

Aus der Klinik und Poliklinik für  
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. P. Klußmann

**Einfluss der Lymphknoten-Ratio und des  
zervikalen Metastasierungsmusters auf das  
Überleben bei HPV-induzierter Karzinogenese  
des Oropharynx**

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

vorgelegt von  
Dr. med. dent. Ben Hennig  
aus Teheran (Iran)

promoviert am 02. September 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. S. J. Sharma  
2. Gutachter: Privatdozent Dr. rer. nat. C. U. Hübbers

## 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 liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Köln von Frau Priv. Doz. Shachi Jenny Sharma zur Verfügung gestellt.

## 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 26.05.2024

Ben Hennig

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Jens Peter Klußmann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Köln für die Möglichkeit danken, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. Shachi Jenny Sharma, leitende Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Köln und stellvertretende Klinikdirektorin, für die stets hervorragende Betreuung, die ständige Hilfsbereitschaft und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Köln, insbesondere Herrn Dr. Jannik Johannsen, der mir in vielen Fragen eine sehr große Hilfe war.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Verlobten Jennifer meinen tiefsten Dank aussprechen. Ohne ihre sehr geduldige und liebevolle Unterstützung während meines gesamten Studiums wäre diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Meinen liebevollen Eltern gewidmet....

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>9</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1. Das Oropharynxkarzinom	10
2.1.1. Anatomie des Pharynx	10
2.1.2. Epidemiologie	11
2.1.3. Ätiologie und Risikofaktoren	12
2.1.4. TNM-Klassifikation und UICC	12
2.1.5. Symptome und Diagnostik	16
2.1.6. Therapie und Prognose	16
2.2. Das humane Papillomavirus	17
2.2.1. Aufbau und Subtypen	17
2.2.2. Infektion, Integration und Replikation	18
2.2.3. Bedeutung der viralen Onkoproteine E6 und E7	19
2.2.4. p16-Status	19
2.3. Die Neck Dissection	20
2.3.1. Topographie der Halslymphknoten	20
2.3.2. Entwicklung der Neck Dissection	23
2.3.3. Klassifikation der Neck Dissection	24
2.3.4. N-Kategorie	25
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	26
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>28</b>
3.1. Patientenkollektiv	28
3.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien	28
3.3. Vorgehensweise der Datenerhebung	29
3.4. Gruppierung und statistische Methoden	30

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>32</b>
4.1.	Patientenkollektiv	32
4.1.1.	Biometrische Merkmale	32
4.1.2.	Alkohol- und Nikotinkonsum	32
4.1.3.	Überlebensstatus	33
4.2.	Tumordiagnosen	33
4.2.1.	Tumorlokalisation	33
4.2.2.	HPV-Status	34
4.2.3.	Extrakapsuläres Wachstum	34
4.2.4.	Grading	35
4.2.5.	Weitere histopathologische Parameter	35
4.2.6.	TNM-Klassifikation und UICC-Stadien	36
4.3.	Therapien	37
4.3.1.	Ausgewählte Therapiemaßnahmen	37
4.4.	Auswertung der ipsilateralen Neck Dissection	38
4.4.1.	Häufigkeit der separaten Level-Resektionen in der ipsilateralen Neck Dissection	38
4.4.2.	Lymphknotenausbeute und Anzahl von Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection	39
4.4.3.	Häufigkeit der kombinierten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection	39
4.4.4.	Lymphknotenausbeute und Anzahl von Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection	40
4.4.5.	Kapselüberschreitende Lymphknotenmetastasen in der ipsilateralen Neck Dissection	41
4.4.6.	LNR und LODDS der ipsilateralen Neck Dissection	41
4.5.	Auswertung der kontralateralen Neck Dissection	42
4.5.1.	Lymphknotenausbeute und Anzahl von Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection	42
4.5.2.	Häufigkeit der kombinierten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection	43
4.5.3.	Lymphknotenausbeute und Anzahl von Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection	43
4.5.4.	Kapselüberschreitende Lymphknotenmetastasen in der kontralateralen Neck Dissection	44
4.5.5.	LNR und LODDS der kontralateralen Neck Dissection	45
4.6.	Überlebensanalysen	45
4.6.1.	Einfluss der biometrischen Merkmale auf das Gesamtüberleben	45
4.6.2.	Einfluss der Tumordiagnosen auf das Gesamtüberleben	46

4.6.3.	Einfluss der Therapiemaßnahmen auf das Gesamtüberleben	48
4.6.4.	Einfluss von LNR, LODDS und ECS auf das Gesamtüberleben unabhängig vom HPV-Status	48
4.7.	HPV-spezifische Auswertung der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten und Metastasen, sowie deren Level-spezifischen Verteilung	50
4.8.	HPV-spezifische Auswertung von LNR, LODDS und ECS	52
4.9.	ECS und Anzahl positiver Lymphknoten als neue Kriterien der N-Kategorie der 8. Auflage der TNM-Klassifikation	53
5.	<b>DISKUSSION</b>	<b>56</b>
5.1.	HPV-Prävalenz innerhalb des Gesamtkollektivs	57
5.2.	Aktualisierung der TNM-Klassifikation von der 7.- auf die 8. Auflage	58
5.3.	Lymphknotenertrag (LNR)	59
5.4.	Logarithmus des Verhältnisses zwischen der Anzahl der positiven Knoten und der Anzahl der negativen Knoten (LODDS)	60
5.5.	ECS und Anzahl positiver Lymphknoten als Faktoren der N-Kategorie der 8. Auflage der TNM-Klassifikation	61
6.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>63</b>
7.	<b>ANHANG</b>	<b>72</b>
7.1.	Abbildungsverzeichnis	72
7.2.	Tabellenverzeichnis	73

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
c	clinical
CDK	cyclin dependent kinase
CUP	Cancer of unknown primary
CT	Computertomographie
DNA	deoxyribonucleic acid
ECS	Extracapsular spread
G	Grading
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPSG	Heparinsulfat-Proteoglykane
HPV	humane Papillomavirus
hr	high-risk
HR	Hazard Ratio
INK	inhibitor of cyclin-dependent kinase
KI	Konfidenzintervall
LCR	long-coding-region
LNR	lymph node ratio
LODDS	Log odds of positive lymph nodes
lr	low-risk
M	Metastasis
M.	Musculus
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Node
N.	Nervus
OPSCC	oropharyngeal squamous cell carcinoma
p	pathological
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNOD	total number of positive lymph nodes
pRB	Retinoblastomsprotein
R	Resttumor
T	Tumor
TNOD	total number of lymph nodes
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## 1. Zusammenfassung

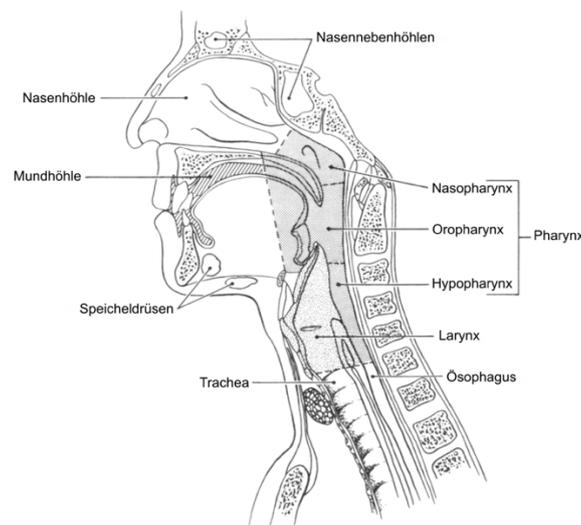
In der vorliegenden Arbeit wurde das zervikale Metastasierungsmuster sowie der sogenannte Lymphknotenertrag (LNR), der natürliche Logarithmus des Quotienten aus der Anzahl positiver- und negativer Lymphknoten (LODDS) und das Vorhandensein eines extrakapsulären Wachstums (ECS) bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx in Abhängigkeit ihres HPV-Status hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2017 in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln aufgrund der Diagnose eines Oropharynxkarzinoms eine chirurgische Therapie erhielten und mindestens über einen Zeitraum von zwei Jahren nachkontrolliert wurden. Ein Schwerpunkt der Datenerhebung lag auf der Auswertung histopathologischer Gutachten zur Ermittlung der Anzahl und Verteilung positiv-resezierter (Lymphknoten mit Tumornachweis) und negativ-resezierter Lymphknoten (Lymphknoten ohne Tumornachweis) sowie der Aktualisierung der TNM-Klassifikation auf Grundlage der aktuell geltenden Kriterien der 8. Auflage der UICC. Es erfolgte eine deskriptive Analyse von Patienten-, Tumor- und Therapie-spezifischen Daten. In einem weiteren Schritt wurde über eine Datenanalyse die Anzahl positiver – und negativer Lymphknoten sowie ihr Verteilungsmuster auf die unterschiedlichen Level nach Robbins und das Vorhandensein von ECS ermittelt. Mittels dieser Daten wurden LNR und LODDS berechnet. Anschließend folgten Überlebensanalysen hinsichtlich des Einflusses des Verteilungsmusters negativ- und positiv resezierter Lymphknoten sowie von LNR, LODDS und ECS auf das Gesamtüberleben und Analysen HPV-spezifischer Unterschiede o.g. Parameter. Von den 106 Oropharynxkarzinomen waren 65 HPV-positiv (61,3%) und 41 HPV-negativ (38,7%). Hinsichtlich der Prognose der Patienten wiesen HPV-positive Patienten, im Vergleich zu HPV-negativen Patienten, ein signifikant besseres Überleben auf ( $p$ -Wert= 0,01). Bei der Aktualisierung der TNM-Klassifikation von der 7. auf die 8. Auflage konnte ein „downstaging“ von Patienten mit hohen UICC-Stadien festgestellt werden. In der vorliegenden Studie konnte LNR (Log-Rank Test,  $p$ -Wert: 0,04) und LODDS (Log-Rank Test,  $p$ -Wert: 0,03) als prognostisch signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Des Weiteren konnte ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten HPV-positiver und HPV-negativer Patienten von LODDS ( $p$ = 0,015) und ECS identifiziert werden. Ein extrakapsuläres Wachstum lag in der ipsilateralen Neck Dissection bei 29,2% der Fälle vor (31 Patienten) und wies für das Gesamtkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf, wenngleich Patienten mit einem vorhandenen ECS eine geringere 2-Jahresüberlebensrate aufwiesen als Patienten ohne ECS. Des Weiteren wies ECS einen signifikanten Einfluss auf das Überleben HPV-negativer Patienten auf ( $p$ = 0,005).

## 2. Einleitung

### 2.1. Das Oropharynxkarzinom

#### 2.1.1. Anatomie des Pharynx

Der Pharynx (Rachen) ist ein ca. 12-15 cm langer muskulärer Schlauch der sich von der Schädelbasis bis zum Ösophagus erstreckt. Er dient sowohl der Weiterleitung der Atemluft aus der Nase und dem Mund in die Trachea als auch der Weiterleitung von Nahrung und Flüssigkeit aus dem Mund in den Ösophagus. Darüber hinaus erfüllt der Pharynx durch eine hohe Konzentration von lymphatischem Gewebe in seinem Eingangsbereich eine wichtige Funktion im Rahmen der Immunabwehr. Während der Pharynx nach dorsal und lateral vollständig geschlossen ist, besitzt er nach ventral drei großen Öffnungen, die eine Unterteilung in drei Ebenen ermöglicht, dem von kranial nach kaudal folgendem Naso-, Oro- und Hypopharynx (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1: Einteilung des Pharynx.**

Sagittales Schema des oberen Aerodigestivtraktes mit Einteilung des Pharynx entsprechend der anatomischen Lokalisation von kranial nach kaudal in den Naso-, Oro- und Hypopharynx. Modifiziert nach Vokes et al., 1993.

Der Nasopharynx wird nach kranial über den Fornix pharyngis zur Schädelbasis begrenzt, wo sich die unpaare Tonsilla pharyngealis befindet. Er liegt dorsal der Choanen, über die er in Verbindung zur Nasenhöhle steht. Lateral befinden sich die Ostium pharyngeum tubae auditivae, die über die Tubae auditivae den Nasopharynx mit der Paukenhöhle verbinden. Die Schleimhaut trägt auf Ebene des Nasopharynx ein respiratorisches Epithel. Auf Höhe des Gaumensegels folgt dem Nasopharynx nach kaudal der Oropharynx. Ventral des Oropharynx stellen die Gaumenbögen, gebildet vom Arcus palatoglossus und Arcus palatopharyngeus, den Übergang zur Mundhöhle dar. Die kaudale Begrenzung stellt der Oberrand der Epiglottis dar. Die Schleimhaut des Oropharynx ist durch ein mehrschichtiges, unverhorntes

Plattenepithel gekennzeichnet. Unterhalb dieses Epithels befindet sich lymphatisches Gewebe in Form von Tonsillen und Lymphfollikeln, die der Immunabwehr dienen. Das Epithel der Tonsillen ist von zahlreichen Leukozyten durchsetzt und weist tiefe Einsenkungen auf, den sogenannten Krypten. Diese dienen der Oberflächenvergrößerung und sind durch eine diskontinuierliche Basalmembran gekennzeichnet, welche den Übertritt von Antigenen erleichtert. Die Tonsillen gehören zum Waldeyer-Rachenring und sind Teil des sogenannten MALT (engl., mucosa associated lymphoid tissue). Lymphfollikel sind Ansammlungen von B-Lymphozyten, die sich hier vermehren und sich zu Plasmazellen oder B-Gedächtniszellen differenzieren. Der Hypopharynx bildet den kaudalen Abschnitt des Pharynx und beginnt am Oberrand der Epiglottis und erstreckt sich bis zum Eingang des Ösophagus, welcher dorsal des Ringknorpels des Kehlkopfs liegt. Der Aditus laryngis bildet ventral den Eingang in den Larynx. Auch hier findet sich ein mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel.

Die arterielle Blutversorgung des Pharynx erfolgt sowohl über Äste der A. carotis externa (A. thyroidea superior, A. lingualis, A. pharyngea ascendens) sowie über die A. thyroidea inferior, einem Ast der A. subclavia. Der venöse Plexus pharyngeus mündet in die V. jugularis interna. Die Innervation des Pharynx erfolgt im Bereich des Naso- und Oropharynx über Äste des N. glossoparanygeus und im Bereich des Laryngopharynx hauptsächlich über Äste des N. vagus. Der Plexus pharyngeus enthält sowohl Fasern des N. glossopharyngeus als auch Äste des N. vagus und innerviert Teile der Pharynxhinterwand, bei dessen Berührung Schluck- und Würgereflexe ausgelöst werden.<sup>1</sup>

Aufgrund der schwierigen anatomischen Abgrenzung des Oropharynx von anderen Sublokalisationen des Pharynx, erfolgt im klinischen Alltag eine Einteilung in die vier Lokalisationen der Vorderwand, bestehend aus Zungengrund und Valleculae epiglotticae, der Seitenwand, bestehend aus Tonsillen, Fossa tonsillaris und Gaumenbögen, der Hinterwand, zu der die Rachenhinterwand gehört und dem Dach, zu welchem die Vorderfläche Weichgaumen und die Uvula gehören.<sup>2</sup>

### **2.1.2. Epidemiologie**

Zu den malignen Tumoren der Kopf-Hals-Region gehören neben dem Oropharynxkarzinom (OPSCC; engl., oropharyngeal squamous cell carcinoma) Tumore der Lippen, der Mundhöhle, der Nase und Nasennebenhöhlen, der Speicheldrüsen, des Naso- und Hypopharynx sowie des Larynx.<sup>3</sup> Mit weltweit über 890.000 Neuerkrankungen pro Jahr stellen diese Tumoren die siebthäufigste Malignomerkrankung dar, wobei u.a. in der Geschlechterverteilung deutliche geographische Unterschiede bestehen.<sup>4,5</sup> Der Anteil des Oropharynxkarzinoms an allen malignen Neuerkrankungen lag im Jahr 2020 bei 0,5% (98.412).<sup>6</sup> Histopathologisch handelt es sich bei Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC; engl., head and neck squamous cell carcinoma) zu über 90% um Plattenepithelkarzinome.<sup>7</sup> Trotz der Heterogenität dieser Gruppe an

Erkrankungen, zu denen neben o.g. Plattenepithelkarzinomen eine Vielzahl benigner Veränderungen gehören sowie auch Adenokarzinome der Speicheldrüsen, erlangt das OPSCC aufgrund steigender Inzidenzen in vielen Ländern besonderes wissenschaftliches Interesse.<sup>8</sup>

