 0,001 und war statistisch signifikant. Bei einem Phi-Wert von φ = -0,449 lag eine mittlere Effektstärke vor (Tab. 69).

Tabelle 69: *Zweiseitige Pearson-Chi-Quadrat Testung und exakter Test nach Fisher zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pN2b-Status. Darstellung des Pearson-Chi-Quadrat Wertes, Freiheitsgrad (df), asymptotischer Signifikanz und exakte Signifikanz, sowie Effektgrößen Phi und Cramer's V.*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig) nach Fisher	Phi	Cramer's V
Pearson-Chi-Quadrat	12,494	1	0,0	**0,001**	-0,449	0,449

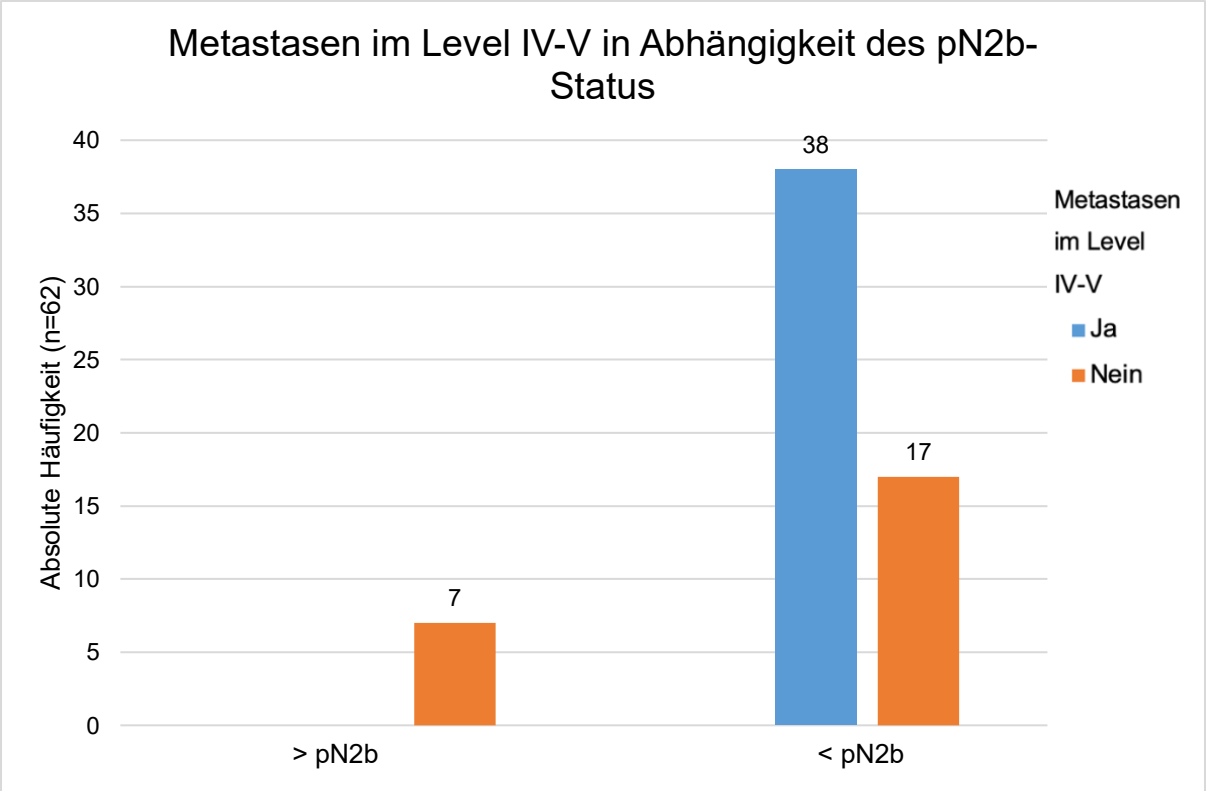

Abbildung 35: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pN2b-Status innerhalb des Kollektivs (n = 62). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während die x-Achse die Patienten in Abhängigkeit des Fehlens oder Vorkommens von Metastasen im Level IV-V nach dem pN-Stadium in > pN2b und < pN2b gruppiert.*

4.2.9. Differenzierungsgrad (Grading)

Von den 72 untersuchten Patienten hatte ein Patient (1,4 %) ein G1-Stadium. Metastasen im Level IV-V lagen in diesem Fall nicht vor. 36 Patienten (50 %) wiesen ein G2-Status auf ohne Metastasennachweis im Level IV-V. 4 Patienten (5,6 %) wiesen zusätzlich zu dem G2-Status Metastasen im Level IV-V auf. Lediglich 2 Patienten (2,8 %) wurden in einen Bereich zwischen G2 und G3 eingestuft und hatten keinen Metastasennachweis im Level IV-V. 26 Patienten (36,1 %) hatten einen G3-Status. 3 Patienten (4,2 %) hatten einen G3-Status und Metastasen im Level IV-V (Tab. 70, Abb. 36).

Tabelle 70: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades. Darstellung der absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeit.*

		Metastasen im Level IV-V			
		Ja		Nein	
		Absolute Häufigkeit (n=7)	Relative Häufigkeit (%)	Absolute Häufigkeit (n=55)	Relative Häufigkeit (%)
Differenzierungsgrad	G1	0	0	**1**	1,4
	G2	4	5,6	**36**	50
	G2-3	0	0	2	2.8
	G3	3	4,2	26	36,1

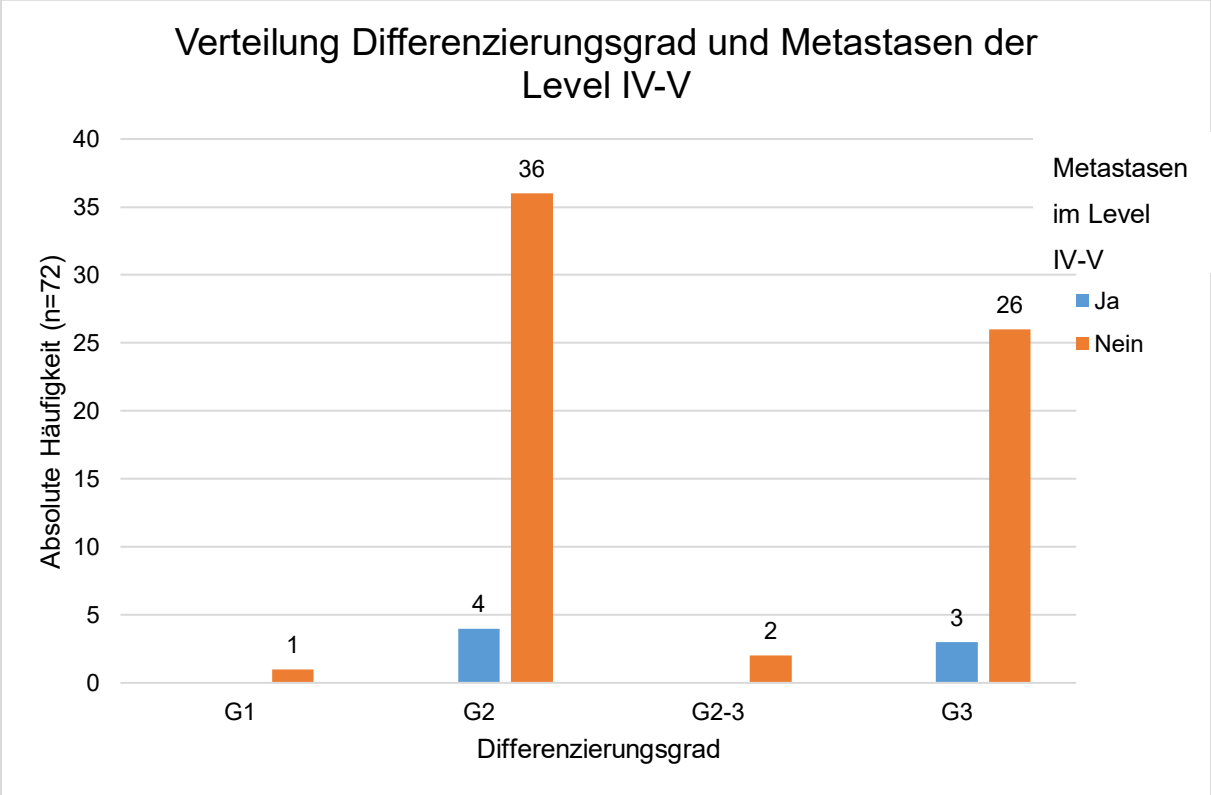

Abbildung 36: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während die x-Achse die Verteilung des Differenzierungsgrades, gruppiert in das Fehlen oder Vorkommen von Metastasen im Level IV-V, beschreibt.*

Der geringste Differenzierungsgrad bei Patienten mit Metastasenvorkommen im Level IV-V war G2. Bei Patienten ohne Metastasennachweis im Level IV-V war der niedrigste Differenzierungsgrad G1. Die höchste Kategorie in beiden Gruppen war G3. Der Median beider Gruppen betrug 2, was einem Differenzierungsgrad von G2 entsprach. Der Mittelwert bei Patienten mit Metastasen betrug 2,86 während bei Patienten ohne Metastasenvorkommen im Level IV-V der Mittelwert 2,82 betrug (Tab. 71). Deskriptiv ließ sich hier kein wesentlicher Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen feststellen.

Tabelle 71: *Übersicht über die deskriptive Häufigkeit des Differenzierungsgrades in Abhängigkeit des Vorhandenseins und Fehlens von Metastasen im Level IV-V innerhalb des Patientenkollektivs (n = 72).*

	Metastasen im Level IV-V		**Keine Metastasen im Level IV-V**	
	Statistik	Standard Fehler	Statistik	Standard Fehler
Mittelwert	2,86	0,404	2,82	0,124
5% getrimmtes Mittel	2,84		2,81	
Median	2		2	
Standard Abweichung	1,07		0,998	
Minimum	2		1	
Maximum	4		4	
Spannweite	2		3	
Interquartilbereich	2		2	

Der Mann-Whitney-U-Test wurde angewandt, um die Beziehung des Vorkommens oder Fehlens von Metastasen im Level IV-V im Hinblick auf den Differenzierungsgrad zu untersuchen. Der mittlere Rang lag bei Patienten mit Metastasen Im Level IV-V bei *MR* = 37,14, während der mittlere Rang bei Patienten ohne Metastasen im Level IV-V bei *MR* = 36,43 lag (Tab. 72). Rein deskriptiv bestand kein großer Unterschied zwischen den zwei Gruppen.

Gemäß der Signifikanzbestimmung des Mann-Whitney-U Tests bestand kein signifikanter Unterschied des Differenzierungsgrades bei Patienten mit und Patienten ohne Metastasen im Level IV-V, z = -0,098 p_{exakt} = 1. Der Korrelationskoeffizient r betrug r = -0,012 und lag im Bereich einem kleinen Effekt (Tab. 73).

Tabelle 72: *Deskriptive Gruppenstatistik des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades. Darstellung der Anzahl (n), mittlerer Ränge und Rangsummen.*

		Differenzierungsgrad		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Metastasen im Level IV-V	Ja	7	37,14	260
	Nein	65	36,43	2368

Tabelle 73: *Signifikanzbestimmung gemäß des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades. Darstellung Z-Wert, asymptotische und exakte Signifikanz, sowie Korrelationskoeffizient r.*

	Differenzierungsgrad
Mann-Whitney-U-Test	223
z	-0,098
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,922
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	**1**
Korrelationskoeffizient *r*	-0,012

4.2.10. Lymphgefäßinvasion (L0/L1)

Die erwartete Anzahl von Metastasen im Level IV-V bei positiver Lymphgefäßinvasion betrug 1,4. Die tatsächliche Anzahl lag bei 3, was einem positiv korrigierten Residuum von 1,6 entsprach. Die erwartete Anzahl von Metastasen im Level IV-V bei fehlender Lymphgefäßinvasion lag bei 5,6 und die tatsächliche Anzahl bei 4, was einem negativ korrigierten Residuum von -1,6 entsprach (Tab. 74, Abb. 37).