### **2.1.3. Ätiologie und Risikofaktoren**

Trotz dem es sich bei ca. 90% der Tumore des Kopf-Hals-Bereiches um Plattenepithelkarzinome handelt, werden ätiologisch Subentitäten unterschieden, die sich in ihrer Karzinogenese teilweise deutlich unterscheiden. Zu den klassischen Risikofaktoren zählen vor allem der regelmäßige Tabak- und Alkoholkonsum, bei denen sowohl ein dosisabhängiges Risiko besteht als auch ein deutlich erhöhtes bzw. multiplikatives Risiko bei kombiniertem Konsum.<sup>9,10</sup> Die karzinogenen Effekte des Ethanol und Acetaldehyd beruhen zum einen auf einer Störung von DNA-Synthese- und DNA-Reparaturproteinen. Zum anderen wirkt Ethanol als Lösungsmittel und schädigt als solches die Schleimhäute direkt und erleichtert darüber hinaus anderen Karzinogenen wie Tabak-spezifischen-Nitrosaminen und Polyzyklische-aromatische-Kohlenwasserstoffe das Eindringen in die Zellen der Schleimhäute, die hier ihrerseits zu einer Schädigung der DNA (engl., deoxyribonucleic acid) führen.<sup>11</sup> Das Kauen von Betelnüssen, vorzugsweise im südostasiatischen Raum, stellt ebenfalls einen bedeutenden Risikofaktor dar.<sup>12</sup> Bei der Karzinogenese, getrieben durch den stetigen Einfluss dieser und weiterer Noxen, wird von einem mehrstufigen Prozess ausgegangen, in dessen Mittelpunkt u.a. die Mutation des Tumorsuppressorgens TP53 steht, die bei ca. 40% aller Karzinome des Kopf und Halses nachweisbar ist.<sup>13</sup> Neben diesen klassischen Risikofaktoren nimmt die Bedeutung viraler Infektionen mit Hochrisikostämmen des Humanen Papillomavirus (HPV), vor allem den Oropharynx betreffend, stark zu und wird seit vielen Jahren aufgrund ihrer abweichenden Karzinogenese als eigene Entität gewertet und intensiv erforscht.<sup>14</sup>

### **2.1.4. TNM-Klassifikation und UICC**

Die Einteilung maligner Tumoren in unterschiedliche Stadien erfolgt nach den Kriterien der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Dabei wird die Ausdehnung des Primärtumors (T; engl., Tumor), das Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen (N; engl., Node) sowie das Vorhandensein einer hämatogenen Fernmetastasierung (M; engl., Metastasis) beurteilt. Ergänzt wird diese Klassifikation mit dem histologischen Differenzierungsgrad (G; engl., Grading) und dem Bestehen eines Resttumors (R) nach bereits erfolgter Intervention. Die hieraus resultierende Tumorformel findet international Anwendung und dient der Stadieneinteilung anhand derer Therapien entschieden und Prognosen abgeschätzt werden können. Komplettiert wird die TNM-Tumorformel anhand der Präfixe „c“ (engl., clinical) und „p“ (engl., pathological) die Auskunft darüber geben, ob die Einteilung anhand prätherapeutischer-klinischer Parameter oder postoperativer-

histopathologischer Parameter erfolgt ist. Das Präfix „y“ gibt Angaben darüber, ob die Klassifikation nach- oder auch während einer initialen Therapie des Tumors erfolgte.<sup>15</sup>

Im Jahre 2017 wurde die TNM-Klassifikation für Kopf-Hals-Karzinome von der 7.- auf die 8. Auflage aktualisiert, bei der es insbesondere in der Klassifizierung von Oropharynxkarzinomen zu wesentlichen Veränderungen gekommen ist. Hier wurde der Bedeutung des HPV-Status für die Therapie und Prognose von Patienten mit einem Karzinom des Oropharynx durch die Übernahme des Virusstatus anhand des Surrogatmarkers p16 Rechnung getragen.<sup>16,17</sup>

Eine weitere wichtige Neuerung liegt in der Klassifizierung der N-Kategorie. Hier berücksichtigt nun der N-Status p16-negativer Karzinome neben der Größe und Anzahl der Lymphknotenmetastasen auch das Vorhandensein eines extrakapsulären Wachstums (ECS; engl., Extracapsular spread), welches sich entweder in der pathologischen Begutachtung der Lymphknotenmetastasen ergibt oder klinisch anhand einer deutlichen Hautinfiltration. Für p16-positive Oropharynxkarzinome wird im N-Status fortan eine klinische und pathologische Begutachtung unterschieden. Gilt in der klinischen Beurteilung vor allem die Größe und Lage der Lymphknotenmetastase als maßgeblich, ist es in der pathologischen Begutachtung vor allem die Anzahl der Lymphknotenmetastasen ( $\leq 4$  oder  $>4$ ).<sup>14</sup> In der T-Kategorie kam es im Vergleich zu nur geringen Veränderungen. Hier wurde für p16-positive Karzinome der T0-Status mit aufgenommen und verweist auf ein CUP-Syndrom (engl., Cancer of unknown primary) mit p16-Überexpression. Zudem wurden die Kategorien T4a und T4b zu T4 zusammengefasst. In der M-Kategorie kam es in beiden Untergruppen zu keinen Veränderungen.<sup>18</sup> Die oben beschriebenen Veränderungen wirken sich wesentlich auf die UICC-Stadieneinteilung der Oropharynxkarzinome aus. Für p16-negative Karzinome wird das Stadium I und II ausschließlich bei einem N0-Status vergeben. Das Stadium III gilt bei T1/T2 und N1 sowie bei T3 und N0. Stadium IV wird in A, B und C untergliedert und gilt automatisch immer bei Vorliegen eines extrakapsulären Wachstums. Für p16-positive Karzinome umfasst das Stadium I kleine Tumore bis T2 und N0/N1. Das Stadium II umfasst die T-Kategorie T3 und/oder N2, Stadium III T4 und /oder N3. Das Stadium IV wird ausschließlich bei Vorliegen von Fernmetastasen vergeben.<sup>18</sup> Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in dieser Arbeit verwendeten TNM-Klassifikationen für Karzinome des Oropharynx der 8. Auflage, Tabelle 2 die dazugehörige UICC-Stadiengruppierung.

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation für p16-negative- und p16-positive Oropharynxkarzinome der UICC, 8. Auflage (2017).**

c= clinical, p= pathological, T= Tumor, N= Node, M= Metastasis, ACI= Arteria carotis interna. Modifiziert nach Wittekindt et al., 2018.

<b>8. Auflage der TNM-Klassifikation, T-Kategorie, p16-negative Tumore</b>	
<b>T-Kategorie</b>	<b>Kriterien</b>
<b>T0</b>	-
<b>T1</b>	Tumor ≤ 2 cm
<b>T2</b>	Tumor > 2 cm, ≤ 4 cm
<b>T3</b>	Tumor > 4 cm oder Ausbreitung auf linguale Epiglottis
<b>T4a</b>	Tumor infiltriert den Larynx, die äußere Zungenmuskulatur, den harten Gaumen, die Mandibula, Lamina medialis des Processus pterygoideus
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert den Larynx, die äußere Zungenmuskulatur, den harten Gaumen, die Mandibula, Lamina medialis/lateralis des Processus pterygoideus, M. pterygoideus lateralis, A. carotis interna, Nasopharynx
<b>8. Auflage der TNM-Klassifikation, T-Kategorie, p16-positive Tumore</b>	
<b>T-Kategorie</b>	<b>Kriterien</b>
<b>T0</b>	CUP-Syndrom mit p16-Überexpression
<b>T1</b>	Tumor ≤ 2 cm
<b>T2</b>	Tumor > 2 cm, ≤ 4 cm
<b>T3</b>	Tumor > 4 cm oder Ausbreitung auf linguale Epiglottis
<b>T4</b>	Tumor infiltriert den Larynx, die äußere Zungenmuskulatur, die mediale Pterygoidmuskulatur, den harten Gaumen, die Mandibula oder Strukturen darüber hinaus
<b>8. Auflage der TNM-Klassifikation, N-Kategorie, p16-negative Tumore</b>	
<b>N-Kategorie</b>	<b>Kriterien</b>
<b>pNx</b>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>pN0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>pN1</b>	ipsilaterale Lymphknotenmetastase, ≤3 cm, ECS negativ
<b>pN2a</b>	ipsilaterale Lymphknotenmetastase ≥3 cm, ≤6 cm, ECS negativ oder in einer ipsilaterale Lymphknotenmetastase ≤3 cm, ECS positiv
<b>pN2b</b>	mehrere ipsilaterale Lymphknotenmetastasen ≤6 cm, ECS negativ
<b>pN2c</b>	bi- oder kontralaterale Lymphknotenmetastase, ≤6 cm, ECS negativ
<b>pN3a</b>	Lymphknotenmetastase ≥6 cm, ECS negativ
<b>pN3b</b>	jede Lymphknotenmetastase, klinisch oder pathologisch ≥3cm, ECS positiv

8. Auflage der TNM-Klassifikation, N-Kategorie, p16-positive Tumore	
N-Kategorie	klinische Kriterien
cNx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
cN1	ipsilaterale Lymphknotenmetastase, ≤6 cm
cN2	bi- oder kontralaterale Lymphknotenmetastase, ≤6 cm
cN3	regionäre Lymphknotenmetastase, >6cm
8. Auflage der TNM-Klassifikation, N-Kategorie, p16-positive Tumore	
N-Kategorie	pathologische Kriterien
pNX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in bis zu 4 Lymphknoten
pN2	Metastasen in mehr als 4 Lymphknoten
8. Auflage der TNM-Klassifikation, M-Kategorie, p16-negative Tumore	
M-Kategorie	Kriterien
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
8. Auflage der TNM-Klassifikation, M-Kategorie, p16-positive Tumore	
M-Kategorie	Kriterien
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung für p16-negative und p16-positive Oropharynxkarzinome, 8. Auflage (2017).**

T= Tumor, N= Node, M= Metastasis. Modifiziert nach Wittekindt et al., 2018.

UICC-Stadien-Einteilung für p16-negative Oropharynxkarzinome			
UICC-Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVa	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVb	jedes T	N3	M0
	T4b	jedes N	M0
IVc	jedes T	jedes N	M1
UICC-Stadien-Einteilung für p16-positive Oropharynxkarzinome			
UICC-Stadium	T	N	M
I	T0	N1	M0
	T1, T2	N0, N1	M0
II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1	M0
III	T3, T4	N2	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

### **2.1.5. Symptome und Diagnostik**

Das p-16 negative Plattenepithelkarzinom des Oropharynx wird aufgrund eines Mangels an spezifischen Symptomen häufig erst zu einem fortgeschrittenem Entwicklungsstadium entdeckt.<sup>19</sup> In diesem können sich Symptome wie Dysphagie, Halskratzen, Halsschmerzen, Globusgefühl oder eine eingeschränkte Zungenmotilität bemerkbar machen.<sup>20</sup> Ein Großteil der Patienten weist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits regionäre Lymphknotenmetastasen auf.<sup>21</sup> Das p16-positive OPSCC hingegen zeigt sich häufig mit einem kleinen, symptomarmen Primärtumor und großer Halsmetastase. Zur Abklärung o.g. Symptome erfolgt üblicherweise, nach orientierender klinischer Untersuchung und Erhebung der Anamnese, eine ausführliche Hals-, Nasen- Ohrenärztliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx. Mittels Sonographie der Halsweichteile lassen sich hier suspekt vergrößerte Lymphknoten oder etwaige Lymphknotenmetastasen eruieren.<sup>22</sup> Über eine Panendoskopie, einem Untersuchungsverfahren zur endoskopischen Darstellung der Schleimhäute der oberen Atem- und Speisewege, lassen sich Proben gewinnen und genauere Aussagen über seine Eigenschaften und der Ausdehnung des Tumors treffen.<sup>8</sup> Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik (engl., Tumorstaging) finden neben der Sonographie und dem Röntgen-Thorax vor allem Schnittbildgebungsverfahren wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) Anwendung.<sup>23</sup> Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit einem CT, lassen sich Rückschlüsse auf den Metabolismus des Tumors ziehen, die ihrerseits Hinweise auf eine mögliche HPV-Beteiligung bieten können.<sup>24</sup>

### **2.1.6. Therapie und Prognose**

Sowohl in Abhängigkeit von patientenbezogenen Faktoren wie dem Allgemeinzustand oder individuellen Wünschen des Patienten, als auch in Abhängigkeit von Eigenschaften des Primärtumors selbst und seinen Begleitbefunden, kann die Therapie des OSCC chirurgische, strahlentherapeutische- oder chemotherapeutische Maßnahmen vorsehen, die entweder alleine oder in Kombination durchgeführt werden und sodann als „multimodal“ bezeichnet werden. Die chirurgische Therapie umfasst die Resektion des Primarius, angestrebt als R0-Resektion (histopathologisch tumorfreie Resektionsränder), den primären Wundverschluss oder ggf. eine Rekonstruktion mittels gestielter oder freier Lappenplastik sowie je nach Stadium eine Halslymphknotenausräumung (ND; engl., Neck Dissection).<sup>25</sup> Neuere Therapieoptionen wie die Checkpoint-Immuntherapie nehmen stetig an Bedeutung zu und können eine hilfreiche Ergänzung zu den o.g. Therapiemaßnahmen darstellen.<sup>26</sup>

Im Allgemeinen gelten bei Tumoren des Kopf- und Halses u.a. das Alter des Patienten, die pT-Kategorie des Tumors, das Vorliegen einer R1-Resektion sowie ein extrakapsuläres Wachstum (ECS) bei p16-negativen OPSCC als unabhängige Prognosefaktoren.<sup>27</sup> Auch das generelle Vorliegen sowie die Gesamtanzahl von Lymphknotenmetastasen (sog.

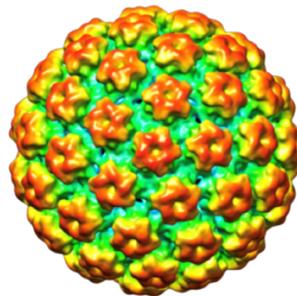
Lymphknotenertrag) stellen prognostische Indikatoren dar<sup>28</sup> und werden genauer in Kapitel 2.3 erörtert.

Einer der bedeutendsten Prognosefaktor bei OPSCC stellt der HPV-Status dar. So weisen Patienten mit HPV-getriebenen Oropharynxkarzinomen im Vergleich zu Patienten mit HPV-negativen Karzinomen ein signifikant besseres Überleben auf.<sup>29</sup> Deutlich wird dieser Einfluss auch in multivariaten Analysen, die aufzeigen, dass der HPV-Status einen größeren Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten zu haben scheint, als die Größe des Karzinoms oder die Tabakanamnese.<sup>30</sup>

## 2.2. Das humane Papillomavirus

### 2.2.1. Aufbau und Subtypen

Das humane Papillomavirus (HPV) ist ein unbehülltes, doppelsträngiges, zirkuläres DNA-Virus aus der Gruppe der Papilloviridae.<sup>31</sup> Es besitzt ein ca. 55nm großes, ikosaedrisches Kapsid welches das aus etwa 8.000 Basenpaaren bestehende Virusgenom umschließt. Dieses wird in eine E-Region (engl., early), in eine L-Region (engl., late) und in eine LCR-Region (engl., long-coding-region) unterteilt. Die E-Region kodiert die Regulatorproteine E1, E2, E4, E5, E6 und E7 welche an der Replikation, Transkription und Transformation der viralen DNA beteiligt sind, wobei die Proteine E6 und E7 auch onkogene Eigenschaften besitzen. Die L-Region kodiert die Strukturproteine L1 und L2 des Viruskapsids und die LCR-Region kontrolliert die virale Replikation und Transkription.<sup>32</sup> Abbildung 2 zeigt eine dreidimensionale Rekonstruktion des HPV-Typ 16.



**Abbildung 2: Humanes Papillomavirus Typ 16.**

Cryo-Elektronenmikroskopische dreidimensionale Rekonstruktion des HPV-Typ 16 mit einem Durchmesser von ca. 600nm. Modifiziert nach Lee et al., 2015.

Die Taxonomie der über 180 bekannten Subtypen des humanen Papillomavirus kann sowohl anhand der Nukleotidsequenz ihres L1-Proteins, über ihren Gewebetropismus in „kutane“- und „genitale“ Typen, als auch über ihr kanzerogenes Potenzial in „low-risk“ (lr) und „high-risk“ (hr)-Typen erfolgen.<sup>33</sup> Zu den „low-risk“- Typen gehören HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 und 81, zur Gruppe der „high-risk“- Typen gehören HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59 und 66.<sup>34</sup>

Low-risk-HPV-Typen weisen ein nur geringes onkogenes Potenzial auf und führen vorrangig zu Papillomen und Kondylomen, wie beispielsweise der *Condylomata acuminata* oder *Condylomata gigantea*, welche sowohl spontan remittieren können als auch über Jahre persistieren und rezidivieren können.<sup>35</sup> Circa 90% der anogenitalen Warzen sind HPV 6 und -11 assoziiert.<sup>36</sup> HPV-Typen der „high-risk“ Gruppe haben hingegen ein hohes Potenzial maligne Veränderungen hervorzurufen. Mit ihnen assoziierte Karzinome sind u.a. das Zervixkarzinom, bei welchem in über 99,7% der Fälle eine HPV-Beteiligung nachgewiesen werden kann, das Oropharynxkarzinom, das Karzinom des Anus und des Penis.<sup>37</sup>

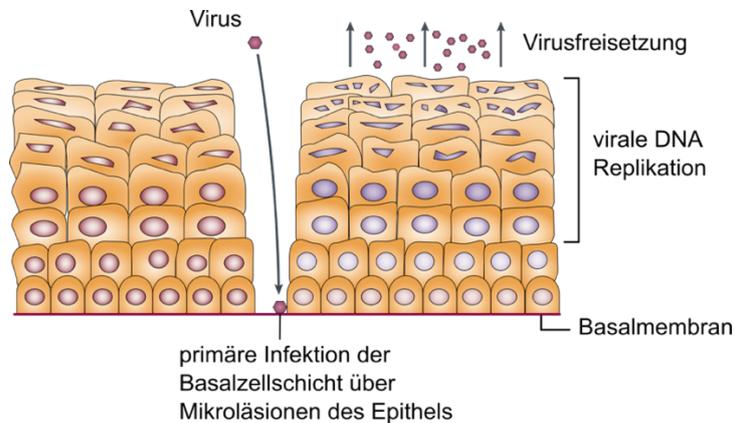
### **2.2.2. Infektion, Integration und Replikation**

Humane Papillomaviren sind in der Lage Epithelzellen der äußeren Haut (kutanotrop) und Schleimhaut (mukosotrop) zu infizieren. Übertragen wird das HPV über direkten Kontakt von Häuten/Schleimhäuten oder infizierter Oberflächen.<sup>8</sup> Hierbei stellen epitheliale Barrierestörungen in Form von Mikroverletzungen eine Voraussetzung für eine Infektion dar, da zunächst basale sich replizierende Keratinozyten infiziert werden.<sup>38</sup> Eine vertikale Transmission ist ebenfalls möglich und kann beim Neugeborenen zu einem Larynxpapillom führen.<sup>39</sup> Der häufigste Übertragungsweg und somit Hauptrisikofaktor für eine HPV-Infektion stellt jedoch der ungeschützte Geschlechtsverkehr mit vielen wechselnden Partnern dar.<sup>40</sup> So ist die Infektion mit humanen Papillomaviren die häufigste sexuell übertragene Erkrankung weltweit.<sup>41</sup> Weitere Risikofaktoren stellen u.a. das männliche Geschlecht, eine HIV-Infektion, ein Nikotinabusus sowie im Speziellen die Pathogenese des Oropharynxkarzinoms betreffend, häufiger orogener Sexualkontakt dar.<sup>42</sup> Darüber hinaus scheint eine bereits bestehende Infektion mit HPV, eine Infektion mit neuen HPV-Typen zu begünstigen.<sup>43</sup>

Hat das humane Papillomavirus die epitheliale Basalzellschicht erreicht, muss das Genom zum Zwecke der Replikation in die Zelle eingeschleust werden. Hierzu bindet zunächst das HPV-L1-Kapsidprotein an Heparinsulfat-Proteoglykane (HSPG), einem Oberflächenrezeptor der sich aktiv teilenden Basalepithelzellen.<sup>44</sup> Diese Bindung führt zu einer Cyclophilin-B vermittelten Konformationsänderung im viralen Kapsid, die zu einer Bindung des HPV-L2-Kapsidproteins an einen sekundären Rezeptor der Zielzelle führt.<sup>45</sup> Dies initiiert das Eindringen des Virus in die Zelle mittels Endozytose sowie das darauffolgende „Uncoating“ zur Freisetzung der viralen DNA in den späten Endosomen und Lysosomen und deren Tubulin vermittelten Weg zum Zellkern der Wirtszelle.<sup>46</sup> Hier beginnt, vermittelt über die viralen Proteine E1 und E2, die frühe virale Transkription.<sup>47</sup> Diese anfängliche Replikation des eingehenden HPV-Genoms erzeugt ca. 50-100 episomale Kopien pro Kern.<sup>48</sup>

In den infizierten Basalzellen wird das virale Genom in der S-Phase des Zellzyklus zeitgleich mit der Replikation der zellulären DNA repliziert und gleichmäßig auf beide Zellen aufgeteilt und an die Tochterzelle übertragen.<sup>49</sup> Diese Tochterzelle wandert im Folgenden von der Basalzellschicht in die äußeren Schichten des Epithels, wo es zu einer Freisetzung der viralen

Partikel kommt sowie gegebenenfalls zur Infektion weiterer Gewebe, während die primär infizierte Zelle in der Basalschicht verbleibt und die kontinuierliche Produktion des viralen Genoms gewährleistet (siehe Abbildung 3).<sup>50</sup>



**Abbildung 3: Lebenszyklus des humanen Papillomavirus (HPV).**

Über epitheliale Barrierestörungen der Haut gelangt das HPV in die Basalzellschicht. Die infizierte Zelle teilt sich, während das virale Genom auf beide Zellen gleichermaßen verteilt wird. Die infizierte Tochterzelle wandert in die oberen Zellschichten, die primär infizierte Zelle verbleibt indes in der Basalzellschicht. Modifiziert nach zur Hausen et al., 2002.

### 2.2.3. Bedeutung der viralen Onkoproteine E6 und E7

Die Onkoproteine E6 und E7 nehmen eine Schlüsselrolle in der HR-HPV-getriebenen Karzinogenese ein, indem sie durch Unterbindung der Apoptose infizierter Zellen den Zellzyklus aufrechterhalten und somit eine persistierende Infektion ermöglichen.<sup>8</sup> Die onkogene Wirkung von E6 ergibt sich im Wesentlichen durch die Interaktion mit dem Tumorsuppressor p53, welcher in geschädigten Zellen einen wichtigen Regulator der Apoptose darstellt. E6 ist sowohl in der Lage p53 durch Bindung unmittelbar zu inaktivieren als auch durch Bindung an die Histonacetyltransferase CBP/p300 die Transkriptionsaktivität zu hemmen.<sup>51,52</sup> Die Hauptwirkung des Onkoproteins E7 basiert auf einer Inaktivierung des Retinoblastomsproteins (pRB), indem es dieses dem Ubiquitin-Proteasom-Regulationsweg zuführt.<sup>53</sup> Das pRB ist ein wichtiger Regulator des Zellzyklus, der den Übergang von der G1- zur S-Phase reguliert. Seine Inaktivierung führt zu einer erhöhten Freisetzung von E2F, einem Transkriptionsfaktor der für die Zellproliferation relevant ist, sowie zu einem negativen Feedback auf den Biomarker p16. Die infizierte und sich differenzierende Zelle wird somit in einem DNA-replikationsfähigen Zustand gehalten.<sup>8</sup>

### 2.2.4. p16-Status

p16 ist ein Tumorsuppressorgen aus der Familie der INK4 (engl., inhibitor of cyclin-dependent kinase) und wird daher auch als p16<sup>INK4a</sup> bezeichnet.<sup>54</sup> Mitglieder dieser Genfamilie weisen analoge biologische Eigenschaften auf, wie die Hemmung des Zellwachstums oder der Tumorsuppression.<sup>55</sup> Nach p53 ist p16 das zweithäufigste Tumorsuppressorgen. Es kodiert

Proteine des p53-Signalwegs und des Retinoblastomsproteins und ist somit wesentlich an der Regulation des Zellzyklus beteiligt.<sup>56</sup> p16 beeinflusst den Retinoblastomprotein-E2F-Weg während des Zellzyklus im Sinne eines negativen Regulators. In der G0- und anfänglichem G1-Phase des Zellzyklus liegt das Retinoblastomprotein hypophosphoryliert vor und aggregiert mit E2F-Transkriptionsfaktoren. Diese Transkriptionsfaktoren führen physiologischerweise zu einer Transkription von Genen, die an der DNA-Synthese beteiligt sind und vor allem in der S-Phase des Zellzyklus benötigt werden. Durch die Aggregation von pRB und E2F wird verhindert, dass E2F-Transkriptionsfaktoren mit den Promotoren von Genen interagieren, die an der Proliferation beteiligt sind. Proliferiert die Zelle, wird pRb am Ende der G1-Phase über die zyklinabhängigen-Kinasen CDK4 und CDK6 (engl., cyclin dependent kinase) phosphoryliert, was das Fortschreiten in die S-Phase vorantreibt. p16 hemmt CDK4 und CDK6, was zu einer Hypophosphorylierung von pRb führt, wodurch es letztlich zu einem Anhalten der Zellproliferation an der G1/S-Grenze kommt.<sup>57</sup>

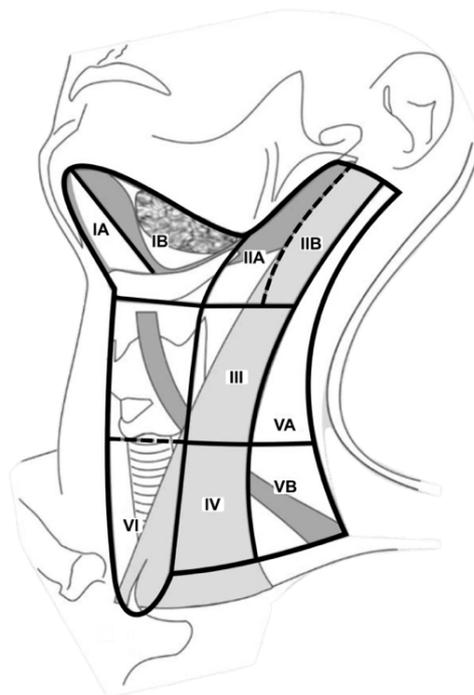
Diagnostisch spielt eine Überexpression von p16 eine wichtige Rolle, da diese mit einer HPV-assoziierten Karzinogenese korreliert. Dieser Zusammenhang ergibt sich aus der Wechselwirkung des HPV-Onkoproteins E7 mit dem pRB, was zu einer Freisetzung von E2F führt, das seinerseits eine gesteigerte Synthese von p16 zur Folge hat.<sup>58</sup> So gehört neben dem Nachweis HPV-spezifischer Nukleinsäuren (HPV DNA-Test) und der in-situ Hybridisierung (HPV-ISH) im Gewebeschnitt, der Nachweis von p16 mittels Immunhistochemie (p16-Test) zu den etablierten Nachweismethoden einer HPV-assoziierten Karzinogenese.<sup>8</sup> Im Jahr 2018 hat die UICC den p16-Status in die TNM-Klassifikation der Oropharynxkarzinome aufgenommen.<sup>59</sup>

## **2.3. Die Neck Dissection**

### **2.3.1. Topographie der Halslymphknoten**

Das Lymphsystem des menschlichen Körpers besteht aus Lymphgefäßen und -knoten sowie lymphatischen Zellen und Organen wie den Tonsillen, dem Thymus, der Milz und dem Knochenmark. Zu seinen Hauptfunktionen gehören das Ableiten interstitieller Flüssigkeit aus der Peripherie zurück in das Gefäßsystem, die Aufnahme von Nahrungsfetten aus dem Magen-Darm-Trakt sowie die Unterstützung der angeborenen und erworbenen Immunität.<sup>60</sup> Ein erwachsener Mensch verfügt über den gesamten Körper verteilt über 800 Lymphknoten, von denen sich circa 300 Lymphknoten im Bereich des Kopf-Halses befinden.<sup>61</sup> Die bis zu 15mm messenden, bohnenförmigen Knoten sind von einer bindegewebigen Kapsel umhüllt, der mikroskopisch von außen nach innen die Rinde (Kortex, B-Zone), der Parakortex (T-Zone), das Mark (Medulla) und das Sinussystem folgt. Physiologischerweise haben Lymphknoten zwei Funktionen. Zum einen phagozytieren Makrophagen innerhalb der Knoten Bakterien sowie virusinfizierte- und entartete Zellen. Zum anderen kommt es hier nach

Antigenpräsentation zur Aktivierung, Vermehrung und Differenzierung von B- und T-Lymphozyten.<sup>62</sup> Bei malignen Erkrankungen kann es mit zunehmendem Tumorwachstum zu einer Sezernierung lymphangiogene Zytokine kommen, die neue Lymphgefäße bis in den Tumor hineinwachsen lassen können. Zu ihnen gehören u.a. VEGF-C und -D (engl., Vascular Endothelial Growth Factor), die an den vom lymphatischen Endothel exprimierten VEGF-Rezeptor 3 binden können. Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, dass ein Überangebot dieser Zytokine zu einer Hyperplasie der Lymphgefäße führt. Zum anderen korreliert der intratumorale VEGF-C und -D Spiegel negativ mit der Überlebenszeit des Patienten. Im weiteren Verlauf dringen die maligne entarteten Zellen in das Lymphlumen ein und bewegen sich dem Lymphstrom entsprechend in den Lymphknoten hinein. Im Kortex des Lymphknotens vermehren sich die bösartigen Zellen und metastasieren in andere Lymphknoten.<sup>63</sup> Die topographische Zuordnung der etwa 300 zervikalen Lymphknoten sowie das Wissen über den Lymphabfluss im Kopf-Hals-Bereich und den bevorzugten Metastasierungswegen in Abhängigkeit von der Lage des Primärtumors ist sowohl für die Therapieplanung als auch für die Abschätzung von Prognosen im klinischen Alltag von großer Bedeutung und erfolgt im Wesentlichen anhand der Klassifikation nach Robbins und dem „Committee for Neck Dissection, American Head and Neck Society“ aus dem Jahr 2008, die eine Unterteilung jeder Halsseite in 6 Level, teilweise mit Untergruppen, vorsieht.<sup>64</sup> Abbildung 4 gibt einen Überblick der topographischen Einteilung der zervikalen Lymphknotengruppen, Tabelle 3 beschreibt die anatomischen Grenzen der jeweiligen Level.



**Abbildung 4: Level-Einteilung der Halslymphknoten.**

Topographische Einteilung der Halslymphknoten in 6 Level. Level I, II und V werden zusätzlich in A und B unterteilt. Modifiziert nach Robbins et al., 2008.

**Tabelle 3: Klassifikation der zervikalen Lymphknotengruppen, Level I – VI.**  
 Modifiziert nach Robbins et al., 2008, Mariß et al., 2018, Koroulakis et al., 2021, Bujoreanu et al., 2022.

<b>Klassifikation der zervikalen Lymphknotengruppen nach Robbins (2008)</b>	
<b>Level Ia</b>	
<b>Lymphknotengruppe</b>	submentale (Ia) und submanidibuläre (Ib) Lymphknotengruppe
<b>Begrenzungen</b>	kranial des Os hyoideum, kaudal des Musculus mylohyoideus bis zur Glandula submanidibularis, in der Mittellinie zwischen den anterioren Muskelbäuche des Musculus digastricus
<b>Level Ib</b>	
<b>Lymphknotengruppe</b>	submentale (Ia) und submanidibuläre (Ib) Lymphknotengruppe
<b>Begrenzungen</b>	kranial des Os hyoideum, kaudal des Musculus mylohyoideus bis zur Glandula submanidibularis, posterolateral der anterioren Muskelbäuche des Musculus digastricus
<b>Level IIa</b>	
<b>Lymphknotengruppe</b>	kraniojuguläre Lymphknotengruppe
<b>Begrenzungen</b>	zwischen Schädelbasis und Os hyoideum, dorsal der Glandula submandibularis bis Hinterrand des Musculus sternocleidomastoideus, ventral des oberen Drittels der Vena jugularis interna
<b>Level IIb</b>	
<b>Lymphknotengruppe</b>	kraniojuguläre Lymphknotengruppe
<b>Begrenzungen</b>	zwischen Schädelbasis und Os hyoideum, dorsal der Glandula submandibularis bis Hinterrand des Musculus sternocleidomastoideus, dorsal des oberen Drittels der Vena jugularis interna
<b>Level III</b>	
<b>Lymphknotengruppe</b>	mediojuguläre Lymphknotengruppe
<b>Begrenzungen</b>	zwischen Os hyoideum und Cartilago cricoidea, ventral des Musculus sternocleidomastoideus, auf Höhe des mittleren Drittels der Vena jugularis interna
<b>Level IV</b>	
<b>Lymphknotengruppe</b>	kaudojuguläre Lymphknotengruppe
<b>Begrenzungen</b>	zwischen Cartilago cricoidea und Clavicula, lateral der Arteria carotis communis bis zum Hinterrand des Musculus sternocleidomastoideus, auf Höhe des unteren Drittels der Vena jugularis interna