Die erwartete Anzahl von Patienten mit negativem Metastasennachweis der Level IV-V bei fehlender Lymphgefäßinvasion lag bei 52,4. Die tatsächliche Anzahl betrug 54 Patienten, was einem positiv korrigierten Residuum von 1,6 entsprach. Die erwartete Anzahl von Patienten mit Lymphgefäßinvasion ohne Metastasen im Level IV bis V war 12,6. Die tatsächliche Anzahl betrug 11 Patienten. Das korrigierte Residuum war negativ und lag bei -1,6 (Tab. 72, Abb. 36).

Tabelle 74: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Lymphgefäßinvasion. Darstellung der beobachteten Anzahl, erwarteten Anzahl und dem korrigierten Residuum.*

		Vorkommen von Metastasen im Level IV-V		
		Ja	Nein	Gesamt
L0	Anzahl	**4**	**54**	58
	Erwartete Anzahl	5,6	52,4	58
	Korrigiertes Residuum	-1,6	1,6	
L1	Anzahl	**3**	**11**	14
	Erwartete Anzahl	1,4	12,6	14
	Korrigiertes Residuum	1,6	-1,6	

Zudem wurde ebenfalls der exakte Test nach Fisher angewandt. Die Signifikanz entsprach χ^2 (1) = 2,71, p_{exakt} = 0,128, φ = -0,194. Der *p*-Wert betrug *p* = 0,128 und war somit größer als 0,05 und damit statistisch nicht signifikant. Bei einem Phi-Wert von φ = -0,194 lag eine kleine Effektstärke vor (Tab. 75).

Tabelle 75: *Zweiseitige Pearson-Chi-Quadrat Testung und exakter Test nach Fisher zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Lymphgefäßinvasion. Darstellung des Chi-Quadrat Wertes, Freiheitsgrad (df), asymptotischer Signifikanz exakte Signifikanz und die Effektstärken Phi und Cramer's V.*

	Wert	*df*	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig) nach Fisher	Phi	Cramer's V
Pearson-Chi-Quadrat	2,71	1	0,100	**0,128**	-0,194	0,194

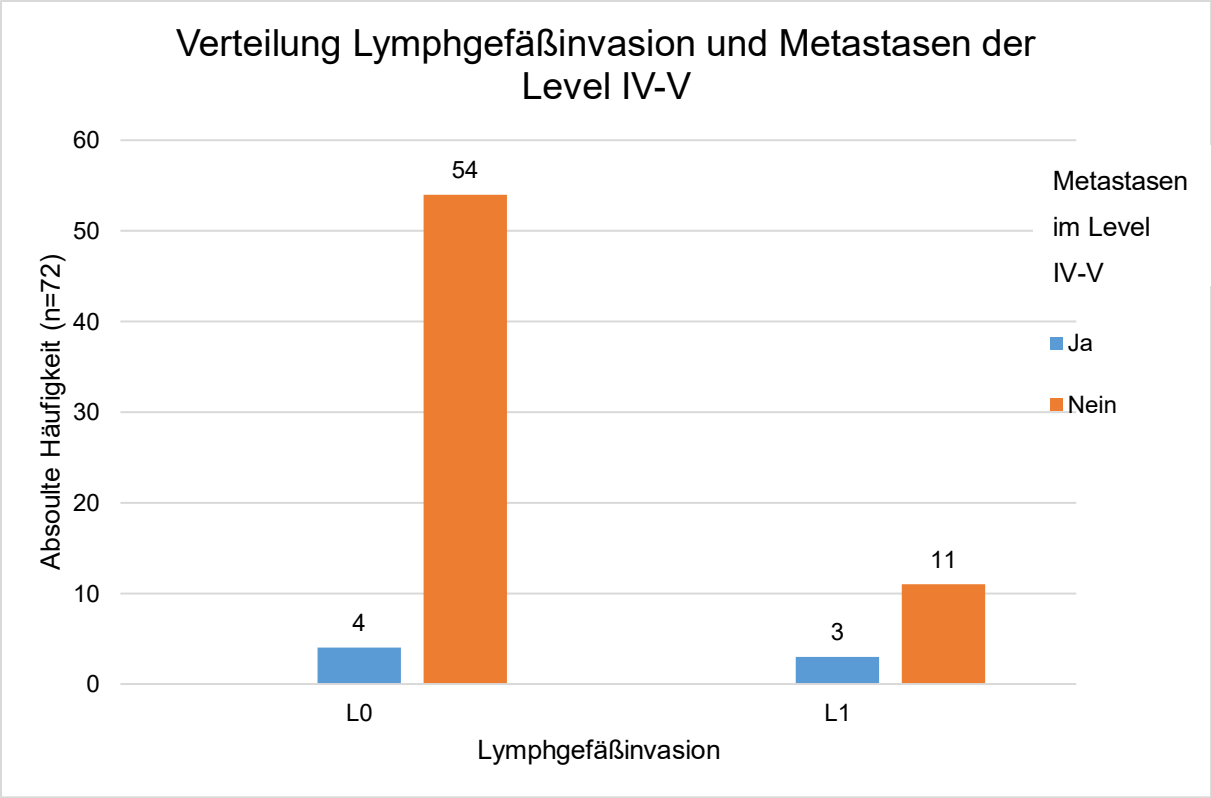

Abbildung 37: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Lymphgefäßinvasion innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während die x-Achse die Verteilung der Lymphgefäßinvasion, gruppiert in das Fehlen oder Vorkommen von Metastasen im Level IV-V, beschreibt.*

4.2.11. Gefäßinvasion (V0/V1)

Die erwartete Anzahl von Metastasen im Level IV-V bei vorliegender Gefäßinvasion betrug 0,6. Die tatsächliche Anzahl lag bei 2, was einem positiv korrigierten Residuum von 2 entsprach. Die erwartete Anzahl von Metastasen im Level IV-V bei fehlender Gefäßinvasion lag bei 6,4. Die tatsächliche Anzahl lag bei 5, was einem negativ korrigierten Residuum von -2 entsprach (Tab. 76, Abb.38).

Die erwartete Anzahl von Patienten mit negativem Metastasennachweis im Level IV-V bei fehlender Gefäßinvasion lag bei 59,6. Die tatsächliche Anzahl betrug 61 Patienten, was einem positiv korrigierten Residuum von 2 entsprach. Die zu erwartende Anzahl von Patienten mit Gefäßinvasion ohne Metastasen im Level IV-V war 5,4. Die tatsächliche Anzahl betrug 4 Patienten. Das korrigierte Residuum war negativ und lag bei -2 (Tab. 76, Abb.38).

Tabelle 76: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Gefäßinvasion. Darstellung der beobachteten Anzahl, erwarteten Anzahl und dem korrigierten Residuum.*

		Vorkommen von Metastasen im Level IV-V		
		Ja	Nein	Gesamt
V0	Anzahl	**5**	**61**	66
	Erwartete Anzahl	6,4	59,6	66
	Korrigiertes Residuum	-2	2	
V1	Anzahl	**2**	**4**	6
	Erwartete Anzahl	0,6	5,4	6
	Korrigiertes Residuum	2	-2	

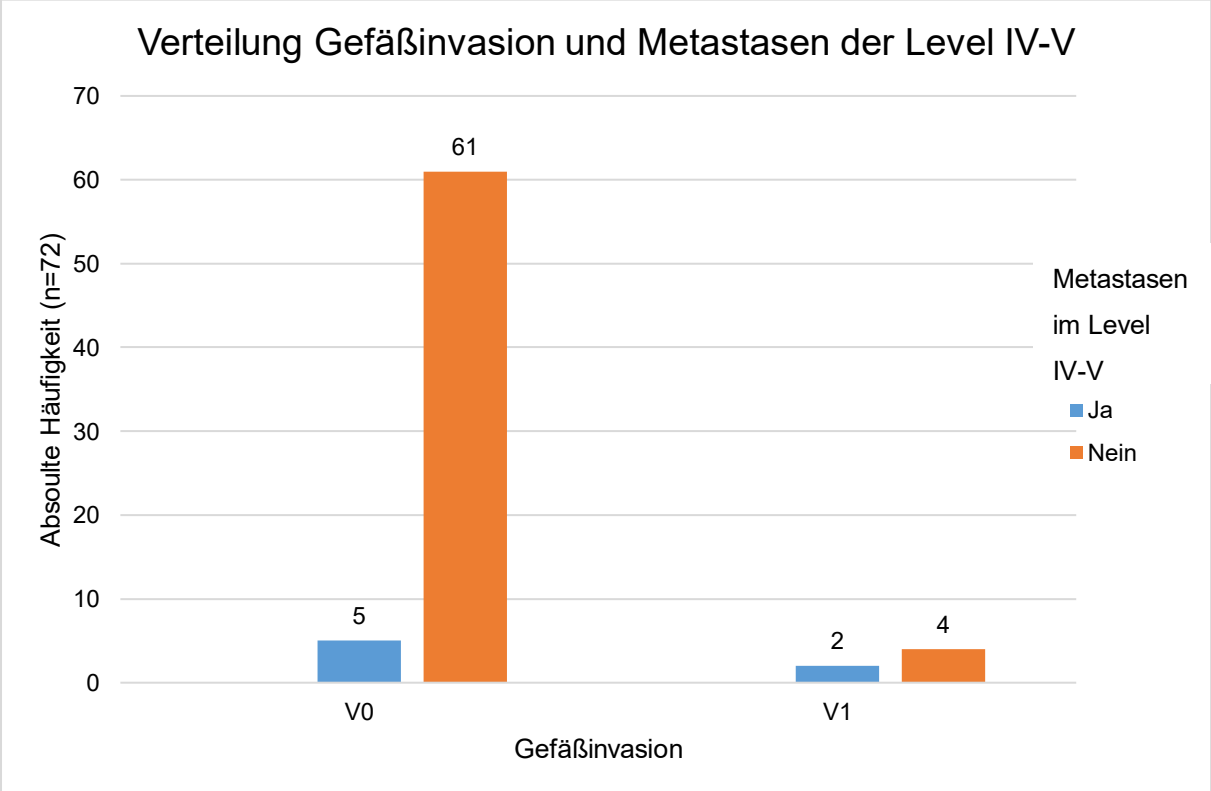

Abbildung 38: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Gefäßinvasion innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 72). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während die x-Achse die Verteilung der Gefäßinvasion, gruppiert in das Fehlen oder Vorkommen von Metastasen im Level IV-V, beschreibt.*

Gemäß des exakten Tests nach Fisher entsprach die Signifikanz des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Status der Gefäßinvasion χ^2 (1) = 4,16, p_{exakt} = 0,101, φ = -0,240. Der *p*-Wert betrug hierbei *p* = 0,101 und war somit größer als 0,05 und damit statistisch nicht signifikant. Bei einem Phi-Wert von φ = -0,240 lag eine kleine Effektstärke vor (Tab. 77).