<b>Level Va</b>	
<b>Lymphknotengruppe</b>	Lymphknotengruppe des hinteren Halsdreiecks
<b>Begrenzungen</b>	entlang des N. accessorius, von der Schädelbasis bis Cartilago cricoidea, dorsal des Hinterrandes des Musculus sternocleidomastoideus, ventral Vorderrandes des Musculus trapezius
<b>Level Vb</b>	
<b>Lymphknotengruppe</b>	Lymphknotengruppe des hinteren Halsdreiecks
<b>Begrenzungen</b>	entlang des N. accessorius, von Cartilago cricoidea bis zur dorsalen Clavicula, dorsal des Hinterrandes des Musculus sternocleidomastoideus, ventral Vorderrandes des Musculus trapezius
<b>Level VI</b>	
<b>Lymphknotengruppe</b>	Lymphknotengruppe des vorderen Kompartiments
<b>Begrenzungen</b>	von Os hyoideum bis zum oberen Rand des Manabrium sterni, zwischen den Arteria carotis interna- und externa

### 2.3.2. Entwicklung der Neck Dissection

Die außerordentliche Bedeutung zervikaler Lymphknotenmetastasen als einer der wichtigsten Prognosefaktoren für Patienten mit einem Kopf-Hals-Karzinom ist allgemein anerkannt und äußert sich nicht zuletzt in einer deutlich reduzierten Überlebensrate sowie erhöhten Rezidivrate.<sup>65</sup> Bereits im neunzehnten Jahrhundert assoziierten Ärzte die regionäre Lymphknotenmetastasierung eines Kopf-Hals-Karzinoms mit einer deutlich reduzierten Prognose und stellte für Behandler in der chirurgischen Therapie eine große Herausforderung dar.<sup>66</sup> Im Jahr 1837 beschrieb der amerikanische Chirurg John Collins Warren (1778–1856) den Versuch einer chirurgischen Krebsentfernung aus dem Hals mittels einer improvisierten Technik, die jedoch letztlich ohne großen therapeutischen Nutzen verlief. Etwa drei Jahrzehnte später folgten Mitteilungen renommierter Chirurgen wie Bernhard Rudolf Konrad von Langenbeck (1810–1887), Christian Albert Theodor Billroth (1829–1894), Richard von Volkmann (1830–1889) und Theodor Kocher (1841–1917) über verschiedene Formen der Halslymphknotenausräumung, die in Ausmaß und Systematik nachvollziehbar dokumentiert wurden.<sup>67</sup> So beschrieben beispielsweise Volkmann und Langenbeck die Lymphknotenausräumung mit Resektion der V. jugularis interna sowie der kombinierten Resektion von V. jugularis interna und A. carotis interna, wobei die Patienten bei kombinierter Resektion postoperativ sogleich verstarben. Die Neck Dissection als Operation, wie sie heute bekannt ist, wurde erstmals über den polnischen Chirurgen Franciszek Jawdyski im Jahre 1888 beschrieben. Seine Ausführungen ähneln weitestgehend dem immer noch gültigem Procedere, fanden aber aufgrund der Tatsache, dass sie in polnischer Sprache verfasst wurden, zu seiner Zeit wenig internationale Beachtung.<sup>68</sup> Trotz oben genannter Bemühungen ist die Verbreitung der systematischen Halslymphknotenausräumung den Ausführungen des amerikanischen Chirurgen George Washington Crile (1864 –1943) zu verdanken. Dieser

beschrieb 1906, basierend auf den Ergebnissen von insgesamt 132 durchgeführten Operationen, die zervikalen Lymphknotenausräumungen als „radikale Neck Dissection“ deren operatives Ausmaß dem heutigen Verfahren sehr nahekommmt.<sup>69</sup>

Einen weiteren wesentlichen Beitrag zur Etablierung der Neck Dissection als Bestandteil der Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen lieferten Hayes Martin (1892–1977) und seine Kollegen des Memorial Hospital in New York (USA), die in einer im Jahr 1951 publizierten Arbeit mit insgesamt 1450 Fällen, eine kategorische Resektion des N. accessorius, der V. jugularis interna sowie des M. sternocleidomastoideus im Sinne einer „radikalen Neck Dissection“ bei positiven Lymphknotenbefall empfahlen.<sup>66</sup> In den 1960er Jahren beschrieben Osvaldo Suárez und Ettore Bocca als Erste die sog. „funktionelle Neck Dissection“, die sich im Wesentlichen an der faszialen Kompartimentbildung des Halses orientiert und im Gegensatz zur radikalen Operationsform den N. accessorius, die V. jugularis interna sowie den M. sternocleidomastoideus verschont und als funktionserhaltend jedoch nicht prognosemindernd beschrieben wurde. Die Ausräumung begrenzter Lymphknotenregionen des Halses, in Abhängigkeit der Lage des Primärtumors und seiner bevorzugten metastatisch befallenen Lymphknotenregionen, geht auf Ausarbeitungen Lindbergs aus dem Jahr 1972 zurück und wird als „selektive Neck Dissection“ bezeichnet.<sup>68</sup>

Mit zunehmender Kenntnis über Metastasierungsmuster sowie innovativen Entwicklungen in der modernen Chirurgie und Molekulardiagnostik wird es in Zukunft immer mehr möglich sein, Therapien zu individualisieren und so die Komplikationsrate und Morbidität in der Behandlung von Patienten mit metastasierten Kopf-Hals-Karzinomen zu reduzieren.<sup>69</sup>

### **2.3.3. Klassifikation der Neck Dissection**

Die Halslymphknotenausräumung (engl.: Neck Dissection), als eine der tragenden Säulen in der Therapie des Kopf-Hals-Karzinoms hat sich seit ihrer Erstbeschreibung durch George Crile gewandelt.<sup>69</sup> Aus der Bemühung heraus, bei gleichbleibender Prognose ein Maximum an Funktionalität zu wahren, ergab sich eine Vielfalt an Modifikationen, die in der Klassifikation der Neck Dissection aus dem Jahr 2008 definiert wurden.<sup>64,70</sup> Die Wahl der geeigneten Neck Dissection richtet sich dabei nach der Lage und Größe des Primärtumors sowie dem klinischen Lymphknotenstatus. Unabhängig von den jeweiligen Resektionsausmaßen der Neck Dissection, wird prinzipiell zwischen einer „therapeutischen Neck Dissection“ und einer „elektiven (prophylaktischen) Neck Dissection“ unterschieden. Erstere bezeichnet das Procedere bei bereits präoperativ vorliegendem positiven Lymphknotenbefall (cN1), wohingegen das elektive Verfahren bei präoperativ negativem Lymphknotenstatus (cN0) durchgeführt wird, in der Absicht, okkulte Lymphknotenmetastasen zu erfassen. Die Indikation zur Durchführung einer elektiven Neck Dissection ist ein strittiges Thema und wird kontrovers diskutiert. So sprechen eine geringere Rezidivrate und eine bessere Überlebensrate für die Durchführung des elektiven Verfahrens, wohingegen in bis zu 70% der Fälle dieser zusätzliche

chirurgische Eingriff vermieden werden könnte, bzw. gleiche Ergebnisse über enge Nachsorgetermine und dem Detektieren vermeintlicher Lymphknotenmetastasen durch die Sonographie des Halses erzielt werden können.<sup>71</sup>

#### **2.3.4. N-Kategorie**

Zu den wichtigsten in der Literatur beschriebenen Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen gehören neben der Tumorgöße und seiner Differenzierung, dem Ausprägungsgrad der intratumoralen Entzündungsreaktion sowie einer vaskulären und perineuralen Invasion der Tumorzellen, vor allem die Größe beteiligter Lymphknotenmetastasen sowie ihr extrakapsulärer Durchbruch (ECS).<sup>72,73,74</sup>

Auf der Suche nach weiteren Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen gewinnt neben oben genannten Faktoren in den letzten Jahren auch der sogenannte Lymphknotenertrag (LNR; engl., lymph node ratio) stetig an Interesse. Dieser ist definiert als Verhältnis zwischen der Anzahl chirurgisch positiv entnommenen Lymphknoten dividiert durch die Gesamtanzahl der entfernten Lymphknoten (TNOD; engl., total number of lymph nodes) und hat sich vor allem bei Karzinomen des Magens und der Mundhöhle als wichtiger Prognosefaktor gezeigt.<sup>75,76,77</sup>

Neben dem Lymphknotenertrag gewinnt auch die absolute Anzahl metastatisch veränderter Lymphknoten (PNOD; engl., total number of positive lymph nodes) bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom an prognostischer Bedeutung. So konnte unter anderem die Arbeitsgruppe um Ho et al. (2018) in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der Anzahl positiv entnommener Lymphknoten und dem dazu kontinuierlich steigenden Sterblichkeitsrisiko ohne Plateau bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx und Larynx aufzeigen.<sup>78</sup> Dem Zusammenhang zwischen der Anzahl vorhandener Lymphknotenmetastasen und der Prognose von Patienten mit einem Kopf-Hals-Karzinom wurde in der aktuellen 8. Auflage der „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ vor allem in der Klassifizierung des pN1 und pN2 Lymphknotenstatus Rechnung getragen, welcher sich bei p16-positiven Tumoren nicht weiter nach der Größe der Lymphknotenmetastasen richtet, sondern nun anhand der Anzahl positiver Lymphknoten ( $\leq 4$  oder  $>4$ ) vorgenommen wird.<sup>14</sup> Ist das Verteilungsmuster metastatisch veränderter zervikaler Lymphknoten auf die unterschiedlichen Level nach Robbins hinsichtlich der unterschiedlichen Teilbereiche des Larynx (Supraglottis, Glottis und Subglottis) bereits beschrieben, ist diese bei den unterschiedlichen anatomischen Teilbereichen bei Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx und einer unter Umständen vorliegenden Beeinflussung über den HPV-Status noch ausstehend.<sup>79,80</sup>

Der natürliche Logarithmus des Quotienten aus der Anzahl positiver- und negativer Lymphknoten (LODDS; engl., Log odds of positive lymph nodes), gibt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines positiven Lymphknotens oder negativen Lymphknotens wieder, wenn

nur ein Lymphknoten entnommen wird und erwies sich bereits für Tumore des Magens und des Kolons als unabhängiger Prognosefaktor.<sup>81,82,83</sup>

## 2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Zu den wichtigsten in der Literatur beschriebenen Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen gehören neben der Tumorgöße und seiner Differenzierung, auch die Größe und Anzahl beteiligter Lymphknotenmetastasen sowie ihr extrakapsuläres Wachstum (ECS).<sup>72,73,74</sup>

Der Bedeutung des HPV-Status, dem Vorhandensein von ECS sowie der Anzahl positiver Lymphknoten für die Prognose von Patienten mit einem Oropharynxkarzinom wurde in der Neuerung der „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ von der 7. auf die 8. Auflage vor allem durch die Aufnahme des HPV-Status und der Neuklassifizierung der N-Kategorie Rechnung getragen. Hier berücksichtigt nun der N-Status p16-negativer Karzinome neben der Größe und Anzahl der Lymphknotenmetastase auch das Vorhandensein eines ECS, welches sich entweder in der pathologischen Begutachtung der Lymphknotenmetastase ergibt oder klinisch anhand einer deutlichen Hautinfiltration. Für p16-positive Oropharynxkarzinome wird im N-Status fortan zwischen einer klinischen und pathologischen Begutachtung unterschieden. Gilt in der klinischen Beurteilung vor allem die Größe und Lage der Lymphknotenmetastase als maßgeblich, ist es in der pathologischen Begutachtung vor allem die Anzahl der Lymphknotenmetastasen ( $\leq 4$  oder  $> 4$ ).<sup>14</sup> Auf der Suche nach weiteren Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen, gewinnt neben oben genannten Faktoren in den letzten Jahren auch der sogenannte Lymphknotenertrag (LNR) sowie der natürliche Logarithmus des Quotienten aus der Anzahl positiver- und negativer Lymphknoten (LODDS) stetig an Interesse. LNR ist definiert als Verhältnis zwischen der Anzahl chirurgisch positiv entnommenen Lymphknoten dividiert durch die Gesamtanzahl der entfernten Lymphknoten und hat sich vor allem bei Karzinomen des Magens und der Mundhöhle als wichtiger Prognosefaktor gezeigt.<sup>75,76,77</sup> Der natürliche Logarithmus des Quotienten aus der Anzahl positiver- und negativer Lymphknoten (LODDS), gibt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines positiven Lymphknotens oder negativen Lymphknotens wieder, wenn ein Lymphknoten entnommen wird.<sup>81</sup> LODDS erwies sich bereits für Tumore des Magens und des Kolons als unabhängiger Prognosefaktor.<sup>82,83</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurde neben der Beschreibung des zervikalen Metastasierungsmusters, der Einfluss der von der 7. auf die 8. Auflage erneuerten N-Kategorie sowie der Parameter LNR und LODDS bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx auf das Gesamtüberleben überprüft.

Das Ziel war es, die wesentlichen Einflussgrößen der N-Kategorie (extrakapsuläres Wachstum sowie Anzahl der Lymphknotenmetastasen ( $\leq 4$  oder  $> 4$ )) und die an wissenschaftlichem Interesse zunehmenden Faktoren LNR und LODDS hinsichtlich ihrer prognostischen Signifikanz auf das Gesamtüberleben HPV-positiver und HPV-negativer Patienten zu untersuchen.

Wir legten folgende methodische Vorgehensweise fest:

1. Zur Erstellung eines geeigneten Patientenkollektivs wurden ambulante- und stationäre Akten inklusive aller Befunde von bildgebenden Maßnahmen (CT, MRT), pathologischen Berichten, OP-Berichten, Arztbriefen und Anamnesebögen von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx im entsprechendem Beobachtungszeitraum von 01.01.2000 bis 31.12.2017 retrospektiv ausgewertet und alle gewonnenen Daten in einer SPSS®-Datei zusammengefasst.
2. Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien.
3. Überführung der TNM-Klassifizierung von der 7.- auf die 8. Auflage.
4. Auswertung der ipsi- und kontralateralen Neck Dissection hinsichtlich des zervikalen Metastasierungsmusters entsprechend der Level-Aufteilung nach Robbins.
5. Ermittlung HPV-spezifischer Unterschiede der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten und Metastasen, deren Level-spezifischen Verteilung sowie von ECS, LNR und LODDS.
6. Durchführung von Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier bezogen auf ECS, LNR und LODDS.
7. Einfluss der Kenngröße ECS für HPV-negative Patienten sowie Anzahl positiver Lymphknoten (kategorisiert in  $\leq 4$  oder  $> 4$ ) für HPV-positive Patienten auf das Gesamtüberleben.

Durch dieses Vorgehen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Lässt sich durch die Umklassifizierung der TNM-Klassifikation von der 7.- auf die 8. Auflage eine Veränderung im Sinne eines „Down- oder Upstaging“ beobachten?
- Lassen sich HPV-spezifische Unterschiede hinsichtlich der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten und Metastasen, sowie deren Verteilung auf die unterschiedlichen Level nach Robbins erkennen?
- Existieren HPV-spezifische Unterschiede bezüglich der Auswertung von ECS, LNR und LODDS?
- Haben die Parameter ECS, LNR und LODDS einen Einfluss auf das Gesamtüberleben?
- Lassen sich ECS für HPV-negative Patienten und die Anzahl positiver Lymphknoten (kategorisiert in  $\leq 4$  oder  $> 4$ ) für HPV-positive Patienten, als neue Hauptkriterien der N-Kategorie der 8. Auflage der TNM-Klassifikation, in unserem Kollektiv als signifikante Kenngrößen für das Gesamtüberleben identifizieren?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden Patienten aus der Klinik- und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Köln ausgewählt, die im Zeitraum zwischen Januar 2000 bis Dezember 2017 aufgrund der Diagnose eines Oropharynxkarzinoms eine chirurgische Therapie erhielten und mindestens über einen Zeitraum von zwei Jahren nachkontrolliert wurden. Das entsprechende Patientenkollektiv wurde mittels Abfrage der digitalen Patientenakte ORBIS® und Dokumentationsbögen der Kopf-Hals-Tumorkonferenz der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Köln ermittelt. Die Datenerhebung konnte im September 2021 abgeschlossen werden.

#### **3.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Das Haupteinschlusskriterium der in dieser retrospektiven Studie aufgenommen Patienten bestand in einer chirurgischen Therapie eines histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinoms des Oropharynx in Form einer Resektion des Primärtumors selbst und einer chirurgischen Therapie des Lymphabflussgebietes mittels Neck Dissection, sowie das Vorliegen von Überlebensdaten dieser Patienten über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren nach primärer Diagnosestellung. Die Wahl der 2-Jahres-Überlebensrate hatte in diesem Fall gegenüber der 5-Jahres-Überlebensrate den Vorteil, dass aufgrund fehlender Daten eine größere Anzahl von Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Ein weiteres Kriterium war die Erstmanifestation des o.g. Karzinoms sowie der Nachweis einer u.U. vorliegenden humanen Papillomavirus getriebenen Karzinogenese mittels Nachweises von p16 und HPV-DNA-PCR (engl.: „*polymerase chain reaction*“). Eine weitere Voraussetzung lag in der vollständig eruierten TNM-Klassifikation auf Grundlage der 7. und 8. Auflage nach UICC des Tumors anhand gewonnener Daten.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten ohne histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom des Oropharynx sowie Patienten mit einem Zweitkarzinom im Kopf- und Halsbereich oder des oberen Aerodigestivtraktes, da diese Karzinome, so wie das Oropharynxkarzinom auch, eine Tendenz zur Metastasierung in zervikale Lymphknoten haben und folglich Auswertungen der Metastasierungsmuster beeinflussen könnten. Weitere Ausschlusskriterien stellten ein nicht-eindeutiger HPV-Status dar, das Fehlen einer Operation des Tumors sowie ein Nachbeobachtungszeitraum nach primärer Diagnosestellung unter zwei Jahren. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die erforderlichen Ein- und Ausschlusskriterien.

**Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien.**

<b>Einschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom des Oropharynx</li><li>• Resektion des Tumors</li><li>• durchgeführte Neck Dissection</li><li>• Vorliegen des HPV-Status</li><li>• Überlebensdaten (mind. 2 Jahre nach Erstdiagnose)</li></ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• fehlende Histologie des Primärtumors</li><li>• Vorhandenseins eines Zweitkarzinoms (Kopf-Halsbereiches oder des oberen Aerodigestivtraktes)</li><li>• fehlende Resektion des Tumors</li><li>• fehlende Neck Dissection</li><li>• nicht eindeutiger HPV-Status</li><li>• fehlende Überlebensdaten</li></ul>

### **3.3. Vorgehensweise der Datenerhebung**

Zur Erstellung eines geeigneten Patientenkollektivs wurden ambulante- und stationäre Akten inklusive aller Befunde von bildgebenden Maßnahmen (CT, MRT), pathologischen Berichten, OP-Berichten, Arztbriefen und Anamnesebögen von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx im entsprechendem Beobachtungszeitraum retrospektiv ausgewertet und alle gewonnen Daten in einer SPSS®-Datei (SPSS, *Statistical Package for the Social Sciences*) zusammengefasst.

Hierzu gehörten:

- **Biometrische Daten:**
  - Geschlecht
  - Alter
  - Alkohol- und Tabakgewohnheiten
- **Tumor assoziierte Daten:**
  - Datum der Erstdiagnose
  - Histologischer Befund
  - Grading
  - TNM-Klassifizierung
  - HPV-Status (p16 und HPV-DNA-PCR)
- **Therapie:**
  - Therapiebeginn
  - Art der Therapie (Operationen, Chemotherapie, Strahlentherapie)
    - Resektionsumfang (R0 / R1)
    - Art und Umfang der Neck Dissection

- Verteilung positiver und negativer Lymphknoten (Level nach Robbins)
- **Prognose:**
  - Lebend / Verstorben
  - Rezidiv

Ein Schwerpunkt der Datenerhebung lag auf der Auswertung histopathologischer Gutachten zur Ermittlung der Anzahl- und Verteilung positiv-resezierter (Lymphknoten mit Tumornachweis) und negativ-resezierter Lymphknoten (Lymphknoten ohne Tumornachweis). In diesen histopathologischen Gutachten wurde die topographische Verteilung der Lymphknoten grundsätzlich entsprechend der Einteilung nach Robbins et al., 2008 angegeben.<sup>64</sup> Fälle, bei denen auf Grundlage o.g. Gutachten keine exakte Level-Zuteilung der resezierten Lymphknoten möglich war, aber eine exakte Angabe der Gesamtanzahl positiv- und negativ-resezierter Lymphknoten vorlag, wurden in der Auswertung des Lymphknotenertrags ebenfalls berücksichtigt und der Levelverteilung I-VI zugeteilt. Weiterhin wurden Angaben zur Venen- (V+) und Lymphgefäßinvasion (L+) erfasst, sowie das Vorliegen eines extrakapsulären Wachstums (ECS) bei Lymphknotenmetastasen.

### **3.4. Gruppierung und statistische Methoden**

Die statistische Analyse der vorliegenden Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS-Statstics-29<sup>®</sup>. Die Beschreibung stetiger Daten bzw. quantitativer Merkmale erfolgte über Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum- und Maximum. Qualitative Merkmale wurden über die absolute- und prozentuale Häufigkeit angegeben.

In einem ersten Schritt fand mit Hilfe der retrospektiv gesammelten Befunde, eine Aktualisierung der TNM-Klassifikation auf Grundlage der aktuell geltenden Kriterien der 8. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC statt.

Anschließend erfolgte eine deskriptive Analyse zur Ermittlung der Häufigkeitsverteilung des Alters und Geschlechts der Patienten, ihrer Rauch- und Alkoholgewohnheiten sowie ihrer TNM-Klassifikation.

In einem weiteren Schritt wurde die Anzahl positiver – und negativer Lymphknoten sowie ihr Verteilungsmuster auf die unterschiedlichen Level nach Robbins über eine explorative Datenanalyse berechnet. Mit Hilfe der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten wurde des weiteren der Gesamtlmphknotenertrag (LNR) ermittelt, welcher das Verhältnis der Anzahl zervikaler Lymphknotenmetastasen zu der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten wiedergibt, sowie der natürliche Logarithmus des Quotienten aus der Anzahl positiver- und negativer Lymphknoten (LODDS), bei dessen Berechnung der Nenner und Zähler zusätzlich mit 0,5 addiert werden, da der Logarithmus von Null nicht definiert ist. LODDS gibt die

Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines positiven Lymphknotens oder negativen Lymphknotens wieder, wenn ein Lymphknoten entnommen wird.

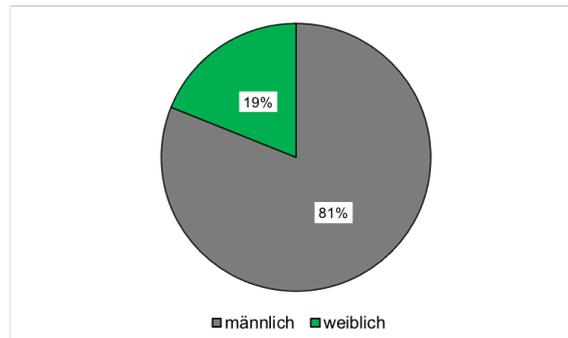
Mit Hilfe von Überlebensanalysen wurden die oben genannten Daten in Abhängigkeit des HPV-Status der Patienten berechnet. Je nach Parameter erfolgte die statistische Analyse über Log-Rank-Test, Chi-Quadrat-Test oder Fischer-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert  $< 0,05$  festgelegt. Visualisiert wurde das Überleben mit Hilfe von Kaplan-Meier-Graphen. Bei der Kaplan-Meier-Analyse handelt es sich um ein statistisches Verfahren, mit dessen Hilfe die Merkmalsausprägung einer einzigen Variablen betrachtet wird. Über diese sogenannte „univariate Analyse“ kann abgeschätzt werden, wie wahrscheinlich es ist, dass ein definiertes Ereignis im gewählten Beobachtungszeitraum eintritt. Der Beobachtungszeitraum gibt hier die Zeit von der Erstdiagnose des Oropharynxkarzinoms bis zum Tod oder bis zum letzten Follow-up bei lebenden Patienten an. Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch lebten, oder aufgrund fehlender Informationen hinsichtlich ihres Verbleibs ausschieden, wurden zensiert. Das Konfidenzintervall (KI) gibt die Präzision der Lage eines Parameters wieder. Die Hazard Ratio (HR) dient als deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zweier verschiedener Patientengruppen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

#### 4.1.1. Biometrische Merkmale

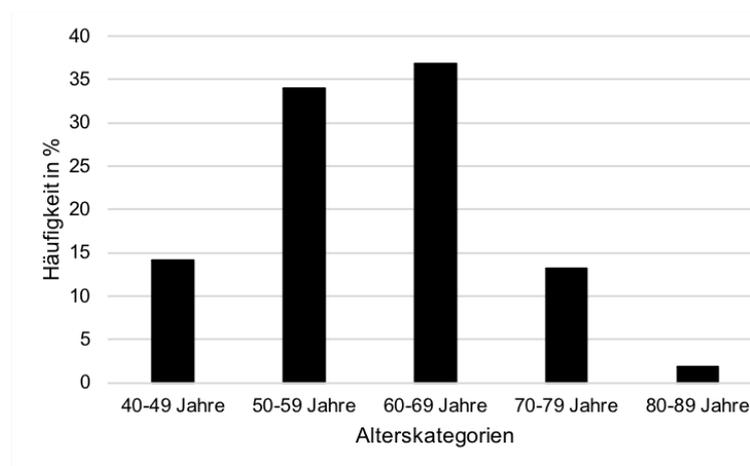
In dem untersuchten Patientenkollektiv liegt der prozentuale Anteil männlicher Patienten bei 81,1% (86 Patienten) und der Anteil weiblicher Patientinnen bei 18,9% (20 Patientinnen) (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Geschlechterverteilung.**

Von den insgesamt 106 Patienten sind 86 Patienten (81,1%) männlich und 20 Patientinnen (18,9%) weiblich.

Die Altersverteilung wurde zum Zwecke der statistischen Auswertung in Dekaden kategorisiert. Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs. Mit 36,8% (39 Patienten) ist die Alterskategorie 60-69 Jahre am häufigsten vertreten.



**Abbildung 6: Altersverteilung.**

Altersdekade 40-49 Jahre: 15 Patienten (14,2%), 50-59 Jahre: 36 Patienten (34%), 60-69 Jahre: 39 Patienten (36,8%), 70-79 Jahre: 14 Patienten (13,2%), 80-89 Jahre: 2 Patienten (1,9%).

#### 4.1.2. Alkohol- und Nikotinkonsum

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Parameter Alkohol- und Nikotinkonsum innerhalb des Gesamtkollektivs (n=106).

**Tabelle 5: Alkohol- und Nikotinkonsum.**

<b>Alkoholkonsum</b>		
	<b>n=106</b>	<b>%</b>
<b>&lt;2 Standardgläser</b>	65	61,3
<b>&gt;2 Standardgläser</b>	33	31,2
<b>keine Angaben</b>	8	7,5
<b>Nikotinkonsum</b>		
	<b>n=106</b>	<b>%</b>
<b>nie</b>	28	26,4
<b>Ex-Raucher</b>	48	45,3
<b>Raucher</b>	27	25,5
<b>keine Angabe</b>	3	2,8

### 4.1.3. Überlebensstatus

Das zeitliche Intervall der Erstdiagnosen der hier untersuchten Oropharynxkarzinome erstreckt sich über einen Zeitraum von insgesamt 18 Jahren (01.01.2000 - 31.12.2017). Während des Beobachtungszeitraums von 2 Jahren nach Diagnosestellung sind aktenkundig 21 Patienten verstorben (19,8%) und 85 Patienten (80,2%) lebend. Tabelle 6 gibt einen Überblick über das Überleben.

**Tabelle 6: Überlebensstatus.**

<b>Überlebensstatus</b>		
	<b>n=106</b>	<b>%</b>
<b>Lebend</b>	85	80,2
<b>Verstorben</b>	21	19,8

## 4.2. Tumordiagnosen

### 4.2.1. Tumorlokalisation

Bezüglich der Tumorlokalisation sind die Tonsillen mit einem Anteil von 57% (65 Patienten) am häufigsten betroffen, gefolgt vom Zungengrund mit 21,7% (23 Patienten). Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Lage des Primärtumors innerhalb des Oropharynx.

Tabelle 7: Tumorlokalisation.

Lokalisation des Tumors innerhalb des Oropharynx		
Lokalisation	n=106	%
Tonsille	65	61,3
Zungengrund	23	21,7
Vallecula	1	0,9
Uvula	1	0,9
weicher Gaumen	7	6,7
mehrere Teilbereiche des Oropharynx überlappend	9	8,5

#### 4.2.2. HPV-Status

Eine HPV-Beteiligung wurde ausschließlich bei positivem HPV-DNA-Nachweis sowie positiver Immunreaktivität gegen das zelluläre Antigen p16<sup>INK4A</sup>-Protein als erwiesen gewertet. Von den 106 Oropharynxkarzinomen sind 65 HPV-positiv (61,3%) und 41 HPV-negativ (38,7%). Abbildung 7 gibt einen Überblick über den HPV-Status der Patienten.

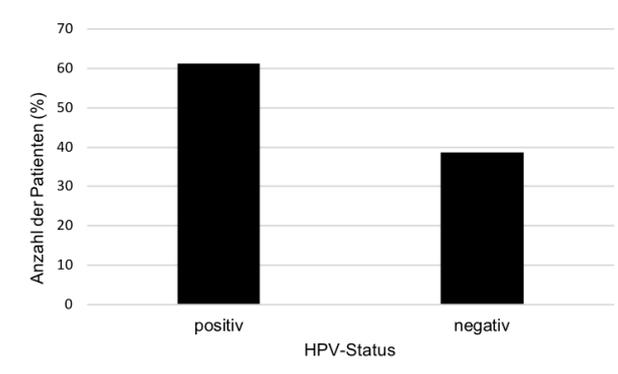


Abbildung 7: HPV-Status.

Von den insgesamt 106 Oropharynxkarzinomen sind insgesamt 65 HPV-positiv (61,3%) und 41 HPV-negativ (38,7%) (n=106).

#### 4.2.3. Extrakapsuläres Wachstum

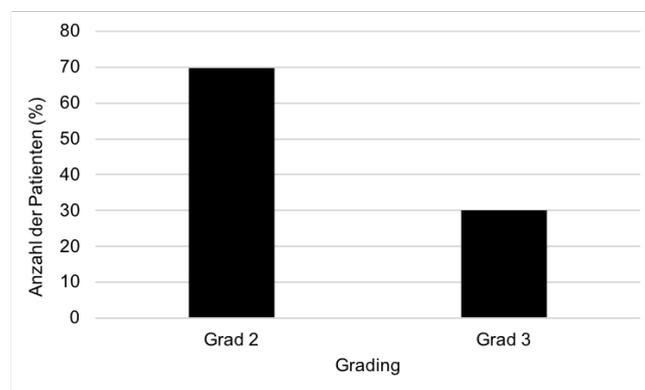
Ein Durchbruch der Lymphknotenkapsel, mit nachfolgender Ausbreitung einer Lymphknotenmetastase in das umliegende Gewebe, wird als extrakapsuläres Wachstum (ECS) bezeichnet und konnte bei 31 Patienten (29,2%) der 106 Patienten nachgewiesen werden. Tabelle 8 gibt einen Überblick über das Vorhandensein eines extrakapsulären Wachstums.

**Tabelle 8: Extrakapsuläres Wachstum (ECS).**

Extrakapsuläres Wachstum		
	<b>n=106</b>	<b>%</b>
vorhanden	31	29,2
nicht vorhanden	60	56,6
keine Angaben	15	14,2

#### 4.2.4. Grading

Mit 74 Fällen (69,8%) weist ein Großteil der Tumore ein mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom auf (Grad 2). 32 Patienten (30,2%) weisen ein schlecht differenziertes Tumorgewebe auf (Grad 3). Abbildung 8 gibt einen Überblick über das Grading.



**Abbildung 8: Grading des Plattenepithelkarzinoms.**

Der Differenzierungsgrad 2 lag in 69,8% der Fälle vor (74 Patienten). Der Differenzierungsgrad 3 in 30,2% der Fälle (32 Patienten).

#### 4.2.5. Weitere histopathologische Parameter

In etwas mehr als der Hälfte aller eingeschlossenen Fälle wurde in der Auswertung der histopathologischen Gutachten keine explizite Aussage zu dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Invasion von Tumorzellen in Lymphgefäße oder Venen gefunden. Das Nichtvorhandensein einer Lymphgefäßinvasion hingegen lag in 34,9% der Fälle vor (37 Patienten) und das Nichtvorhandensein einer Invasion in Venen in 38,7% der Fälle (41 Patienten). In 9,4% der Fälle (10 Patienten) konnte eine Lymphgefäßinvasion- und bei 3,8% der Fälle (4 Patienten) eine Invasion in Venen nachgewiesen werden. Eine perineurale Ausdehnung wurde lediglich in 5 Fällen als nicht vorhanden beschrieben. In den übrigen 101 Fällen wurde hierzu in den histopathologischen Gutachten keine explizite Aussage getroffen.

#### 4.2.6. TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

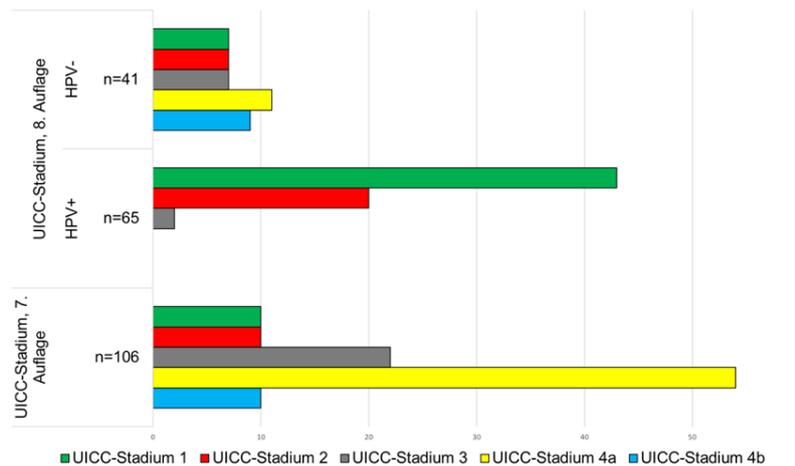
Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurden die Oropharynxkarzinome zu einem überwiegenden Anteil nach den Kriterien der 7. Auflage der UICC klassifiziert. In dieser Arbeit wurden die UICC-Stadien aller Karzinome in die aktuelle 8. Auflage überführt. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die initialen UICC-Stadien, gemäß der Kriterien der TNM-Klassifikation der 7. Auflage sowie ihre Überführung entsprechend der aktuellen Kriterien der 8. Auflage.