Tabelle 77: *Zweiseitige Pearson-Chi-Quadrat Testung und exakter Test nach Fisher zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Gefäßinvasion. Darstellung des Chi-Quadrat Wertes, Freiheitsgrad (df), asymptotischen Signifikanz, exakten Signifikanz und die Effektstärken Phi und Cramer's V.*

	Wert	*df*	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig) nach Fisher	Phi	Cramer's V
Pearson-Chi-Quadrat	4,16	1	0,041	**0,101**	-0,240	0,240

4.2.12. Perineuralscheideninfiltration (Pn0/Pn1)

Die erwartete Anzahl von Metastasen im Level IV-V bei vorhandener Perineuralscheideninfiltration betrug 1,4. Die tatsächliche Anzahl lag bei 3, was einem positiv korrigierten Residuum von 1,6 entsprach. Die erwartete Anzahl von Metastasen im Level IV-V bei fehlender Perineuralscheideninfiltration lag bei 4,6. Die tatsächliche Anzahl lag bei 3, was einem negativ korrigierten Residuum von -1,6 entsprach (Tab. 78, Abb. 39).

Die erwartete Anzahl von Patienten ohne Metastasennachweis im Level IV-V bei fehlender Perineuralscheideninfiltration lag bei 44,4. Die tatsächliche Anzahl betrug 46 Patienten, was einem positiv korrigierten Residuum von 1,6 entsprach. Die zu erwartende Anzahl von Patienten mit Perineuralscheideninfiltration ohne Metastasen im Level IV-V war 13,6. Die tatsächliche Anzahl betrug 12. Das korrigierte Residuum war negativ und lag bei -1,6 (Tab. 78, Abb. 39). Die erwartete Häufigkeit von Metastasen im Level IV-V bei Patienten mit und ohne Perineuralscheideninfiltration war kleiner 5. Somit konnte der Pearson-Chi-Quadrat-Test in diesem Fall verzerrt sein, weshalb zusätzlich der exakte Test nach Fisher angewandt wurde. Die Signifikanz entsprach χ^2 (1) = 2,6, p_{exakt} = 0,135, φ = 0,202. Der *p*-Wert betrug hierbei *p* = 0,135 und war somit größer als 0,05 und damit statistisch nicht signifikant. Bei einem Phi-Wert von φ = 0,202 lag eine kleine Effektstärke vor (Tab. 79).

Tabelle 78: *Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Perineuralscheideninfiltration. Darstellung der beobachteten Anzahl, erwarteten Anzahl und dem korrigierten Residuum.*

		Vorkommen von Metastasen im Level IV-V		
		Ja	Nein	Gesamt
Pn0	Anzahl	**3**	**46**	49
	Erwartete Anzahl	4,6	44,4	49
	Korrigiertes Residuum	-1,6	1,6	
Pn1	Anzahl	**3**	**12**	15
	Erwartete Anzahl	1,4	13,6	15
	Korrigiertes Residuum	1,6	-1,6	

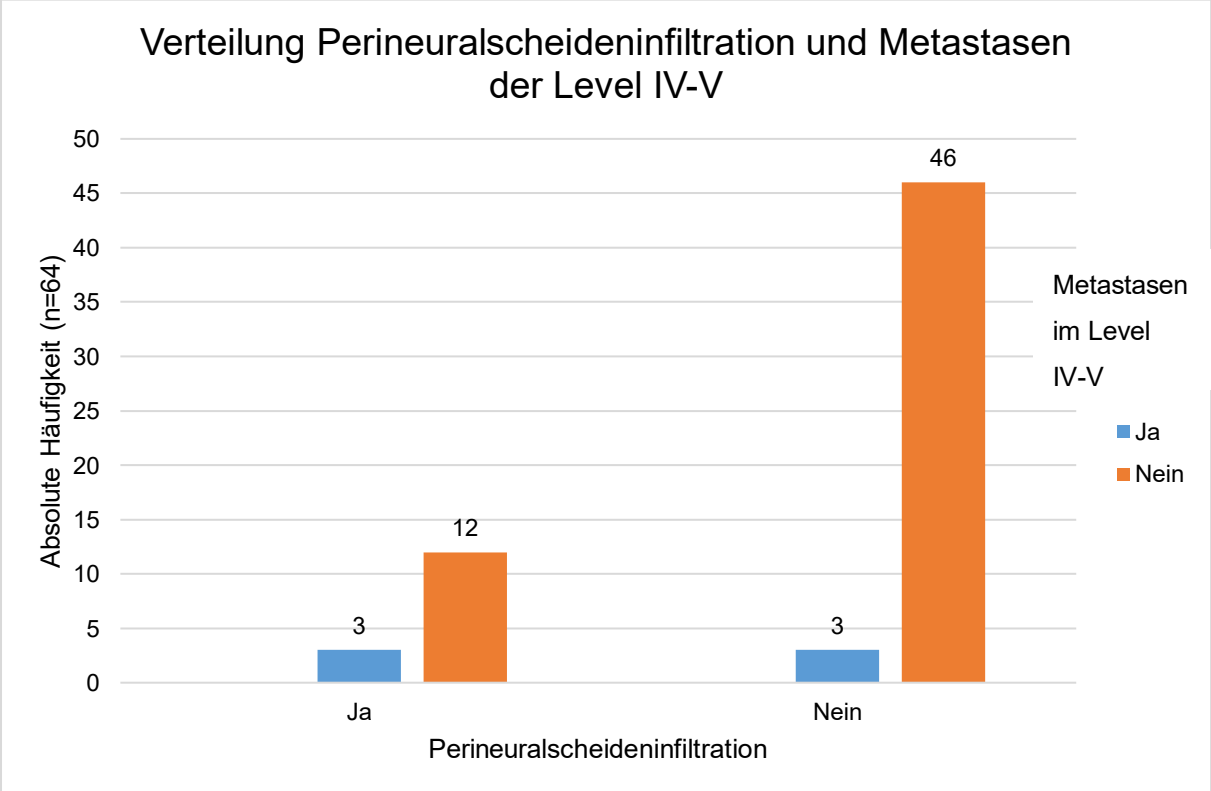

Abbildung 39: *Balkendiagramm zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Perineuralscheideninfiltration innerhalb des Kollektivs (n = 64). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten (n), während die x-Achse die Verteilung der Perineuralscheideninfiltration, gruppiert in das Fehlen oder Vorkommen von Metastasen im Level IV-V, beschreibt.*

Tabelle 79: *Zweiseitige Pearson-Chi-Quadrat Testung und exakter Test nach Fisher zum Vorkommen oder Fehlen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Perineuralscheideninfiltration. Darstellung des Chi-Quadrat Wertes, Freiheitsgrad (df), asymptotischen Signifikanz, exakten Signifikanz und die Effektstärken Phi und Cramer's V.*

	Wert	*df*	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig) nach Fisher	Phi	Cramer's V
Pearson-Chi-Quadrat	2.6	1	0,107	**0,135**	0,202	0,202

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

- Die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation im Level I-III bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom lag statistisch signifikant (p = 0,042) über 5%.
- Unabhängig vom pN-Status im Level I-III lag die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V ebenfalls statistisch signifikant (p = 0,033) über 5 %.
- Das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des extrakapsulären Wachstums im Level I-III war statistisch nicht signifikant (p = 0,078). Allenfalls ließ sich postulieren, dass das extrakapsuläre Wachstum von Metastasen im Level I-III das Auftreten von Metastasen im Level IV-V begünstigte.
- Das Vorkommen von mehr als einer Metastase im Level I-III beeinflusste das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V statistisch signifikant (p = 0,027).
- Die Anzahl der Metastasen im Level I-III beeinflusste das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V statistisch signifikant (p = 0,001).
- Das pathologische T-Stadium hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,822) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.
- Die größte makroskopische Tumorausdehnung hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,498) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.
- Die Invasionstiefe hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,402) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.
- Die Knocheninfiltration hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,423) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.
- Das pN-Stadium beeinflusste das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V statistisch signifikant (p = 0,002).

- Ein pN-Status von > 2Nb beeinflusste das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V statistisch signifikant (p = 0,001).
- Der Differenzierungsgrad hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 1) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.
- Der Status der Lymphgefäßinvasion hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,128) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.
- Der Status der Gefäßinvasion hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,101) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.
- Der Status der Perineuralscheideninfiltration hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,135) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.

5. Diskussion

5.1. Generelle Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen im Level IV-V

In unserer Studie wiesen 9,8 % der Patienten mit einer (pN+)-Situation im Level I-III Metastasen im Level IV-V auf. Somit war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen im Level IV-V bei positivem Lymphknotennachweis im Level I-III statistisch signifikant größer als 5 % (p = 0,042). 9,7 % der Patienten wiesen unabhängig von dem pN-Status der Level I-III Metastasen im Level IV-V auf. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen im Level IV-V innerhalb des Gesamtkollektivs war unabhängig vom pN-Status im Level I-III signifikant größer als 5 % (p = 0,033). Hierbei war zu beachten, dass es sich um ein vorselektiertes Patientengut handelte, bei dem entweder primär oder sekundär komplett die Level I-V ausgeräumt wurden. Dieses entsprach nicht der Gesamtheit aller Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom.

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Altuwaijri *et al* (2021) wurden Studien aus dem Jahr 2000 bis 2020 untersucht und auf das Vorkommen von Metastasen analysiert [84]. Altuwaijri *et al* (2021) beschrieben eine Prävalenz der Metastasierung im Level IV-V von 1,8 % bis 66 %, jedoch galten hier als Einschlusskriterien alle Studien, bei denen Neck Dissektionen der Level I-III, der Level I-IV oder der Level I-V durchgeführt wurden [84].

3 der untersuchten Studien berichteten über das Vorhandensein von Metastasen im Level IV und 8 Studien berichteten über das Vorkommen von Metastasen im Level V. Die Heterogenität der untersuchten Studien von Altuwaijri *et al* (2021) führte zu einer fehlenden Stratifizierung der Daten nach T-Stadium und einzelnen Level.

Hasegawa *et al* (2017) führten eine retrospektive Auswertung von 291 Patienten mit dem oralen Plattenepithelkarzinom im Untersuchungszeitraum von 1999 bis 2013 durch [85]. Bei allen Patienten wurde eine Resektion des Primärtumors, eine Neck Dissektion mit oder ohne postoperative adjuvante Chemotherapie durchgeführt. 7,9 % der Patienten wiesen Metastasen im Level IV-V auf. Bei Hasegawa *et a*l (2017) war die am häufigsten beschriebene Tumorlokalisation, welche in Zusammenhang mit dem Metastasenvorkommen der Level IV-V stand, die Zunge. Das Vorkommen eines oralen Plattenepithelkarzinom der Zunge schien bei Hasegawa *et al* (2017) das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V signifikant zu beeinflussen (p = 0,048).

In einer prospektiven Studie von Agarwal *et al* (2018) wurden 231 Patienten auf das Vorkommen von Metastasen in den Level IIB und IV bei einer c2N0-Situation untersucht [86]. Haupteinschlusskriterium waren Patienten mit einem pathohistologisch nachgewiesenem oralem Plattenepithelkarzinom mit klinisch negativem Hals, die sich einer breiten lokalen

Exzision des Primärtumors mit selektiver ipsilateraler Neck Dissektion der Level I-IV unterzogen. Ausgeschlossen waren Patienten mit Rezidiven, neoadjuvanter Therapie, klinisch und radiologisch knotenpositiven Hälsen, nachgewiesenen Fernmetastasen bei der Erstvorstellung oder chirurgisch inoperable Patienten und solche, die eine bilaterale Neck Dissektion benötigten. Die Ergebnisse von Agarwal *et al* (2018) zeigten, dass 2 Patienten (0,86 %) Metastasen im IIB aufwiesen und bei keinem Patienten Metastasen im Level IV vorlagen [86]. Das Level IIB wurde in unserer Studie nicht gesondert analysiert und wurde daher nicht mit den Ergebnissen von Agarwal *et al* (2018) verglichen. Das Level V wurde bei Agarwal *et al* (2018) nicht mituntersucht, jedoch unterschied sich das Ergebnis von 0 % Metastasenvorkommen im Level IV deutlich von den Ergebnissen, welche in unserer Studie vorlagen. Der c2N0-Status, den alle Studienteilnehmer bei Agarwal *et al* (2018) aufwiesen, könnte hierbei eine wichtige Rolle spielen.