**Tabelle 9: TNM-Klassifikation und UICC-Stadien.**

TNM-Klassifikation und UICC-Stadien gemäß der Klassifikation der 7. und 8. Auflage der UICC.

TNM-Klassifikation, 7. Auflage			TNM-Klassifikation, 8. Auflage					
T-Stadium			T-Stadium					
			HPV +			HPV -		
	n=106	%	n=65	%		n=41	%	
pT1	34	32,1	pT1	19	29,2	pT1	15	36,6
pT2	47	44,3	pT2	33	50,8	pT2	14	34,1
pT3	16	15,1	pT3	10	15,4	pT3	6	14,6
pT4	9	8,5	pT4	3	4,6	pT4	6	14,6
N-Stadium			N-Stadium					
			HPV +			HPV -		
	n=106	%	n=65	%		n=41	%	
pN0	32	30,2	pN0	11	16,9	pN0	21	51,2
pN1	17	16	pN1	42	64,6	pN1	4	9,8
p2a	10	9,4	pN2	12	18,5	pN2a	3	7,3
p2b	31	29,2				pN2b	2	4,9
p2c	12	11,3				pN2c	4	9,8
p3	4	3,8				pN3a	1	2,4
						pN3b	6	14,6
M-Stadium			M-Stadium					
			HPV +			HPV -		
	n=106	%	n=65	%		n=41	%	
M0	106	100	M0	65	100	M0	41	100
UICC-Stadium			UICC-Stadium					
			HPV +			HPV -		
	n=106	%	n=65	%		n=41	%	
1	10	9,4	1	43	66,2	1	7	17,1
2	10	9,4	2	20	30,7	2	7	17,1
3	22	20,8	3	2	3,1	3	7	17,1
4a	54	50,9	4	0	0	4a	11	26,8
4b	10	9,4				4b	9	22
						4c	0	0

Das UICC-Stadium 4a ist mit 54 Patienten (50,9%) nach den Kriterien der 7. Auflage am häufigsten vertreten. Für HPV-positive Patienten ist es den Kriterien der 8. Auflage folgend mit 43 Patienten (66,2%) das UICC-Stadium 1 und HPV-negative Patienten das Stadium 4a (11 Patienten, 26,8%). Abbildung 9 gibt einen Überblick über Häufigkeiten der UICC-Stadien gemäß den Kriterien der 7. und 8. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC.



**Abbildung 9: UICC-Stadien.**

UICC-Stadium, 7. Auflage: UICC-Stadium 1: 10 Patienten (9,4%), UICC-Stadium 2: 10 Patienten (9,4%), UICC-Stadium 3: 22 Patienten (20,8%), UICC-Stadium 4a: 54 Patienten (50,9%), UICC-Stadium 4b: 10 Patienten (9,4%). UICC-Stadium, 8. Auflage, HPV-positiv: UICC-Stadium 1: 43 Patienten (40,6%), UICC-Stadium 2: 20 Patienten (18,9%), UICC-Stadium 3: 2 Patienten (1,9%). UICC-Stadium, 8. Auflage, HPV-negativ: UICC-Stadium 1: 7 Patienten (6,6%), UICC-Stadium 2: 7 Patienten (6,6%), UICC-Stadium 3: 7 Patienten (6,6%), UICC-Stadium 4a: 11 Patienten (10,4%), UICC-Stadium 4b: 9 Patienten (8,5%).

### 4.3. Therapien

#### 4.3.1. Ausgewählte Therapiemaßnahmen

Zu den ausgewählten Therapieverfahren gehören neben der Resektion des Primärtumors und der Neck Dissection auch die adjuvante Strahlentherapie, ggf. konkomitant zu einer Chemotherapie. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die durchgeführten Therapiemaßnahmen.

**Tabelle 10: Therapiemaßnahmen.**

<b>Therapiemaßnahmen</b>			
		<b>n=106</b>	<b>%</b>
<b>Resektion des Primarius</b>	R0	90	85
	R1	8	7,5
	keine Angabe	8	7,5
<b>Neck Dissection</b>	ipsilateral	33	31,1
	ipsi- und kontralateral	73	68,9
<b>adjuvante Strahlentherapie</b>	ja	74	69,8
	nein	32	30,2
<b>adjuvante Chemotherapie</b>	ja	45	42,5
	nein	61	57,5

#### **4.4. Auswertung der ipsilateralen Neck Dissection**

##### **4.4.1. Häufigkeit der separaten Level-Resektionen in der ipsilateralen Neck Dissection**

Bei allen 106 eingeschlossenen Patienten wurde eine ipsilaterale Neck Dissection durchgeführt, wobei bei 33 Patienten (31,1%) die Lymphknotenausräumung ausschließlich ipsilateral erfolgte und bei 73 Patienten (68,9%) die Lymphknotenausräumung sowohl ipsi- als auch kontralateral durchgeführt wurde (siehe Tabelle 11). Bezüglich der Häufigkeit der separaten Level-Resektion wurde Level I mit 81,13% aller Fälle (86 Patienten) am häufigsten reseziert, gefolgt von Level II mit 72,64% (77 Patienten), dem Level III mit 57,55% (61 Patienten), Level V mit 50% (53 Patienten), Level IV mit 48,11% (51 Patienten) und Level VI mit 9,43% (10 Patienten). Tabelle 11 gibt einen Überblick über die separate Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection.

**Tabelle 11: Häufigkeit der separaten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection.**

<b>Häufigkeit der separaten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection</b>		
<b>Level</b>	<b>n=106</b>	<b>%</b>
<b>I</b>	86	81,13
<b>II</b>	77	72,64
<b>III</b>	61	57,55
<b>IV</b>	51	48,11
<b>V</b>	53	50
<b>VI</b>	10	9,43

#### 4.4.2. Lymphknotenausbeute und Anzahl von Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection

Die Lymphknotenausbeute lag mit einem Mittelwert von 9,57 Lymphknoten in Level II mit deutlichem Abstand zu allen anderen Leveln am höchsten. Die zweithöchste Anzahl resezierter Lymphknoten konnte in Level V mit einem Mittelwert von 7,92 erzielt werden, gefolgt von Level IV mit einem Mittelwert von 7,12 Lymphknoten. Mit einem Mittelwert von 1,6 in Level I und einem Mittelwert von 1 in Level VI fiel die Lymphknotenausbeute hier im Vergleich zu den übrigen Leveln deutlich geringer aus. Lymphknotenmetastasen ließen sich mit einem Mittelwert von 0,86 am häufigsten in Level II finden, gefolgt von Level V mit einem Mittelwert von 0,36. Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection.

**Tabelle 12: Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection.**

Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection						
Level	Anzahl resezierter Lymphknoten			Anzahl Lymphknotenmetastasen		
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD
I	1,6	1	2,07	0,1	0	0,1
II	9,57	9	7,25	0,87	1	1,32
III	5,92	5	4,98	0,2	0	1,04
IV	7,12	4	6,67	0,18	0	1,12
V	7,92	6	6,6	0,36	0	1,44
VI	1	0	1,7	0	0	0

#### 4.4.3. Häufigkeit der kombinierten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection

Eine kombinierte Level-Resektion lag dann vor, wenn intraoperativ die Resektion der Level I bis VI nicht einzeln erfolgte, sondern mindestens zwei Level kombiniert entfernt- und zur histologischen Begutachtung eingereicht wurden. Hinzu wurden auch Fälle gezählt, welche im Rahmen einer Probenentnahme eine Lymphknotenmetastase aufwiesen, jedoch ohne Angabe eines spezifischen Levels. Diese, sowie seltene kombinierte Level-Resektionen, sind unter der Kategorie „andere Level-Kombinationen“ zusammengefasst worden. Kombinierte Resektionen lagen bei insgesamt 46,2% (49 Patienten) der insgesamt 106 durchgeführten ipsilateralen Halslymphknotenausräumungen vor. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Häufigkeit und die Art der kombinierten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection.

**Tabelle 13: Häufigkeit und Art der kombinierten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection.**

<b>Häufigkeit der kombinierten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection</b>		
	<b>n=106</b>	<b>%</b>
<b>keine kombinierte Resektion</b>	57	53,8
<b>kombinierte Level-Resektion</b>	49	46,2
<b>Art der kombinierten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection</b>		
<b>Level-Kombinationen</b>	<b>n=49</b>	<b>%</b>
Level IV, V	8	16,33
Level III, IV	5	10,2
Level II, III, IV, V	9	18,37
Level II, III, IV	4	8,16
Level II, III, IV, V, VI	3	6,12
andere Level-Kombinationen	20	40,82

#### **4.4.4. Lymphknotenausbeute und Anzahl von Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection**

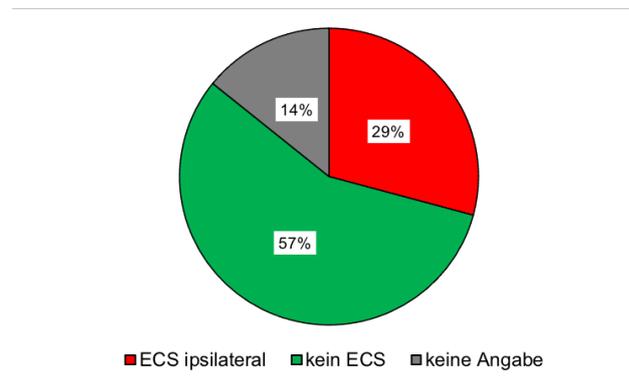
Die höchste Lymphknotenausbeute lag mit einem Mittelwert von 21,89 in der kombinierten Level-Resektion der Level II-V. Die zweit höchste Anzahl resezierter Lymphknoten mit einem Mittelwert von 21 wurde in der kombinierten Level-Resektion II-IV erzielt, gefolgt von der Level-Kombination II-VI mit einem Mittelwert resezierter Lymphknoten von 16,67. Die höchste Anzahl resezierter Lymphknotenmetastasen lag in der kombinierten Level-Resektion II-VI mit einem Mittelwert von 10,33, gefolgt von der Level-Kombination II-IV mit einem Mittelwert von 4,25 resezierter Lymphknotenmetastasen. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection.

**Tabelle 14: Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection.**

<b>Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection</b>						
<b>kombinierte Level-Resektion</b>	<b>Anzahl resezierter Lymphknoten</b>			<b>Anzahl Lymphknotenmetastasen</b>		
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD
<b>Level IV, V</b>	11,38	12	7,24	1,13	0	3,18
<b>Level III, IV</b>	14	14	6,16	1,2	0	2,68
<b>Level II, III, IV, V</b>	21,89	20	7,16	2,33	1	2,69
<b>Level II, III, IV</b>	21	22,5	13,68	4,25	2,5	5,31
<b>Level II, III, IV, V, VI</b>	16,67	5	23,75	10,33	8	9,71
<b>andere Level-Kombinationen</b>	15,55	14,5	11,09	3,35	1	4,98

#### 4.4.5. Kapselüberschreitende Lymphknotenmetastasen in der ipsilateralen Neck Dissection

Ein Durchbruch der Lymphknotenkapsel, mit nachfolgender Ausbreitung einer Lymphknotenmetastase in das umliegende Gewebe, lag in der ipsilateralen Neck Dissection bei 29,2% der Fälle vor (n=31/106). In 56,6% (n=60/106) lag kein kapselüberschreitendes Wachstum und in 14,2% (n=15/106 Patienten) lagen keine Informationen zu einem möglichen ECS vor. Abbildung 10 gibt einen Überblick über das extrakapsuläre Wachstum (ECS) in der ipsilateralen Neck Dissection.



**Abbildung 10: Extrakapsuläres Wachstum (ECS) in der ipsilateralen Neck Dissection.**  
Extrakapsuläres Wachstum (ECS): 29,2% (31 Patienten), kein extrakapsuläres Wachstum: 56,6% (60 Patienten), keine Angabe zu einem extrakapsulären Wachstum: 14,2% (15 Patienten) (n=106).

#### 4.4.6. LNR und LODDS der ipsilateralen Neck Dissection

Bei allen 106 eingeschlossenen Patienten wurde eine ipsilaterale Neck Dissection durchgeführt. Der Mittelwert der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten (TNOD; engl., total number of lymph nodes) lag in der ipsilateralen Neck Dissection bei 29,86 Lymphknoten. Die Gesamtanzahl der entfernten Lymphknotenmetastasen (PNOD; engl., total number of positive lymph nodes) lag im Mittel bei 2,34. Hieraus errechnet sich aus der Division der PNOD/TNOD die Lymphknoten-Ratio (LNR; engl., lymph node ratio), mit einem Median von 0,03575. Für den Logarithmus des Verhältnisses zwischen der Anzahl der positiven Knoten und der Anzahl der negativen Knoten (LODDS; engl., Log odds of positive lymph nodes), welcher die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines positiven Lymphknotens oder negativen Lymphknotens wiedergibt, wenn nur ein Lymphknoten entnommen wird, wurde im Median ein Wert von -2,9444 erreicht. Tabelle 15 gibt einen Überblick über TNOD, PNOD, LNR und LODDS in der ipsilateralen Neck Dissection.

Tabelle 15: TNOD, PNOD, LNR und LODDS in der ipsilateralen Neck Dissection (n=106).

TNOD, PNOD, LNR und LODDS in der ipsilateralen Neck Dissection			
	Mittelwert	Median	SD
TNOD	29,9	29	10,9
PNOD	2,34	1	4,5
LNR	0,8892	0,3575	0,2
LODDS	-2,7878	-2,9444	1,3

#### 4.5. Auswertung der kontralateralen Neck Dissection

Bei 73 Patienten (68,9%) der 106 eingeschlossenen Patienten wurde neben einer ipsilateralen Neck Dissection auch eine kontralaterale Neck Dissection durchgeführt. Bezüglich der Häufigkeit der separaten Level-Resektion wurde in der kontralateralen Neck Dissection Level II mit 83,56% aller Fälle (61 Patienten) am häufigsten reseziert, gefolgt von Level I mit 82,19% (60 Patienten), dem Level III mit 65,75% (48 Patienten), Level IV mit 57,53% (42 Patienten), Level V mit 41,10% (30 Patienten) und Level VI mit 9,59% (7 Patienten). Tabelle 16 gibt einen Überblick über die separate Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection.

Tabelle 16: Häufigkeit der separaten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection.

Häufigkeit der separaten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection		
Level	n=73	%
I	60	82,19
II	61	83,56
III	48	65,75
IV	42	57,53
V	30	41,1
VI	7	9,59

##### 4.5.1. Lymphknotenausbeute und Anzahl von Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection

Die Lymphknotenausbeute lag mit einem Mittelwert von 8,95 Lymphknoten in Level II am höchsten. Die zweithöchste Anzahl resezierter Lymphknoten konnte in Level V mit einem Mittelwert von 8,63 erzielt werden, gefolgt von Level III mit einem Mittelwert von 6,08 Lymphknoten und Level IV mit einem Mittelwert von 5,31 Lymphknoten. Mit einem Mittelwert von 1,71 in Level VI und einem Mittelwert von 1,22 in Level I fiel die Lymphknotenausbeute hier im Vergleich zu den übrigen Leveln deutlich geringer aus. Lymphknotenmetastasen ließen sich mit einem Mittelwert von 0,31 am häufigsten in Level II finden, gefolgt von Level VI mit einem Mittelwert von 0,14 und Level III mit einem Mittelwert von 0,08. Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection.

**Tabelle 17: Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection.**

<b>Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection</b>						
<b>Level</b>	<b>Anzahl resezierter Lymphknoten</b>			<b>Anzahl Lymphknotenmetastasen</b>		
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD
<b>I</b>	1,22	0	1,84	0	0	0
<b>II</b>	8,95	8	4,84	0,31	0	0,74
<b>III</b>	6,08	5	4,73	0,08	0	0,34
<b>IV</b>	5,31	5	3,84	0	0	0
<b>V</b>	8,63	6,5	6,19	0	0	0
<b>VI</b>	1,71	1	2,43	0,14	0	0,37

#### **4.5.2. Häufigkeit der kombinierten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection**

Kombinierte Resektionen in der kontralateralen Neck Dissection lagen bei insgesamt 32,88% (24 Patienten) der insgesamt 73 durchgeführten kontralateralen Halslymphknoten-ausräumungen vor. Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Häufigkeit und die Art der kombinierten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection.