In einer retrospektiven Studie von Jayasuriya *et al* (2021) wurden Daten von 187 Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom und (c2N+)-Stadium untersucht. Im Rahmen der durchgeführten Neck Dissektionen wurden die Lymphknoten der Level I-V entfernt [87].

51 Patienten (27,3 %) wiesen Metastasen im Level IV und 12 Patienten (6,4 %) im Level V auf [87]. Aus der Studie ging nicht eindeutig hervor, wie groß die Anzahl der Patienten war, die Metastasen im Level IV und V zusammen, aufwiesen. Daher ließ sich die Studie nicht exakt mit unseren Ergebnissen vergleichen.

In der prospektiven Studie von Parikh *et a*l (2013) wurden 210 Patienten untersucht, damit die Rolle der Erweiterung der Neck Dissektion um das Level V bei einer (c2N+)-Situation des oralen Plattenepithelkarzinoms bestimmt werden konnte [88]. Verglichen wurde das Vorkommen von Metastasen im Level V bei c2N0, c2N1 und c2N2-Gruppen. 48 Patienten (23 %) wiesen ein c2N0-Stadium auf. Von ihnen wiesen 23 % der Patienten okkulte Metastasen auf, jedoch konnte bei keinem Patienten mit c2N0-Stadium Metastasen im Level V festgestellt werden. 112 Patienten wiesen einen c2N1-Status auf, einer von ihnen (0,82 %) hatte eine Metastase im Level V. 49 Patienten wiesen ein c2N2-Stadium auf. Von diesen 49 Patienten konnten bei 8 Patienten (16 %) Metastasen im Level V nachgewiesen werden. Innerhalb des Gesamtkollektivs wurden bei 9 Patienten (4,29 %) Metastasen im Level V nachgewiesen. Alle diese Patienten wiesen extrakapsuläres Wachstum auf. 8 der Patienten (88,89 %) mit Metastasennachweis im Level V wiesen zudem Lymphgefäßinvasion auf. Alle Patienten mit Metastasen im Level V hatten ein pN2-Stadium. Die häufigste Lokalisation des Tumors bei Metastasenvorliegen im Level V waren Zunge und Mundboden. Hauptlimitation dieser Studie waren fehlende Signifikanzberechnungen.

In der retrospektiven Studie von Kakei *et al* (2020) wurden Daten von 100 Patienten im Zeitraum vom Januar 1999 bis Dezember 2016 ausgewertet [89]. Die Patientin erhielten zusammen mit der Tumorresektion eine MRND. Alle Patienten wiesen metastasensuspekte

Raumforderungen (c2N+) nach erfolgten Staging-Untersuchungen auf. Bei keinem Patienten wurden hierbei Metastasen im Level IV oder V beschrieben. Nach erfolgter Tumorresektion und MRND konnten bei 66 Patienten (66 %) Metastasen in den zervikalen Lymphknoten festgestellt werden. Bei 2 Patienten wurden Metastasen im Level IV beschrieben. Im Level V konnten keine Metastasen nachgewiesen werden. Beide Patienten mit Metastasen im Level IV hatten den Tumor in der Zunge lokalisiert.

Kakei *et al* (2020) kamen zu dem Entschluss, dass die Resektion des Levels V bei einer (c2N+)-Situation nicht indiziert war [89]. Daraus folgerten sie, dass eine SOND bei Patienten mit einem Zungenkarzinom und einer c2N1-Situation, oder bei bestehendem klinischem Verdacht von Metastasen im Level II oder intraoperativ multiplen metastasensuspekten Lymphknoten, keine angemessene Form der Neck Dissektion darstellte. Das Vorkommen von Metastasen im Level IV in dieser Studie in Bezug auf das Gesamtkollektiv betrug 2 %. In Bezug auf eine (pN+)-Situation betrug die Wahrscheinlichkeit 3,03 %.

Bei Arain *et al* (2020) wurde bei 50 Patienten mit c2N0-Status eine elektive Neck Dissektionen durchgeführt. Hierbei war das Level I mit 44 % am häufigsten betroffen, gefolgt von Level II mit 32 % und Level III mit 14 %. Im Level IV wurden bei 4 % der Patienten Metastasen nachgewiesen [71]. In Level V konnten keine Metastasen nachgewiesen werden. Eine Signifikanzbestimmung oder Korrelation mit möglichen Risikofaktoren, welche das Vorkommen beeinflussen könnten, erfolgte nicht.

Obermeier *et al* (2023) untersuchten das Risiko des Wiederauftretens von zervikalen Lymphknotenmetastasen von 228 Patienten [90]. Hierbei wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 erhielt eine Neck Dissektion der Level I-III, während Gruppe 2 eine Neck Dissektion der Level I-V erhielt. 17 Patienten (7,5 %) entwickelten Metastasen im Level I-III. Bei 4 von ihnen wurde initial eine Neck Dissektion der Level I-V durchgeführt. 2 Patienten (0,9 %) entwickelten Metastasen im Level IV-V. Bei beiden Patienten wurde initial eine Dissektion der Level I-III durchgeführt. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Obermeier *et al* (2023) kamen zu dem Entschluss, dass eine Dissektion der Level I-III eine ausreichende Therapie darstellte und Level IV-V nur bei klinisch auffälligem Lymphknotennachweis der Level IV-V ausgeräumt werden sollte.

In der retrospektiven Studie von Jena *et al* (2013) wurden Datensätze von insgesamt 238 Patienten ausgewertet [91]. 218 Neck Dissektionen wurden durchgeführt, hierzu gehörten die SOND, sowie MRND mit oder ohne Erhaltung des M. Sternocleidomastoideus. 66 Patienten (30,72 %) wiesen pathohistologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen auf. Bei 2 Patienten (3,03 %) konnten Metastasen im Level IV und bei 2 Patienten (3,03 %) Metastasen im Level V nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang mit dem Vorkommen von Metastasen im Level I-III wurde bei Jena *et al* (2013) nicht hergestellt [91].

Haranad *et al* (2018) führten eine prospektive Studie an 199 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen durch. Bei 90 % der Patienten wurde eine modifiziert radikale Neck Dissektion durchgeführt [92]. 114 Patienten (57 %) wiesen einen c2N0-Stauts auf. Bei insgesamt 125 Patienten (63 %) konnten keine Metastasen pathohistologisch (pN0) festgestellt werden. 29 Patienten (17 %) wiesen okkulte Metastasen auf. Das Vorkommen von Metastasen im Level IV betrug 1 %. Das Vorkommen von Metastasen im Level V betrug 3 %. Kein Patient mit einem c2N0-Status wies Metastasen im Level V auf. 7 % der Patienten mit (c2N+)-Status wiesen Metastasen im Level V auf. Haranad *et al* (2018) kamen zu dem Schluss, dass bei einem cT1- und cT2-Status auf eine Ausräumung des Levels IIB und V verzichtet werden konnte [92].
Bei Mishra *et al* (2010) wurde das Metastasenvorkommen von 81 Patienten untersucht. 48 Patienten mit c2N0-Status erhielten eine elektive Neck Dissektion, wovon bei 35 Patienten die Level I-III und bei 13 Patienten die Level I-IV ausgeräumt wurden. Bei keinem Patienten mit c2N0-Status konnten Metastasen im Level IV nachgewiesen werden. 33 Patienten wiesen einen (c2N+)-Status auf und erhielten eine MRND, wovon 10 Patienten einen pN0-Status hatten. Bei 3 Patienten (13 %) mit (c2N+)-Status konnten Metastasen im Level IV nachgewiesen werden. Kein Patient wies Metastasen im Level V auf. Bezogen auf das Gesamtkollektiv wiesen 3,7 % der Patienten Metastasen im Level IV auf, wobei hier zu beachten war, dass nicht bei allen Patienten das Level IV ausgeräumt wurde und somit mögliche Skip-Metastasen nicht berücksichtigt wurden. Von den Patienten mit (pN+)-Status wiesen 8,82 % der Patienten Metastasen im Level IV auf. In unserer Studie lag das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V bei einem (pN+)-Status der Level I-III bei 9,8 %.

Bei Patel *et al* (2019) wurde das Vorkommen und die Verteilung von Metastasen bei 30 Patienten, sowie mögliches Vorkommen von Skip-Metastasen untersucht [93]. Insgesamt 34 Neck Dissektionen wurden durchgeführt. Bei 11 Patienten (36,7 %) konnten Metastasen nachgewiesen werden. 10 dieser Patienten wiesen einen (c2N+)-Status auf. Von den insgesamt 704 resezierten Lymphknoten wurden bei 42 (5,96 %) Metastasen nachgewiesen. 3 Metastasen (7,14 %) wurden im Level IV und eine Metastase (2,38 %) im Level V nachgewiesen. Das Vorkommen von Metastasen hierbei bezog sich auf die absolute Anzahl der ausgeräumten Lymphknoten und konnte daher nicht mit den Ergebnissen unserer Studie verglichen werden, da es keine Auskunft über die Anzahl der Patienten gab.
Bei Vishak *et al* (2014) wurde bei 57 Patienten eine modifizierte radikale Neck Dissektion durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge von Risikofaktoren und dem Auftreten von Metastasen bei T1-Zungenkarzinomen zu untersuchen [94]. Insgesamt 21 Patienten (36,85 %) wiesen Metastasen auf. In Bezug auf das Gesamtkollektiv wiesen 2 Patienten (3,51 %) hierbei Metastasen im Level IV auf, während bei einem Patienten (1,75 %) Metastasen im Level V vorlagen. In Bezug auf das Kollektiv mit (pN+)-Status, lagen hierbei bei 9,52 % der Patienten

Metastasen im Level IV und bei 4,76 % der Patienten Metastasen im Level V vor. Zusammenfassend lagen bei 14,28 % der Patienten mit (pN+)-Status Metastasen im Level IV-V vor, was 5,26 % der Patienten des Gesamtkollektivs entsprach.

5.2. Weitere Faktoren

5.2.1. Extrakapsuläres Wachstum

Insgesamt 19 Patienten (32,2 %) unserer Studie wiesen extrakapsuläres Wachstum im Level I-III auf. 15 Patienten hatten trotz extrakapsulärem Wachstum im Level I-III keine Metastasen im Level IV-V. Von den 6 Patienten, die Metastasen im Level IV-V hatten, wiesen 4 Patienten extrakapsuläres Wachstum der Metastasen im Level I-III auf. 40 Patienten (67,8 %) wiesen kein extrakapsuläres Wachstum im Level I-III auf. Bei insgesamt 38 Patienten konnten weder extrakapsuläres Wachstum im Level I-III noch Metastasen im Level IV-V beschrieben werden. In unserer Studie waren die Lokalisationen, die am häufigsten mit extrakapsulärem Wachstum in Verbindung standen, in absteigender Reihenfolge der Mundboden, Oberkiefer und Zunge. Gemäß des exakten Tests nach Fisher bestand in unserer Studie bei einem p-Wert von p = 0,078 kein signifikant statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Metastasen im Level IV-V und dem Vorkommen von extrakapsulärem Wachstum im Level I-III, jedoch konnte man zumindest von einem tendenziellen Einfluss sprechen.

Weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv könnten eine statistisch relevante Signifikanz belegen. So wird das Vorkommen von extrakapsulärem Wachstum der zervikalen Lymphknotenmetastasen im Level I-III als entscheidender prognostischer Faktor bei der Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms eingestuft [14].

In der Studie von Liao *et al* (2011) wurde eine retrospektive Analyse von prognostischen Faktoren bei Patienten mit extrakapsulärem Wachstum durchgeführt [95]. Hierbei wurden 255 Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom, bei denen extrakapsuläres Wachstum in den zervikalen Lymphknoten im Level I-III nachgewiesen wurde, untersucht. Die Patienten wurden primär operativ therapiert. 8,2 % der Patienten wiesen Metastasen im Level IV-V auf. Bei 91,2 % der Patienten konnten keine Metastasen im Level IV-V nachgewiesen werden [95]. Bei Liao *et al* (2011) wurden die Patienten über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren beobachtet. Die 5-Jahres-Kontrollrate, das Vorkommen von Fernmetastasierung und die Überlebensrate waren die wichtigsten Effektgrößen. Das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V und eine Tumorinvasionstiefe von mehr als 12 mm wurden als unabhängige Prädiktoren der 5-Jahres-Überlebensrate festgestellt [95].

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne Metastasen im Level IV-V und einer Invasionstiefe von < 12mm betrug 50 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne Metastasen und einer Invasionstiefe von ≥ 12 mm betrug 28 %. Bei Patienten mit nachgewiesenen Metastasen im Level IV-V betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 10 %. Zusammenfassend ließ sich hierbei feststellen, dass Patienten mit extrakapsulärem Wachstum und nachgewiesenen Metastasen im Level IV-V die schlechteste Prognose in Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebensrate hatten, gefolgt von Patienten mit einer Tumorinvasionstiefe von ≥ 12 mm. Die Rolle des Vorhandenseins von Metastasen im Level IV-V bei extrakapsulärem Wachstum im Hinblick auf die Prognose wurde hierbei deutlich.

Von den 210 untersuchten Patienten bei Parikh *et al* (2013) wiesen, wie oben beschrieben, 9 Patienten (4,29 %) Metastasen im Level V auf. Bei allen diesen Patienten (100 %) lag extrakapsuläres Wachstum vor [88]. Bei unserer Studie konnte bei 4 Patienten (66,67 %) mit Metastasen im Level IV-V ebenfalls extrakapsuläres Wachstum im Level I-III beobachtet werden. Eine Signifikanzbestimmung wurde bei Parikh *et al* (2013) nicht durchgeführt, jedoch war das absolute und relative Vorkommen rein deskriptiv höher als in unserer Studie und unterstützte somit unsere Ergebnisse.

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Mermod *et al* (2016) wurden mögliche Zusammenhänge von extrakapsulärem Wachstum und verschiedenen Faktoren untersucht. Hierbei wurden 84 Artikel, die sich mit Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx befassten, inkludiert [96].

Laut der Meta-Analyse hatte das Vorhandensein extrakapsulären Wachstums einen negativen Einfluss auf das lokoregionale Wiederauftreten von Metastasen, sowie Fernmetastasierung. Die Odds Ratio für ein lokoregionales Rezidiv betrug 1,33 (95 % Konfidenzintervall: 0,86 - 2,07) und für Fernmetastasen 2,18 (95 % Konfidenzintervall: 1,23 - 3,87). Diese Ergebnisse deuteten auf einen Zusammenhang hin.

In der Studie von Shibuya *et al* (2014) wurden 78 Patientendaten retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt. 31 Patienten (39,74 %) wiesen einen pN0-Status auf [97]. 25 Patienten (32,05 %) wiesen einen (pN+)-Status ohne extrakapsuläres Wachstum auf. 22 Patienten (28,21 %) wiesen einen (pN+)-Status mit extrakapsulärem Wachstum auf. Patienten mit (pN+)-Status und vorhandenem extrakapsulärem Wachstum wiesen eine signifikant schlechtere 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate auf als Patienten mit pN0-Status (p = 0,0004) oder (pN+)-Stauts ohne extrakapsuläres Wachstum (p = 0,0086). Auch die krankheitsspezifische Überlebensrate unterschied sich signifikant zu Patienten mit einem pN0-Status ($p < 0,0001$) und Patienten mit einem (pN+)-Status ohne extrakapsuläres Wachstum (p = 0,0038). Die schlechteste Prognose hatten Patienten mit schlecht differenzierten Karzinomen, Karzinomen mit drei oder mehr Metastasen und Karzinomen mit nachgewiesenem extrakapsulärem Wachstum im Level III, IV und V. Das Vorhandensein von

extrakapsulärem Wachstum war häufiger bei Patienten mit Tumoren an der Zunge und am Mundboden.

5.2.2. Anzahl der Metastasen

In unserer Studie beeinflusste das Vorkommen von mehr als einer Metastase im Level I-III das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V statistisch signifikant (p = 0,027).

Nach unserem Wissensstand gibt es keine Studie, die die exakte Anzahl der Metastasen im Level I-III als Risikofaktor des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V untersucht.

In der Studie von Haranadh *et al* (2018) wurde das Vorkommen von Metastasen im Level V mit der Anzahl von Metastasen im Level III korreliert [92]. Der dominante prädiktive Faktor, welcher das Vorkommen von Metastasen im Level V beeinflusste, war der Status des Levels IIB und III. Gemäß der Odds Ratio wiesen Patienten mit einer erhöhten Anzahl von positiven Lymphknoten im Level III 2,64-mal häufiger Metastasen im Level V auf, als Patienten mit einer niedrigeren Anzahl von Metastasen im Level III.

169 Patienten wiesen keine Metastasen im Level III auf, 4 von ihnen hatten einen positiven Lymphknotennachweis im Level V. Bei 8 Patienten konnte eine Metastase im Level III nachgewiesen werden, wovon ein Patient Metastasen im Level V hatte. Ein Patient wies mehr als zwei Metastasen im Level III auf und hatte ebenfalls Metastasen im Level V. Zusammenfassend hatten 2,8 % der Patienten ohne Metastasen im Level III oder mit nur einer Metastase in Level III, Metastasen im Level V. 100 % der Patienten mit zwei oder mehr als zwei Metastasen im Level III wiesen dagegen Metastasen im Level V auf [92]. In unserer Studie wurde die Anzahl der Metastasen im Level I-III kombiniert betrachtet, daher konnte kein direkter Vergleich gezogen werden, jedoch stimmte die Tendenz überein.

5.2.3. pT-Kategorie

In unserer Studie wurde der Zusammenhang des pathologischen T-Stadiums und dem Vorkommen von Metastasen im Level IV-V untersucht. Hierbei konnte bei der Signifikanzbestimmung gemäß des Mann-Whitney-U Tests kein signifikanter Unterschied des pathologischen T-Stadiums bei Patienten mit und Patienten ohne Metastasen im Level IV-V (p = 0,822) beobachtet werden.

Gemäß Haranadh *et al* (2018) bestand ein Zusammenhang zwischen dem klinischem T-Stadium und dem Vorkommen von Metastasen im Level V (p = 0,015) [92]. Von den 172 untersuchten Patienten hatten 16 Patienten ein cT1-Stadium. Keiner der Patienten wies eine Metastase im Level V auf. Von 103 Patienten mit einem cT2-Status wiesen 3 Patienten Metastasen im Level V auf. Bei 16 Patienten wurde ein cT3-Stadium festgestellt, wovon 3

Patienten Metastasen im Level V hatten. 43 Patienten hatten ein cT4-Status, wovon bei keinem Patienten Metastasen im Level V nachgewiesen werden konnte.
Bei Kakei *et al* (2020) war das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V geringer als in unserer Studie [89]. Bei 2 Patienten wurden Metastasen im Level IV beschrieben. Im Level V wurden keine Metastasen nachgewiesen. Das Vorkommen von Metastasen in den verschiedenen Level und Unterlevel IA, IB, II, III, IV und V wurde in Bezug auf die T-Kategorie deskriptiv beschrieben. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, jedoch wurden keine Angaben zum *p*-Wert gemacht.
Bei Vishak *et al* (2014) lagen bei 2 Patienten (3,51 %) des Gesamtkollektivs mit pT1-Status eines Zungenkarzinoms Metastasen im Level IV vor. Bei einem Patienten (1,75 %) mit pT1-Status eines Zungenkarzinoms lag eine Metastase im Level V vor [94]. Eine Signifikanzbestimmung wurde nicht durchgeführt. In unserer Studie wurde kein Fall mit pT1-Status und Metastasen im Level IV-V beschrieben. Ein genauer Vergleich ist nicht möglich, da bei Vishak *et al* (2014) nur Patienten mit pT1-Zungenkarzinomen untersucht wurden.

5.2.4. Größte makroskopische Tumorausdehnung

In unserer Studie beeinflusste die größte makroskopische Tumorausdehnung das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V statistisch nicht signifikant (p = 0,498). Zu diesem Faktor wurden keine Literaturangaben gefunden.

5.2.5. Invasionstiefe

In unserer Studie hatte die Invasionstiefe keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,402) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V. Der Mittelwert der Invasionstiefe bei Patienten mit Metastasen im Level IV-V lag bei 16,67 mm, während der Mittelwert der Tumorinvasionstiefe bei Patienten ohne Metastasen im Level IV-V bei 14,54 mm lag.
In einer Studie von Vassiliou *et al* (2020) wurde die Therapie des c2N0-Halses bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom im Frühstadium untersucht [98]. Hierbei wurden die Ergebnisse der elektiven Neck Dissektion und der „wait and see policy“ verglichen. Zudem wurden Ergebnisse der Studien zur Sentinel-Node-Biopsie zusammengefasst. Nach Vassiliou *et al* (2020) hatte sich die Sentinel-Node-Biopsie als Kompromiss zwischen den beiden polarisierten Standpunkten der elektiven Neck Dissektion und der Beobachtungshaltung herauskristallisiert. Die Autoren empfahlen, dass die elektive Neck Dissektion die Standardbehandlung des c2N0-Halses sein sollte. Sie empfahlen außerdem die Sentinel-Node-Biopsie für bestimmte Fälle, wie z. B. klinisch kleinen (Invasionstiefe < 2 mm) Zungen-, bukkale und alveolären Plattenepithelkarzinomen, sowie Plattenepithelkarzinomen mit histologischer Invasionstiefe von 2 - 4 mm. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Invasionstiefe

ein Schlüsselparameter für die Bewertung des Risikos einer okkulten Metastasierung und der Gesamtprognose der Erkrankung war und bei der Behandlungsplanung berücksichtigt werden sollte.

5.2.6. Knocheninfiltration

In unserer Studie hatte die Knocheninfiltration keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,423) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V. Es gab keine Studien, welche den Zusammenhang der Knocheninfiltration und dem Vorkommen von Metastasen im Level IV-V bei Patienten mit dem oralen Plattenepithelkarzinom untersuchten.

5.2.7. N-Klassifikation

In unserer Studie hatte der c2N-Status keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,052) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V. Jedoch zeigte sich hier eine klare Tendenz. So war das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V bei einer (c2N+)-Situation wahrscheinlicher als bei einer c2N0-Situation.

Das pN-Stadium hatte einen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,002) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V. Ein pN-Status von > 2Nb beeinflusste das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V statistisch signifikant (p = 0,001).

In der retrospektiven Studie von Jayasuriya *et al* (2021) wurden bei 187 Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom die Lymphknoten der Level I-V entfernt [87]. 51 Patienten (27,3 %) wiesen Metastasen im Level IV und 12 Patienten (6,4 %) im Level V auf [87]. Die Studie zeigte, dass ein pN-Stadium von > pN2b das Vorkommen von Metastasen im Level V statistisch signifikant (p = 0,001) beeinflusste. Die Ergebnisse von Jayaruriya *et al* (2021) stimmten mit den Ergebnissen unserer Studie überein.

Kakei *et al* (2020) beschrieben ein Vorkommen von Metastasen im Level IV innerhalb des Gesamtkollektivs von 2 % [89]. In Bezug auf eine (pN+)-Situation betrug hierbei die Wahrscheinlichkeit 3,03 %. Eine Signifikanzbestimmung erfolgte nicht.

Kakei *et al* (2020) kamen zu dem Entschluss, dass die Resektion des Levels V bei einer (c2N+)-Situation nicht indiziert war [89]. Außerdem folgerten sie, dass eine SOND bei Patienten mit einem Zungenkarzinom und einer c2N1-Situation, oder bei bestehendem klinischem Verdacht von Metastasen im Level II oder intraoperativ multiplen metastasensuspekten Lymphknoten, keine angemessene Form der Neck Dissektion darstellte.

5.2.8. Differenzierungsgrad (Grading)

In unserer Studie hatte der Differenzierungsgrad keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 1) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V. Unseres Wissens gab es keine Studien,

die den Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und dem Vorkommen von Metastasen im Level IV-V untersuchten.

5.2.9. Lymphgefäßinvasion (L0/L1)

In unserer Studie lag bei drei Patienten (42,85 %) von den insgesamt 7 Patienten mit Metastasennachweis im Level IV-V eine Lymphgefäßinvasion vor. Somit hatte der Status der Lymphgefäßinvasion keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,128) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.

Bei Parikh *et al* (2013) lag bei 9 von 210 untersuchten Patienten Metastasen im Level V vor [88]. 8 dieser Patienten (88,89 %) wiesen zudem eine Lymphgefäßinvasion auf. Eine Signifikanzberechnung wurde nicht durchgeführt. Deskriptiv unterscheiden sich die Ergebnisse von Parikh *et al* (2013) von den Ergebnissen unserer Studie. Sowohl in unserer Studie als auch der Studie von Parikh *et al* (2013) war das Kollektiv der Patienten mit Metastasen im Level IV-V mit 7 beziehungsweise 8 Patienten klein. Um die Aussagekraft zu erhöhen, sollte hierbei ein größerer Patientenpool untersucht werden.

5.2.10. Gefäßinvasion (V0/V1)

Eine Gefäßinvasion wurde in unserer Studie bei 8,3 % der Patienten beobachtet. 91,7 % der Patienten wiesen keine Gefäßinvasion auf. Von den Patienten mit Gefäßinvasion wurden bei 33,3 % der Patienten Metastasen im Level IV-V beschrieben. 66,6 % der Patienten mit Gefäßinvasion hingegen wiesen keine Metastasen im Level IV-V auf. In unserer Studie gab es bei einem p-Wert von p = 0,101 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Metastasen im Level IV-V und dem Vorkommen von Gefäßinvasion.

In einer Studie von Matsushita *et al* (2015) wurde das Vorhandensein der Gefäßinvasion in Hinblick auf das Wiederauftreten eines oralen Plattenepithelkarzinoms der Zunge untersucht [99]. Daten von insgesamt 89 Patienten wurden retrospektiv analysiert. Die Patienten erhielten eine primär operative Therapie, welche eine Glossektomie und Neck Dissektion beinhaltete. Eine Gefäßinvasion wurde in 23,6 % der Fälle festgestellt. Vorliegende Gefäßinvasion stand in engem Zusammenhang mit dem pathohistologischen Nodalstatus (p = 0,005). 71,9 % der Patienten wiesen keine Metastasen auf, während bei 28.1 % der Patienten Metastasen nachgewiesen werden konnten. Verglichen mit der Studie von Matsushita *et al* (2015) wurde in unserer Studie spezifisch auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V untersucht. Matsushita *et al* (2015) definierten die zervikalen Lymphknotenlevel nicht genauer, was einen direkten Vergleich der Signifikanzen erschwerte. Zudem wurde ausschließlich auf Zungenkarzinome eingegangen, während in unserer Studie das Plattenepithelkarzinom der gesamten Mundhöhle untersucht wurde.

Schlussfolgernd konnte bei Matsushita *et al* (2015) die Annahme getroffen werden, dass bei Patienten mit einem Zungenkarzinom das Vorkommen der Veneninvasion in Zusammenhang mit dem Vorkommen von zervikalen Metastasen stand.

5.2.11. Perineuralscheideninfiltration (Pn0/Pn1)

Bei 23,4 % der Patienten unserer Studie lag eine Perineuralscheideninfiltration vor. 76,6 % der Patienten wiesen keine Perineuralscheideninfiltration auf. 20 % der Patienten mit Perineuralscheideninfiltration hatten Metastasen im Level IV-V. 80 % der Patienten hatten keine Metastasen im Level IV-V. In unserer Studie hatte der Status der Perineuralscheideninfiltration keinen statistisch signifikanten Einfluss (p = 0,135) auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V.

In der Studie von Matsushita *et al* (2015) wurde das Vorhandensein der Perineuralscheideninfiltration in Hinblick auf das Wiederauftreten eines oralen Plattenepithelkarzinoms der Zunge untersucht [99]. Eine Perineuralscheideninfiltration wurde in 27 % der Fälle beobachtet. Die Perineuralscheideninfiltration stand in engem Zusammenhang mit dem pathohistologischen Lymphknotenstatus (p = 0,005). Wie oben bereits erwähnt wurde hier jedoch nicht zwischen den verschiedenen Level unterschieden. Um die Auswirkungen von vorliegender Perineuralscheideninfiltration und dem Auftreten von Metastasen im Level IV-V zu untersuchen, wären weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv erforderlich. Die Wichtigkeit dieser Untersuchung wurde bei Matsushita *et al* (2015) deutlich, da die Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit Perineuralscheideninfiltration signifikant niedriger war als die von Patienten ohne Perineuralscheideninfiltration (p = 0,002).

5.3. Stärken und Limitationen

Eine Limitation dieser Studie war die kleine Anzahl des Gesamtkollektivs von 72 Patienten und die daraus resultierende geringe Anzahl an Patienten mit (pN+)-Status. Die geringe Patientenanzahl war unter anderem auf die strikten Einschluss- und Ausschlusskriterien zurückzuführen, welche zur Homogenität der Studie beitrugen. So wurden Patienten, welche ein Rezidivtumor aufwiesen, ausgeschlossen. Auch eine präoperative Radiotherapie oder Radiochemotherapie galten als Ausschlusskriterium, um sicher zu stellen, dass das Metastasierungsverhalten nicht beeinflusst wurde. Zudem wurden Neck Dissektionen mit fehlender Kennzeichnung der Level ausgeschlossen. Patienten, die fehlerhafte, lückenhafte oder zweifelhafte Dokumentationen auswiesen, wurden ebenfalls nicht inkludiert. In Zukunft empfehlen wir Studien mit einem größeren Patientenkollektiv, möglicherweise auch multizentrische Studien durchzuführen, um unsere Ergebnisse zu unterstützen. Zudem sollten

weitere Studien durchgeführt werden, um mögliche Einflussfaktoren zu untersuchen. Auch eine Auswertung der 5-Jahres-Überlebensrate oder der Gesamtüberlebensrate könnte wichtige Rückschlüsse zu der Prognose geben. Ein weiterer wichtiger Aspekt, welcher bislang in der Literatur noch nicht ausführlich untersucht wurde, war das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V auf der kontralateralen Seite.

Eine weitere Limitation der Studie war die ausschließliche Aufnahme von Patienten mit zervikalen Lymphknotenausräumungen der Level I-V. Keiner der Patienten erhielt eine elektive modifizierte radikale Neck Dissektion. Eine Ausräumung der Level I-V erfolgte ausschließlich mit kurativer Intention bei einem (c2N+)-Status, oder sekundär in Form einer Erweiterung um die Level IV-V nach erfolgter Neck Dissektion der Level I-III und nachgewiesenem (pN+)-Status. So entfielen alle Patienten, welche eine c2N0/pN0-Situation der Level I-III aufwiesen. Aus ethischen Gründen wurde hierbei von einer elektiven modifiziert radikalen Neck Dissektion oder sekundären Erweiterung um die Level IV-V abgesehen, um die Patienten nicht dem operativen Risiko der Neck Dissektion auszusetzen.

Eine Stärke der Studie war die Homogenität. Die strikten Einschluss- und Ausschlusskriterien trugen zu einem einheitlichen Gesamtkollektiv bei und minimierten mögliche Einflussfaktoren. Auch die Staging-Untersuchungen und die anschließende operative Versorgung wurden gemäß den abteilungsinternen Standards einheitlich durchgeführt. Zudem wurde das Risiko einer uneinheitlichen Datenerhebung minimiert, da nur die Autorin dieser Arbeit die Datenerhebung durchführte.

Zur Qualität der Studie trug der interfachdisziplinäre Beschluss des Procederes des einzelnen Patienten durch den onkologischen Arbeitskreis des Kopf-Hals-Tumorboards bei. Alle Patienten wurden prä- und postoperativ vorgestellt, um die bestmögliche Therapie zu gewährleisten. Hierbei wurden Tumorfaktoren, Allgemeinzustand und Alter der Patienten sowie persönliche Therapiewünsche beachtet.

5.4. Schlussfolgerung für die klinische Tätigkeit

Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie kann eine Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V bei einer (pN+)-Situation nach erfolgter Neck Dissektion der Level I-III (SOND) bedingt empfohlen werden. Bei einer pN1-Situation im Level I-III ist die Indikation für eine Erweiterung der Neck Dissektion eher zurückhaltend zu stellen, insbesondere bei Patienten in fortgeschrittenem Alter und bei Patienten, bei denen eine postoperative Radiatio durchgeführt werden soll.

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass bei mehr als einer Lymphknotenmetastase im Level I-III, einer pN-Klassifikation von > pN2b und extrakapsulärem Wachstum im Level I-III eine Erweiterung der Neck Dissektion um die Level IV-V indiziert ist.

Faktoren wie pT-Stadium, Tumorausdehnung, Invasionstiefe, Knocheninfiltration, Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion, Gefäßinvasion und Perineuralscheideninfiltration scheinen keine Rolle für die Entscheidungsfindung zu spielen.

6. Literaturverzeichnis

1 Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; **6**.

2 Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2019; **31**: 13–29.

3 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**: 209–49.

4 Kumari P, Debta P, Dixit A. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation Into Oral Cancer. *Front Pharmacol* 2022; **13**: 1–24.

5 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021; **149**: 778–89.

6 Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon* 2020; **66**.

7 Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: Changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; **83**: 489–501.

8 Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; **8**: 11884–94.

9 Panarese I, Aquino G, Ronchi A, *et al.* Oral and Oropharyngeal squamous cell carcinoma: prognostic and predictive parameters in the etiopathogenetic route. Expert Rev Anticancer Ther. 2019; **19**: 105–19.

10 Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; **45**: 309–16.

11 Windon MJ, D'Souza G, Rettig EM, *et al.* Increasing prevalence of HPV-positive oropharyngeal cancers among older adults. *Cancer* 2018; **124**: 2993–9.

12 Petersen PE. Oral cancer prevention and control - The approach of the World Health Organization. *Oral Oncol* 2009; **45**: 454–60.

13 Chakraborty D, Natarajan C, Mukherjee A. Advances in oral cancer detection. *Adv Clin Chem* 2019; **91**: 181–200.

14 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0. 2021, AWMF Registriernummer: 007/100OL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/ (Zuletzt abgerufen am 21.10.2022).

15 Galvin S, Moran GP, Healy CM. Influence of site and smoking on malignant transformation in the oral cavity: Is the microbiome the missing link? *Frontiers in Oral Health* 2023; **4**.

16 Kademani D. Oral cancer. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**: 878–87.

17 Hecht SS, Hatsukami DK. Smokeless tobacco and cigarette smoking: chemical mechanisms and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2022; **22**: 143–55.

18 Risikobewertung B für. Vorläufige gesundheitliche Bewertung von Nikotinbeuteln (Nikotinpouches). *BfR-Stellungnahmen* 2022; **2022**: 1–21.

19 Ford PJ, Rich AM. Tobacco Use and Oral Health. *Addiction* 2021; **116**: 3531–40.

20 Bosetti C, Talamini R, Levi F, *et al.* Fried foods: A risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer* 2002; **87**: 1230–3.

21 Ray J. Oral potentially malignant disorders: Revisited. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 2017; **21**: 326–7.

22 Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: A concise update. *Oral Dis* 2010; **16**: 328–32.

23 Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartsos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors Diagnosis. *J Dent Res* 2002; **81**: 192–7.

24 Noor A, Stepan L, Kao SST, *et al.* Reviewing indications for panendoscopy in the investigation of head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Laryngology and Otology* 2018; **132**: 901–5.

25 Mehrotra R, Gupta DK. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: Avenues to early detection. Head Neck Oncol. 2011; **3**.

26 Tan Y, Wang Z, Xu M, *et al.* Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci* 2023; **15**.

27 Omar E. Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Head Face Med* 2015; **11**.

28 Stuani VT, Rubira CMF, Sant'Ana ACP, Santos PSS. Salivary biomarkers as tools for oral squamous cell carcinoma diagnosis: A systematic review. *Head Neck* 2017; **39**: 797–811.

29 Reshma VJ, Shihab Anwar A, Mufeed A, Vadivazhagan, Issac JK. Characterization of cervicofacial lymphnodes - A clinical and ultrasonographic study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; **8**.

30 Rao LP, Das SR, Mathews A, Naik BR, Chacko E, Pandey M. Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: Investigation by clinical examination and orthopantomogram. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; **33**: 454–7.

31 Uribe S, Rojas LA, Rosas CF. Accuracy of imaging methods for detection of bone tissue invasion in patients with oral squamous cell carcinoma. *Dentomaxillofacial Radiology* 2013; **42**.

32 Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, *et al.* A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *American Journal of Neuroradiology* 2006; **27**: 114–22.

33 Wiener E, Pautke C, Link TM, Neff A, Kolk A. Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur J Radiol* 2006; **58**: 113–8.

34 Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 712–20.

35 Sumi M, Kimura Y, Sumi T, Nakamura T. Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007; **26**: 1626–33.

36 Andrle J, Schartinger VH, Schwentner I, Deibl M, Sprinzl GM. Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: Are they appropriate? *Journal of Laryngology and Otology* 2009; **123**: 885–8.

37 Roh JL, Yeo NK, Kim JS, *et al.* Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007; **43**: 887–93.

38 Ng SH, Yen TC, Chang JTC, *et al.* Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *Journal of Clinical Oncology* 2006; **24**: 4371–6.

39 Regelink G, Brouwer J, De Bree R, *et al.* Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: Value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med* 2002; **29**: 1024–30.

40 Humphris GM, Freeman R, Clarke HMM. Risk perception of oral cancer in smokers attending primary care: A randomised controlled trial. *Oral Oncol* 2004; **40**: 916–24.

41 Brierley JD. TNM Classification of Malignant Tumours, (UICC), 8th edn. Wiley-Blackwell, 2017.

42 Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; **18**.

43 Mashberg A. Diagnosis of early oral and oropharyngeal squamous carcinoma: obstacles and their amelioration. *Oral Oncol* 2000; **36**: 253–5.

44 Fortin A, Couture C, Doucet R, Albert M, Allard J, Tetu B. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol* 2001; **19**: 4107–16.

45 McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I, *et al.* Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003; **41**: 224–31.

46 Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, Van Der Wal JE, Van Der Waal I. The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: An analysis of 37 patients. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2002; **31**: 11–5.

47 Kowalski L, Sanabria A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence Lo svuotamento laterocervicale elettivo nel carcinoma orale: revisione critica dell'evidenza. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007; **27**: 113–7.

48 Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, *et al.* Neck dissection: Then and now. *Auris Nasus Larynx* 2006; **33**: 365–74.

49 Teymoortash A, Werner JA. Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Laryngorhinootologie* 2012; **91**: 102–22.

50 Sakata J, Hirosue A, Yoshida R, *et al.* HMGA2 Contributes to Distant Metastasis and Poor Prognosis by Promoting Angiogenesis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2019; **20**.

51 Hasegawa T, Tanakura M, Takeda D, *et al.* Risk factors associated with distant metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2015; **152**: 1053–60.

52 Ndiaye C, Mena M, Alemany L, *et al.* HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 1319–31.

53 O'Rorke MA, Ellison M V., Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2012; **48**: 1191–201.

54 Bacher M, Cornelius C-P, Gellrich N-C, *et al.* Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Hrsg: Schwenzer N, Ehrenfeld M, ed. 4th edn. Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag , 2011: 233–8.

55 Wang Z, Zhang S, Pu Y, Wang Y, Lin Z, Wang Z. Accuracy of cone-beam computed tomography for the evaluation of mandible invasion by oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health* 2021; **21**.

56 Muscatello L, Lenzi R, Pellini R, Giudice M, Spriano G. Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: A 13-year experience. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2010; **267**: 759–64.

57 Rosti A, Ammar A, Pignatti M, *et al.* SCIP flap in head and neck reconstruction after oncologic ablative surgery: a systematic review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2024; **281**: 1083–93.

58 Bacher M, Cornelius C-P, Gellrich N-C, *et al.* Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Hrsg: Schwenzer N, Ehrenfeld M, ed. 4th edn. Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag , 2011: 384–9.

59 Lin CH, Kang CJ, Tsao CK, *et al.* Priority of fibular reconstruction in patients with oral cavity cancer undergoing segmental mandibulectomy. *PLoS One* 2014; **9**.

60 Subash P, Nerurkar SA, Krishnadas A, Vinay V, Iyer S, Manju V. Patient Specific Alloplastic Implant Reconstruction of Mandibular Defects–Safe Practice Recommendations and Guidelines. *J Maxillofac Oral Surg* 2023; **22**: 28–36.

61 Tan Y, Wang Z, Xu M, *et al.* Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci* 2023; **15**.

62 Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Huovinen R, *et al.* Articles Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 1145–51.

63 Pranadwista ZF, Nur'aeny N. Effectiveness of natural-based products for radiation-induced oral mucositis therapy: A systematic review. *Cancer Treat Res Commun* 2023; **36**: 1–7.

64 Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, *et al.* Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; **355**: 949–55.

65 Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, *et al.* Neck dissection: Then and now. *Auris Nasus Larynx* 2006; **33**: 365–74.

66 Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R. Neck Dissection Classification Update Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *rch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; **128**: 751–8.

67 Bacher M, Cornelius C-P, Gellrich N-C, *et al.* Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Hrsg: Schwenzer N, Ehrenfeld M, ed. 4th edn. Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag , 2011: 73–6.

68 Werner JA, Dünne A-A, Lippert · B M. Die Neck dissection kann mit dem Ziel eines Staging-Verfahrens oder auch mit therapeutischer, d. h. kurativer Intention durchgeführt werden. Zielsetzungen einer Neck dissection Operatives Staging-Verfahren Kurative Intention Indikationen zur Halsopera-tion bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen Teil 2. Neck dissection beim klinischen N0-Hals. *HNO* 2002; **50**: 370–9.

69 Robbins KT, Clayman G, Levine PA, *et al.* Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American

Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; **128**: 751–8.

70 Zainal FR, Abdul Rahman ZA, Daniel Lim KH, Chan SS, Tan CC. Prevalence of occult cervical lymph nodes metastasis in CN0 in oral squamous cell carcinoma (OSCC). *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2024.

71 Arain AA, Rajput MSA, Ansari SA, *et al.* Occult Nodal Metastasis in Oral Cavity Cancers. *Cureus* 2020; **12**: 1–6.

72 Wu J, Kong L, Field X, Ebrahim AK. The incidence of occult level IV nodal metastasis in tongue squamous cell carcinoma: a 20 year review. *ANZ J Surg* 2022; **92**: 3259–63.

73 Wu-long J, Wei-min Y, Jia-wei Z, *et al.* Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer. *Chin Med J (Engl)* 2008; **121**: 1871–4.

74 Henick DH, Silver CE, Heller KS, Shaha AR, El GH, Wolk DP. Supraomohyoid neck dissection as a staging procedure for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck* 1995; **17**: 119–23.

75 Thoenissen P, Heselich A, Deeg S, *et al.* Extent of Neck Dissection and Cervical Lymph Node Involvement in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2022; **12**.

76 D'Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR, *et al.* Elective neck dissection for the management of the NO neck in early cancer of the oral tongue: Need for a randomized controlled trial. *Head Neck* 2009; **31**: 618–24.

77 Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of 'skip metastases' in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997; **19**: 14–9.

78 Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC. Management of contralateral no neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2006; **28**: 896–901.

79 Henneman R, Schats W, Karakullukcu MB, *et al.* Surgical site complications of post-chemoradiotherapy neck dissection: Urgent need for standard registration. *European Journal of Surgical Oncology* 2021; **47**: 764–71.

80 Kerawala CJ, Heliotos M. Prevention of complications in neck dissection. *Head Neck Oncol* 2009; **1**: 35.

81 Schild HH, Strassburg CP, Welz A, Kalff J. Treatment options in patients with chylothorax. *Dtsch Arztebl Int* 2013; **110**: 819–26.

82 Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; **66**: 109–13.

83 Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; **10**: 160–7.

84 Altuwaijri AA, Aldrees TM, Alessa MA. Prevalence of Metastasis and Involvement of Level IV and V in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Cureus* 2021; **13**: 1–13.

85 Hasegawa T, Shibuya Y, Takeda D, *et al.* Prognosis of oral squamous cell carcinoma patients with level IV/V metastasis: An observational study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2017; **45**: 145–9.

86 Agarwal SK, Akali NR, Sarin D. Prospective analysis of 231 elective neck dissections in oral squamous cell carcinoma with node negative neck—To decide the extent of neck dissection. *Auris Nasus Larynx* 2018; **45**: 156–61.

87 Jayasuriya NSS, Mannapperuma NT, Siriwardana S, *et al.* Incidence of metastasis to level V lymph nodes in clinically positive necks among Sri Lankan patients with oral squamous cell carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2021; **59**: 771–5.

88 Parikh DG, Chheda YP, Shah S V., Patel AM, Sharma MR. Significance of Level V Lymph Node Dissection in Clinically Node Positive Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Evaluation of Potential Risk Factors for Level V Lymph Node Metastasis. *Indian J Surg Oncol* 2013; **4**: 275–9.

89 Kakei Y, Komatsu H, Minamikawa T, *et al.* Extent of neck dissection for patients with clinical N1 oral cancer. *Int J Clin Oncol* 2020; **25**: 1067–71.

90 Obermeier KT, Liokatis P, Haidari S, Kakoschke TK, Kraus M, Smolka W. Lymph nodal recurrence in levels IV and V in oral squamous cell carcinoma after neck dissection. *ANZ J Surg* 2023; **93**: 1688–93.

91 Jena A, Banoth M, Reddy S, Vamsi R, Patnayak R. Surgical management of the neck in oral cancers: A single-institute experience from South India. *Archives of International Surgery* 2013; **3**: 106–11.

92 Haranadh S, Nandyala R, Bodagala V, Hulikal N. A prospective analysis of prevalence of metastasis in levels IIB and V neck nodes in patients with operable oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2018; **83**: 115–9.

93 Patel S, Singh I, Gulati A, Khurana N. A Study on Neck Nodes in Oral Cancers, with Special Reference to Skip Metastasis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2019; **71**: 474–81.

94 S V, Rohan V. Cervical node metastasis in T1 squamous cell carcinoma of oral tongue-pattern and the predictive factors. *Indian J Surg Oncol* 2014; **5**: 104–8.

95 Liao CT, Lee LY, Huang SF, *et al.* Outcome analysis of patients with oral cavity cancer and extracapsular spread in neck lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**: 930–7.

96 Mermod M, Tolstonog G, Simon C, Monnier Y. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2016; **62**: 60–71.

97 Shibuya Y, Ohtsuki Y, Hirai C, *et al.* Oral squamous cell carcinoma with microscopic extracapsular spread in the cervical lymph nodes. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; **43**: 387–92.

98 Vassiliou L V., Acero J, Gulati A, *et al.* Management of the clinically N0 neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMFS position paper. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2020; **48**: 711–8.

99 Matsushita Y, Yanamoto S, Takahashi H, *et al.* A clinicopathological study of perineural invasion and vascular invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; **44**: 543–8.

7. Anhang

Nebenzielparameter

Übersicht über die Nebenzielparameter der Studie. Darstellung der Variablen, Kategorie/ Einheit, Skalierung.

Variabel	Kategorie/ Einheit	Skalierung	
Demographische Patientendaten	Pseudonymisierte Patientenkennung	1-100	Metrisch
	Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	0-100	Metrisch
	Geschlecht	Männlich/ weiblich	Nominal
Tumorangaben	Lokalisation	Oropharynx, Oberlippe, Planum buccale, Mundboden, Zungenrand, Zungengrund, Oberkiefer anterior, Oberkiefer posterior, Unterkiefer anterior, Unterkiefer posterior, harter Gaumen	Nominal
	pT Staging	Tis-T4	Ordinal
	Größte makroskopische Tumorausdehnung	0-100	Metrisch
	Invasionstiefe	0-100	Metrisch
	Lokal infiltrierte Strukturen	Mandibula/ Maxilla/ Keine Infiltration	Nominal
	Differenzierungsgrad	G0-G4	Ordinal

	Residual-Status	RX-R2	Ordinal
	Lymphgefäßinvasion	L0-L1	Nominal
	Veneninvasion	V0-V2	Ordinal
	Perineuralscheiden-infiltration	Pn0-Pn4	Ordinal

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Verteilung des Patientengeschlechts 40
Abbildung 2. Histogramm der Altersverteilung 41
Abbildung 3. Verteilung der Altersgruppe nach Geschlecht 42
Abbildung 4. Kreisdiagramm der Verteilung der Tumorlokalisation 47
Abbildung 5. Verteilung der pathologischen T-Klassifikation 48
Abbildung 6. Histogramm der größten makroskopischen Tumorausdehnung 49
Abbildung 7. Verteilung der Tumorausdehnung gemäß der TNM 50
Abbildung 8. Histogramm der Invasionstiefe 51
Abbildung 9. Verteilung der Invasionstiefe gemäß der TNM 52
Abbildung 10. Kreisdiagramm der Knocheninfiltration 53
Abbildung 11. Verteilung des klinischen N-Stadiums 54
Abbildung 12. Verteilung des pathologischen N-Stadiums 55
Abbildung 13. Kreisdiagramm des extrakapsulären Wachstums 57
Abbildung 14. Verteilung des Residualtumorstatus 58
Abbildung 15. Verteilung des Differenzierungsgrades 59
Abbildung 16. Verteilung der Lymphgefäßinvasion 60
Abbildung 17. Verteilung der Gefäßinvasion 61
Abbildung 18. Verteilung der Perineuralscheideninfiltration 62
Abbildung 19. Verteilung der Patienten mit SOND 63
Abbildung 20. Verteilung der Patienten mit Erweiterung um die Level IV-V 64
Abbildung 21. Verteilung der Patienten mit MRND 66
Abbildung 22. Vorkommen von Metastasen im Level I-III rechts 68
Abbildung 23. Vorkommen von Metastasen im Level I-III links 69
Abbildung 24. Vorkommen von Metastasen im Level I-III 70
Abbildung 25. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V rechts 71
Abbildung 26. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V links 72
Abbildung 27. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V 73
Abbildung 28. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation der Level I-III 74
Abbildung 29. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit von extrakapsulärem Wachstum 78
Abbildung 30. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Metastasenanzahl im Level I-III 81
Abbildung 31. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pT-Stadiums 84

Abbildung 32. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Knocheninfiltration 92
Abbildung 33. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des N-Stadiums 93
Abbildung 34. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen N-Stadiums 95
Abbildung 35. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V nach pN2b-Status 99
Abbildung 36. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades 100
Abbildung 37. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Lymphgefäßinvasion 104
Abbildung 38. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Gefäßinvasion 105
Abbildung 39. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Perineuralscheideninfiltration 107

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. TNM-Klassifikation gemäß der UICC 2017, 8. Edition 22
Tabelle 2. Zervikale Lymphknoten nach Robbins 30
Tabelle 3. Deskriptive Statistik des Alters in Jahren 41
Tabelle 4. Verteilung der Altersgruppe nach Geschlecht 42
Tabelle 5. Hauptzielparameter der Studie 43
Tabelle 6. Verteilung nach Tumorlokalisation 46
Tabelle 7. Verteilung der Häufigkeiten des pT-Status 47
Tabelle 8. Deskriptive Statistik der größten makroskopischen Tumorausdehnung (mm) 49
Tabelle 9. Verteilung der Tumorausdehnung gemäß der TNM 50
Tabelle 10. Deskriptive Statistik der Invasionstiefe (mm) 51
Tabelle 11. Verteilung der Invasionstiefe gemäß der TNM 52
Tabelle 12. Verteilung der Knocheninfiltration 53
Tabelle 13. Verteilung des klinischen N-Stadiums 54
Tabelle 14. Verteilung des pathologischen N-Stadiums 55
Tabelle 15. Kreuztabelle: Klinischer N-Status und pathologischer N-Status 56
Tabelle 16. Verteilung des extrakapsulären Wachstums der Level I-III 56
Tabelle 17. Verteilung des Residualtumorstatus 57
Tabelle 18. Verteilung des Differenzierungsgrades 58
Tabelle 19. Verteilung der Lymphgefäßinvasion 59
Tabelle 20. Verteilung der Gefäßinvasion 60
Tabelle 21. Verteilung der Perineuralscheideninfiltration 61
Tabelle 22. Verteilung der Patienten mit SOND 62
Tabelle 23. Verteilung der Patienten mit SOND in Abhängigkeit der Tumorlokalisation 63
Tabelle 24. Verteilung der Patienten mit Erweiterung um die Level IV-V 64
Tabelle 25. Verteilung der Patienten mit Erweiterung um die Level IV-V in Abhängigkeit der Tumorlokalisation 65
Tabelle 26. Verteilung der Patienten mit MRND 65
Tabelle 27. Verteilung der Patienten mit MRND in Abhängigkeit der Tumorlokalisation 66
Tabelle 28. Darstellung der resezierten Lymphknotenlevel 67
Tabelle 29. Vorkommen von Metastasen im Level I-III rechts 67
Tabelle 30. Vorkommen von Metastasen im Level I-III links 68
Tabelle 31. Vorkommen von Metastasen im Level I-III 69
Tabelle 32. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V rechts 70
Tabelle 33. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V links 71
Tabelle 34. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V 72

Tabelle 35. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V bei (pN+)-Situation der Level I-III ... 73
Tabelle 36. Interferenzstatistik: Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation im Level I-III ... 75
Tabelle 37. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V bei einer (pN+)-Situation im Level I-III ... 75
Tabelle 38. Interferenzstatistik: Metastasen im Level IV-V ... 76
Tabelle 39. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V ... 76
Tabelle 40. Kreuztabelle des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des extrakapsulären Wachstums ... 77
Tabelle 41. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen Level IV-V bei extrakapsulärem Wachstum im Level I-III ... 79
Tabelle 42. Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V und der Anzahl der Metastasen ... 80
Tabelle 43. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen Level IV-V bei mehr als einer Metastase im Level I-III ... 80
Tabelle 44. Deskriptive Statistik des *t*-Tests unabhängiger Stichproben von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasen im Level I-III ... 82
Tabelle 45. Signifikanz des *t*-Tests unabhängiger Stichproben zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasen im Level I-III ... 82
Tabelle 46. Deskriptive Statistik des Mann-Whitney-U-Tests von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasen im Level I-III ... 83
Tabelle 47. Mann-Whitney-U-Test zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasen im Level I-III ... 83
Tabelle 48. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums ... 84
Tabelle 49. Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums ... 85
Tabelle 50. Deskriptive Statistik des Mann-Whitney-U-Test zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums ... 86
Tabelle 51. Mann-Whitney-U-Test zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums ... 86
Tabelle 52. Deskriptive Häufigkeit des *t*-Tests unabhängiger Stichproben von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der größten makroskopischen Tumorausdehnung ... 87
Tabelle 53. *t*-Test unabhängiger Stichproben zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der größten makroskopischen Tumorausdehnung ... 87
Tabelle 54. Deskriptive Statistik des Mann-Whitney-U-Tests von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Anzahl der größten makroskopischen Tumorausdehnung ... 88

Tabelle 55. Mann-Whitney-U-Test zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der größten makroskopischen Tumorausdehnung 88
Tabelle 56. Deskriptive Statistik des *t*-Tests unabhängiger Stichproben von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Invasionstiefe 89
Tabelle 57. *t*-Test unabhängiger Stichproben zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Invasionstiefe 89
Tabelle 58. Deskriptive Statistik des Mann-Whitney-U-Tests von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Invasionstiefe 90
Tabelle 59. Mann-Whitney-U-Test zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Anzahl der Invasionstiefe 90
Tabelle 60. Kreuztabelle der Verteilung des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit der Knocheninfiltration 91
Tabelle 61. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen Level IV-V in Abhängigkeit der Knocheninfiltration 91
Tabelle 62. Zusammenhang des klinischen N-Stadiums und dem Vorkommen von Metastasen im Level IV-V 93
Tabelle 63. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen Level I-V in Abhängigkeit des klinischen N-Stadiums 94
Tabelle 64. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pN-Stadiums 95
Tabelle 65. Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pN-Stadiums 96
Tabelle 66. Deskriptive Statistik des Mann-Whitney-U-Tests zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pN-Stadiums 97
Tabelle 67. Signifikanzbestimmung zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pN-Stadiums 97
Tabelle 68. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des pN2b-Status 98
Tabelle 69. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen Level I-V in Abhängigkeit des pN2b-Status 98
Tabelle 70. Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades 100
Tabelle 71. Deskriptive Häufigkeit des Vorkommens von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades 101
Tabelle 72. Deskriptive Statistik des Mann-Whitney-U-Tests von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades 102
Tabelle 73. Mann-Whitney-U-Test zum Vorkommen von Metastasen im Level IV-V in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades 102
Tabelle 74. Einfluss von Lymphgefäßinvasion auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V 103

Tabelle 75. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen Level IV-V in Abhängigkeit der Lymphgefäßinvasion 103
Tabelle 76. Einfluss von Gefäßinvasion auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V 105
Tabelle 77. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen Level IV-V in Abhängigkeit der Gefäßinvasion 106
Tabelle 78. Einfluss von Perineuralscheideninfiltration auf das Vorkommen von Metastasen im Level IV-V 107
Tabelle 79. Signifikanz des Vorkommens von Metastasen Level IV-V in Abhängigkeit der Perineuralscheideninfiltration 108