**Tabelle 18: Häufigkeit und Art der kombinierten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection.**

<b>Häufigkeit der kombinierten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection</b>		
	<b>n=73</b>	<b>%</b>
<b>keine kombinierte Resektion</b>	49	67,1
<b>kombinierte Level-Resektion</b>	24	32,9
<b>Art der kombinierten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection</b>		
<b>Level-Kombinationen</b>	<b>n=24</b>	<b>%</b>
Level IV, V	2	8,3
Level III, IV	11	45,8
Level II, III, IV, V	2	8,3
Level II, III, IV	3	12,5
Level II, III, IV, V, VI	0	0
andere Level-Kombinationen	6	25

#### **4.5.3. Lymphknotenausbeute und Anzahl von Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection**

Die höchste Lymphknotenausbeute lag mit einem Mittelwert von 30,5 in der kombinierten Level-Resektion der Level II-V. Die zweithöchste Anzahl resezierter Lymphknoten, mit einem Mittelwert von 23,7, wurde in der kombinierten Level-Resektion II-IV erzielt. In der kombinierten kontralateralen Neck Dissection fanden sich keine Lymphknotenmetastasen. Tabelle 19 gibt einen Überblick über die Anzahl resezierter Lymphknoten und

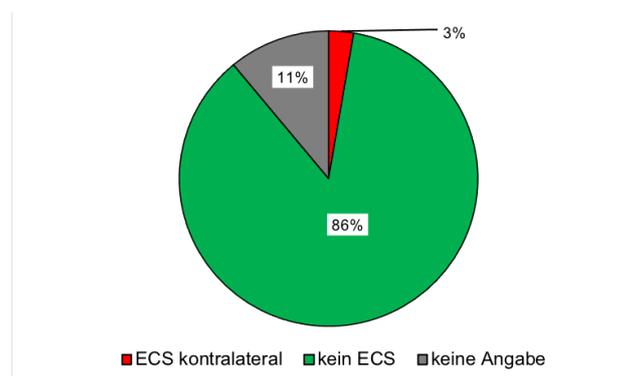
Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection.

**Tabelle 19: Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection.**

Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection						
kombinierte Level-Resektion	Anzahl resezierter Lymphknoten			Anzahl Lymphknotenmetastasen		
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD
Level IV, V	14,5	14,5	7,8	0	0	0
Level III, IV	12,7	13	7,3	0	0	0
Level II, III, IV, V	30,5	30,5	0,7	0	0	0
Level II, III, IV	23,7	20	7,2	0	0	0
Level II, III, IV, V, VI	0	0	0	0	0	0
andere Level-Kombinationen	16,7	16	9,8	0	0	0

#### 4.5.4. Kapselüberschreitende Lymphknotenmetastasen in der kontralateralen Neck Dissection

Ein Durchbruch der Lymphknotenkapsel, mit nachfolgender Ausbreitung einer Lymphknotenmetastase in das umliegende Gewebe, lag in der kontralateralen Neck Dissection bei 2,7% der Fälle vor (n=2/73). In 86,3% (n=63/73) lag kein kapselüberschreitendes Wachstum vor und in 11% (n=8/73) lagen keine Informationen zu einem möglichen ECS vor. Abbildung 11 gibt einen Überblick über das extrakapsuläre Wachstum im Gesamtkollektiv (n=73).



**Abbildung 11: Extrakapsuläres Wachstum (ECS) in der kontralateralen Neck Dissection.** Extrakapsuläres Wachstum (ECS): 2,7% (2 Patienten), kein extrakapsuläres Wachstum: 86,3% (63 Patienten), keine Angaben zu einem extrakapsulären Wachstum: 11% (8 Patienten) (n=73).

#### 4.5.5. LNR und LODDS der kontralateralen Neck Dissection

Bei 73 Patienten wurde eine kontralaterale Neck Dissection durchgeführt. Der Mittelwert der Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten (TNOD, engl., total number of lymph nodes) lag in der kontralateralen Neck Dissection bei 26,3 Lymphknoten. Die Gesamtanzahl der entfernten Lymphknotenmetastasen (PNOD, engl., total number of positive lymph nodes) lag im Mittel bei 0,34. Hieraus errechnet sich aus der Division von PNOD/TNOD die Lymphknoten-Ratio, mit einem Median von 0. Für den Logarithmus des Verhältnisses zwischen der Anzahl der positiven Knoten und der Anzahl der negativen Knoten (LODDS) folgt im Median ein Wert von -3,71. Tabelle 20 gibt einen Überblick über TNOD, PNOD, LNR und LODDS in der kontralateralen Neck Dissection.

Tabelle 20: TNOD, PNOD, LNR und LODDS in der kontralateralen Neck Dissection (n=73).

TNOD, PNOD, LNR und LODDS in der kontralateralen Neck Dissection			
	Mittelwert	Median	SD
TNOD	26,3	23	11,7
PNOD	0,34	0	0,8
LNR	0,123	0	0,3
LODDS	-3,58	-3,71	0,7

#### 4.6. Überlebensanalysen

##### 4.6.1. Einfluss der biometrischen Merkmale auf das Gesamtüberleben

Von den 106 Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten 21 Patienten (19,8%). Im Geschlechtervergleich wiesen Frauen mit einer 2-Jahresüberlebensrate von 80,2% und Männer mit einem Wert von 80%, ein annähernd gleiches Überleben auf ( $p=0,99$ ). In dem in Dekaden eingeteiltem Alter der Patienten ließ sich mit zunehmender Kategorie eine abnehmende 2-Jahresüberlebensrate feststellen (40-49 Jahre: 93,3%, 50-59 Jahre: 83,3%, 60-69 Jahre: 76,9%, 70-79 Jahre: 71,4%, 80-89 Jahre: 50%) ( $p=0,45$ ). Bezüglich des Einflusses des Alkoholkonsums auf die 2-Jahresüberlebensrate, wiesen Patienten mit einem Konsum unter 2 Standardgläsern täglich, mit einem Wert von 84,6% im Vergleich zu Patienten mit einem Konsum über 2 Standardgläsern mit einem Wert von 78,8%, ein besseres Überleben auf ( $p=0,40$ ). Patienten, die nie geraucht haben, wiesen im Vergleich zu Ex-Rauchern und Rauchern ein schlechteres Überleben auf. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ließ sich in keinem biometrischen Merkmal feststellen. Tabelle 21 gibt einen Überblick über den Einfluss der biometrischen Merkmale auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 21: Einfluss der biometrischen Merkmale auf das Gesamtüberleben.

Biometrisches Merkmal	2-Jahresüberlebensrate (%)	Log-Rank-Test, p-Wert
<b>Geschlecht</b>		0,99
männlich	80,2	
weiblich	80	
<b>Alter</b>		0,45
40-49 Jahre	93,3	
50-59 Jahre	83,3	
60-69 Jahre	76,9	
70-79 Jahre	71,4	
80-89 Jahre	50	
<b>Alkoholkonsum</b>		0,40
< 2 Standardgläser	84,6	
> 2 Standardgläser	78,8	
<b>Nikotinkonsum</b>		0,41
nie	75	
Ex-Raucher	81,3	
Raucher	88,9	

#### 4.6.2. Einfluss der Tumordiagnosen auf das Gesamtüberleben

Hinsichtlich des HPV-Status zeigten Patienten mit einem positiven Status (2-Jahresüberlebensrate = 87,7%) im Vergleich zu Patienten mit einem HPV-negativen Status (2-Jahresüberlebensrate = 68,3%) ein signifikant besseres Überleben ( $p=0,01$ ) (Tabelle 22, Abbildung 12). Der Einfluss weiterer Tumordiagnosen auf das Gesamtüberleben innerhalb des Gesamtkollektivs ist in Tabelle 22 zusammengefasst.

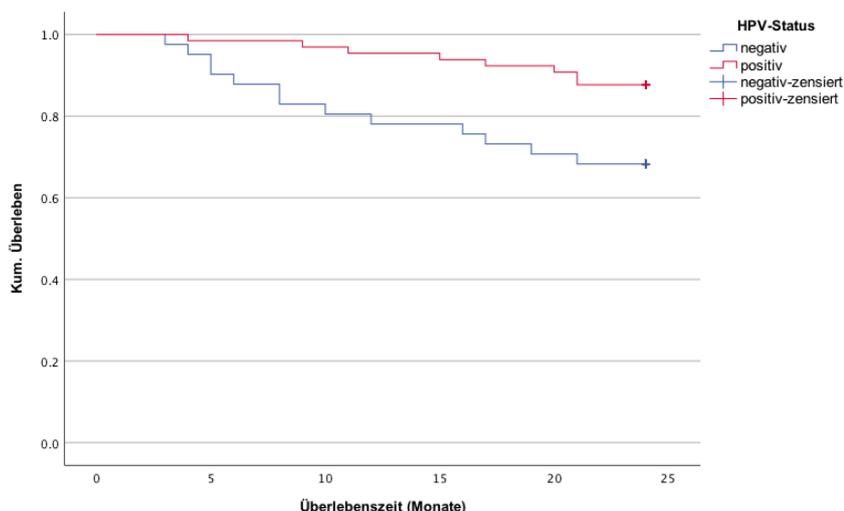


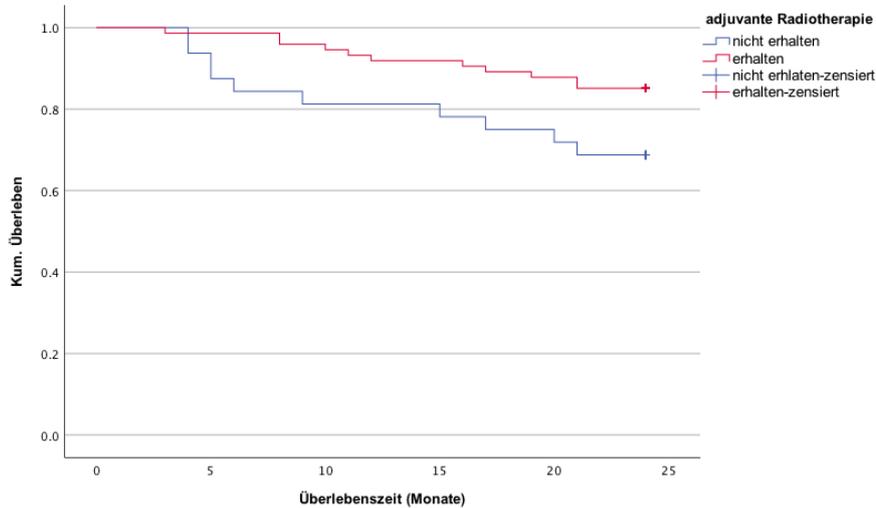
Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des HPV-Status (Kaplan-Meier-Graph). Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt für Patienten mit einem positiven HPV-Status 87,7% und für Patienten mit einem negativen HPV-Status 68,3% ( $p=0,01$ ).

Tabelle 22: Einfluss der Tumordiagnosen auf das Gesamtüberleben.

Tumordiagnosen	2-Jahresüberlebensrate (%)	Log-Rank-Test, p-Wert
<b>Lokalisation des Primärtumors</b>		0,77
Tonsille	83,1	
Zungengrund	78,3	
Vallecula	100	
Uvula	100	
weicher Gaumen	71,4	
mehrere Teilbereiche des Oropharynx überlappend	66,7	
<b>HPV-Status</b>		<b>0,01</b>
negativ	68,3	
positiv	87,7	
<b>extrakapsuläres Wachstum</b>		0,33
nicht vorhanden	81,7	
vorhanden	74,2	
<b>Grading</b>		0,86
Grad 2	79,7	
Grad 3	81,3	
<b>Lymphangiosis carcinomatosa</b>		0,19
nicht vorhanden	83,8	
vorhanden	100	
<b>Hämangiosis carcinomatosa</b>		0,43
nicht vorhanden	85,4	
vorhanden	100	
<b>UICC-Stadien, 7. Auflage</b>		0,41
1	80	
2	90	
3	86,4	
4a	81,5	
4b	50	
<b>UICC-Stadien, 8. Auflage, HPV-negativ</b>		0,19
1	85,7	
2	85,7	
3	57,1	
4a	72,7	
4b	44,4	
<b>UICC-Stadien, 8. Auflage, HPV-positiv</b>		0,77
1	88,4	
2	85	
3	100	

#### 4.6.3. Einfluss der Therapiemaßnahmen auf das Gesamtüberleben

Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten (n=74/106, 2-Jahresüberlebensrate = 85,1%) zeigten im Vergleich zu Patienten, die keine adjuvante Radiotherapie erhielten (n=32/106, 2-Jahresüberlebensrate = 68,8%) ein signifikant besseres Überleben (p=0,04) (Abbildung 13).



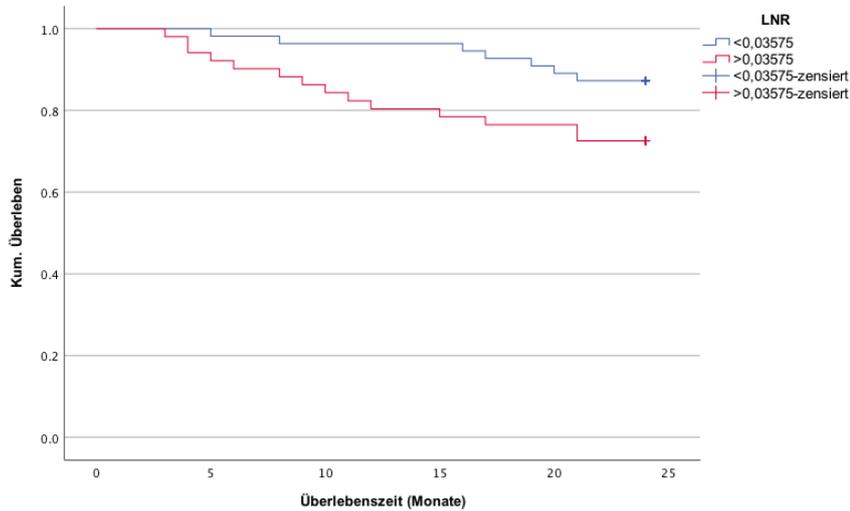
**Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit zur adjuvanten Radiotherapie (Kaplan-Meier-Graph).**

Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt für Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten (n=74/106) 85,1% und für Patienten, die keine adjuvante Radiotherapie erhielten (n=32/106), 68,8% (p=0,04).

#### 4.6.4. Einfluss von LNR, LODDS und ECS auf das Gesamtüberleben unabhängig vom HPV-Status

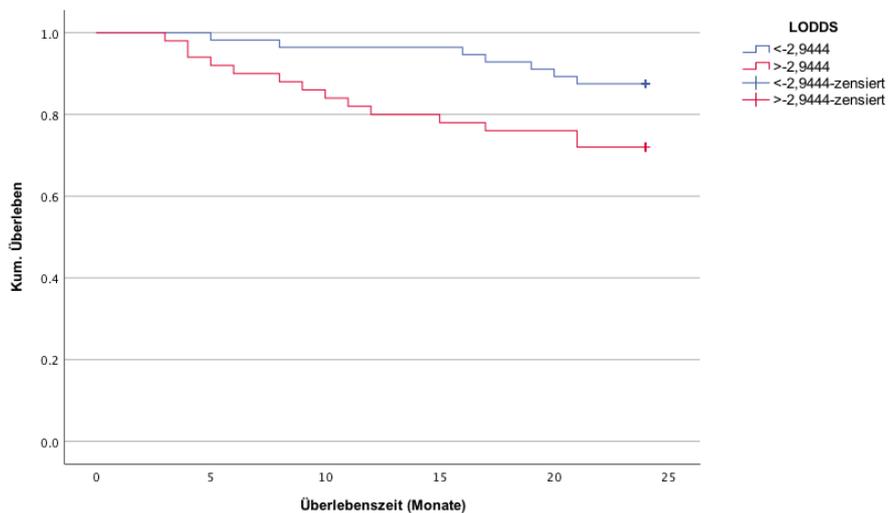
Im Log-Rank-Test konnte sowohl die Lymphknoten-Ratio (LNR), berechnet aus der Anzahl Metastasen dividiert durch die Anzahl entnommener LK sowie der Logarithmus des Verhältnisses zwischen der Anzahl der positiven Knoten und der Anzahl der negativen Knoten (LODDS) in der ipsilateralen Neck Dissection, als prognostisch signifikante Faktoren für das Gesamtüberleben identifiziert werden (LNR, p-Wert: 0,04; LODDS, p-Wert: 0,03) (siehe Abbildung 14 und 15). Patienten, bei denen LNR unter dem Median von 0,3575 lag (n=55/106), wiesen eine 2-Jahresüberlebensrate von 87,3% auf. Patienten, bei denen LNR über dem Median lag (n=51/106), wiesen eine 2-Jahresüberlebensrate von 72,5% auf. Patienten, bei denen LODDS unter dem Median von -2,9444 lag (n=56/106), wiesen eine 2-Jahresüberlebensrate von 87,5% auf. Patienten, bei denen LODDS über dem Median lag (n=50/106), wiesen eine 2-Jahresüberlebensrate von 72% auf. Das extrakapsuläre Wachstum (ECS) wies in der ipsilateralen Neck Dissection keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf, wenngleich Patienten mit einem vorhandenen ECS (n=31/106) eine geringere 2-Jahresüberlebensrate aufwiesen als Patienten ohne ECS (n=60/106). Tabelle 23 gibt einen

Überblick über den Einfluss von LNR, LODDS und ECS der ipsilateralen Neck Dissection auf das Gesamtüberleben. Aufgrund der niedrigen Anzahl resezierter Metastasen in der kontralateralen Neck Dissection und der damit einhergehenden Einschränkungen, wurde auf die Auswertung des Einflusses von LNR, LODDS und ECS in der kontralateralen Neck Dissection verzichtet.



**Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit zur Lymphknotenratio (LNR) (Kaplan-Meier-Graph).**

Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt für Patienten die einen LNR-Wert unter 0,03575 aufwiesen (n=55/106) 87,3% und für Patienten mit einem LNR-Wert über 0,03575 (n=51/106), 72,5% (p=0,04).



**Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit zum Logarithmus des Verhältnisses zwischen der Anzahl der positiven Knoten und der Anzahl der negativen Knoten (LODDS) (Kaplan-Meier-Graph).**

Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt für Patienten die einen LODDS-Wert unter -2,9444 aufwiesen (n=56/106) 87,5% und für Patienten mit einem LODDS-Wert über -2,9444 (n=50/106), 72% (p=0,03).

**Tabelle 23: Einfluss von LNR, LODDS und ECS der ipsilateralen Neck Dissection auf das Gesamtüberleben.**

Parameter der ipsilateralen Neck Dissection	2-Jahresüberlebensrate (%)	Log-Rank-Test, p-Wert
<b>LNR</b>		<b>0,04</b>
< 0,3575	87,3	
> 0,3575	72,5	
<b>LODDS</b>		<b>0,03</b>
< -2,9444	87,5	
> -2,9444	72	
<b>ECS</b>		0,33
vorhanden	74,2	
nicht vorhanden	81,7	

#### **4.7. HPV-spezifische Auswertung der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten und Metastasen, sowie deren Level-spezifischen Verteilung**

Der t-Test dient der Überprüfung eines signifikanten Unterschieds in den Mittelwerten zweier Gruppen. Die Stichproben gelten dann als unabhängig, wenn die Werte der einen Stichprobe keine Informationen über die Werte der anderen Stichprobe enthalten (Gruppierungsvariable HPV-Status-positiv und HPV-Status-negativ). Als Testvariable wurden die Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten und Metastasen, sowie deren Level-spezifische Verteilung herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde auch hier auf einen p-Wert < 0,05 festgelegt.

Der Mittelwert der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten für HPV-negative Patienten liegt bei 29,41 und für HPV-positive Patienten bei 30,14. Ein signifikanter Unterschied im t-Test konnte hier nicht nachgewiesen werden (p-Wert= 0,74). Der Mittelwert der Gesamtanzahl resezierter Metastasen beträgt für HPV-negative Patienten 1,39 und für HPV-positive Patienten 2,94. Dieser Unterschied hat mit einem p-Wert von 0,06 das festgelegte Signifikanzniveau knapp übertroffen. Hinsichtlich der Verteilung resezierter Lymphknoten und Metastasen zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten in Level II (p- Wert, Anzahl resezierter Lymphknoten= 0,008; p-Wert, Anzahl resezierter Metastasen= 0,005). Hier liegt der Mittelwert resezierter Lymphknoten für HPV-negative Patienten bei 12,12 und für HPV-positive Patienten bei 7,66. Der Mittelwert resezierter Metastasen in Level II liegt für HPV-negative Patienten bei 0,4 und für HPV-positive Patienten bei 1,2. Tabelle 24 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der HPV-spezifischen Unterschiede der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten, Metastasen, ihrer Level-spezifischen Verteilung sowie über die Auswertung des t-Tests für die Mittelwertgleichheit.

**Tabelle 24: HPV-spezifische Mittelwerte der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten, Metastasen und ihre Level-spezifische Verteilung sowie t-Test für die Mittelwertgleichheit.**  
 (Gruppierungsvariable: HPV-Status; Testvariable: Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten und Metastasen, Level-spezifische Verteilung resezierter Lymphknoten und Metastasen).

<b>HPV-spezifische Mittelwerte der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten, Metastasen und ihre Level-spezifische Verteilung, t-Test für die Mittelwertgleichheit</b>					
<b>Testvariable</b>	<b>HPV-Status</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-Abweichung</b>	<b>Std.-Fehler des Mittelwertes</b>	<b>Signifikanz, Zweiseit. p-Wert</b>
<b>Gesamtanzahl Lymphknoten</b>	negativ	29,41	11,567	1,806	0,747
	positiv	30,14	10,677	1,324	
<b>Gesamtanzahl Metastasen</b>	negativ	1,39	3,542	0,553	0,06
	positiv	2,94	4,911	0,609	
<b>Level-spez. Verteilung Lymphknoten</b>					
I	negativ	1,6	2,075	0,351	0,986
	positiv	1,61	2,089	0,292	
II	negativ	<b>12,12</b>	7,578	1319	<b>0,008</b>
	positiv	<b>7,66</b>	6,437	0,97	
III	negativ	5,64	4,405	0,881	0,71
	positiv	6,11	5,408	0,901	
IV	negativ	7,21	5,065	1,034	0,926
	positiv	7,04	7,93	1,526	
V	negativ	6,79	4	0,816	0,234
	positiv	8,86	8,114	1,507	
VI	negativ	2,5	3,536	2,5	0,589
	positiv	0,63	1,061	0,375	
<b>Level-spez. Verteilung Metastasen</b>					
I	negativ	0,03	0,169	0,029	0,324
	positiv	0	0	0	
II	negativ	<b>0,42</b>	0,792	0,138	<b>0,005</b>
	positiv	<b>1,20</b>	1,534	0,231	
III	negativ	0	0	0	0,148
	positiv	0,33	1,352	0,225	
IV	negativ	0,04	0,204	0,042	0,402
	positiv	0,30	1,54	0,296	
V	negativ	0,38	1,837	0,375	0,943
	positiv	0,34	1,045	0,194	
VI	negativ	0	0	0	-
	positiv	0	0	0	

#### 4.8. HPV-spezifische Auswertung von LNR, LODDS und ECS

Der t-Test dient der Überprüfung eines signifikanten Unterschieds in den Mittelwerten zweier Gruppen. Die Stichproben gelten dann als unabhängig, wenn die Werte der einen Stichprobe keine Informationen über die Werte der anderen Stichprobe enthalten (Gruppierungsvariable HPV-Status positiv und HPV-Status negativ). Als Testvariable wurden LNR, LODDS und ECS (Anzahl kapselüberschreitender Metastasen) herangezogen. Für diese HPV-spezifische Auswertung von ECS auf das Gesamtüberleben wurde der ECS-Status als positiv gewertet, wenn

- die ipsi- und die kontralaterale Seite mindestens einen ECS-positiven Lymphknoten aufwies, oder
- die ipsi- oder die kontralaterale Seite mindestens einen ECS-positiven Lymphknoten aufwies und die jeweils andere Seite einen unbekanntem ECS-Status vorwies.

Analog zu diesem Vorgehen wurde der negative ECS-Status ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auch hier auf einen p-Wert < 0,05 festgelegt. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten HPV-positiver (n=65/106) und HPV-negativer Patienten (n=41/106) von LODDS (p= 0,015) und ECS (p= 0,008). Für LNR konnte ein solcher signifikanter Unterschied nicht nachgewiesen werden. Tabelle 25 gibt einen Überblick über die HPV-spezifischen Mittelwerte von LNR, LODDS und ECS sowie über die Ergebnisse des t-Test für die Mittelwertgleichheit.

**Tabelle 25: HPV-spezifische Mittelwerte LNR, LODDS, ECS sowie t-Test für die Mittelwertgleichheit.**  
(Gruppierungsvariable: HPV-Status; Testvariable: LNR, LODDS und ECS).

HPV-spezifische Mittelwerte der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten, Metastasen, t-Test für die Mittelwertgleichheit					
Testvariable	HPV-Status	Mittelwert	Std.-Abweichung	Std.-Fehler des Mittelwertes	Signifikanz, Zweiseit. p-Wert
LNR	negativ	0,065	0,183	0,028	0,296
	positiv	0,103	0,179	0,022	
LODDS	negativ	<b>-3,192</b>	1,369	0,213	<b>0,015</b>
	positiv	<b>-2,532</b>	1,257	0,155	
ECS	negativ	<b>1,19</b>	0,397	0,065	<b>0,008</b>
	positiv	<b>1,44</b>	0,502	0,068	

Zusätzlich wurde der Einfluss von LNR und LODDS auf das Überleben HPV-spezifisch ausgewertet. Dazu wurde zunächst analog zur Auswertung dieser Faktoren auf das Überleben im Gesamtkollektiv der Median von LNR und LODDS für HPV-positive und HPV-negative OPSCC ermittelt. In dieser HPV-spezifischen Auswertung zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Faktoren LNR und LODDS auf das Gesamtüberleben.

#### **4.9. ECS und Anzahl positiver Lymphknoten als neue Kriterien der N-Kategorie der 8. Auflage der TNM-Klassifikation**

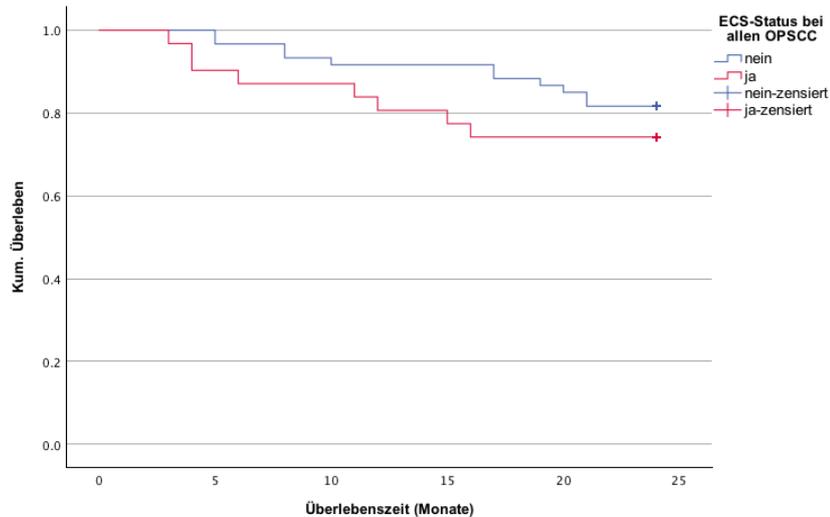
Im Folgenden wurde der Einfluss des extrakapsulären Wachstums (ECS) bei HPV-negativen Karzinomen und die Anzahl positiver Lymphknoten, kategorisiert in  $\leq 4$  oder  $>4$  bei HPV-positiven Karzinomen, auf das Überleben überprüft. Auch hier galt ECS als positiv, wenn

- die ipsi- und die kontralaterale Seite mindestens einen ECS-positiven Lymphknoten aufwies, oder

- die ipsi- oder die kontralaterale Seite mindestens einen ECS-positiven Lymphknoten aufwies und die jeweils andere Seite einen unbekanntem ECS-Status vorwies.

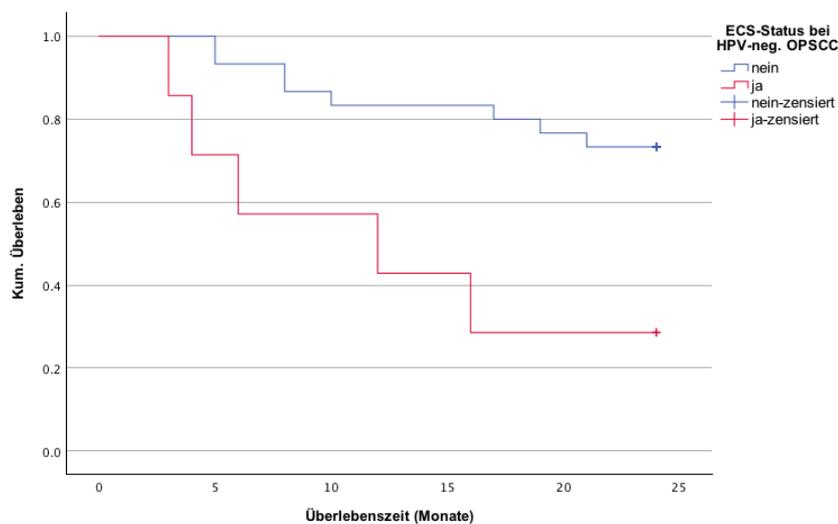
Analog zu diesem Vorgehen wurde der negative ECS-Status ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auch hier auf einen p-Wert  $< 0,05$  festgelegt.

Hier wies ECS einen signifikanten Einfluss auf das Überleben HPV-negativer Patienten auf ( $p= 0,005$ ) (siehe Abbildung 17, Tabelle 26). Während Patienten, bei denen ein extrakapsuläres Wachstum vorlag ( $n=7/37$ ), eine 2-Jahresüberlebensrate von 28,6% aufwies, lag diese bei Patienten ohne ein extrakapsuläres Wachstum ( $n=30/37$ ) bei 73,3%. Vergleichend hierzu zeigte sich beim HPV-positiven OPSCC bei Vorliegen von ECS in 24/54 Fällen kein signifikanter Überlebensnachteil ( $p= 0,72$ ) (siehe Abbildung 18). Auch in der Auswertung des Gesamtkollektivs ( $n= 91$ ) zeigte das Vorliegen eines ECS ( $n=31/91$ ) keinen signifikanten Überlebensnachteil ( $p= 0,33$ ) (siehe Abbildung 16). In Bezug auf die Anzahl positiver Lymphknoten, kategorisiert in  $\leq 4$  oder  $>4$  bei HPV-positiven Patienten konnte in diesem Kollektiv kein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Zwar liegt die 2-Jahresüberlebensrate für Patienten mit  $\leq 4$  positiven Lymphknoten ( $n=53/65$ ) mit 88,7% über der jener Patienten, mit  $>4$  Lymphknoten ( $n=12/65$ , 2-Jahresüberlebensrate 83,8%), jedoch liegt der p-Wert mit 0,56 über dem gewählten Signifikanzniveau (siehe Abbildung 19, Tabelle 27).



**Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse aller OPSCC in Abhängigkeit von ECS (Kaplan-Meier-Graph).**

Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt für OPSCC, bei denen ein extrakapsuläres Wachstum nachgewiesen werden konnte, 74,2% (n=31/91) und OPSCC, bei denen kein extrakapsuläres Wachstum nachgewiesen werden konnte, 81,7% (n=60/91) (p=0,33).

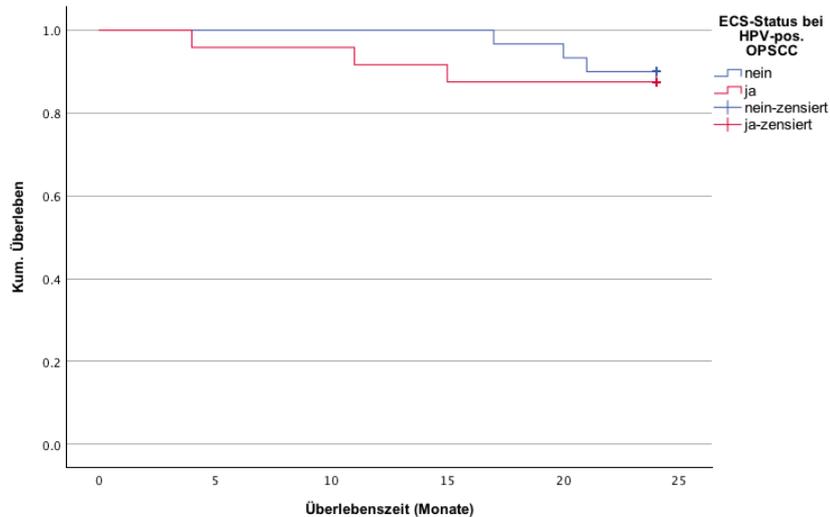


**Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse HPV-negativer Patienten in Abhängigkeit von ECS (Kaplan-Meier-Graph).**

Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt für HPV-negative Patienten, bei denen ein extrakapsuläres Wachstum nachgewiesen werden konnte, 28,6% (n=7/37) und für HPV-negative Patienten, bei denen kein extrakapsuläres Wachstum nachgewiesen werden konnte, 73,3% (n=30/37) (p=0,005).

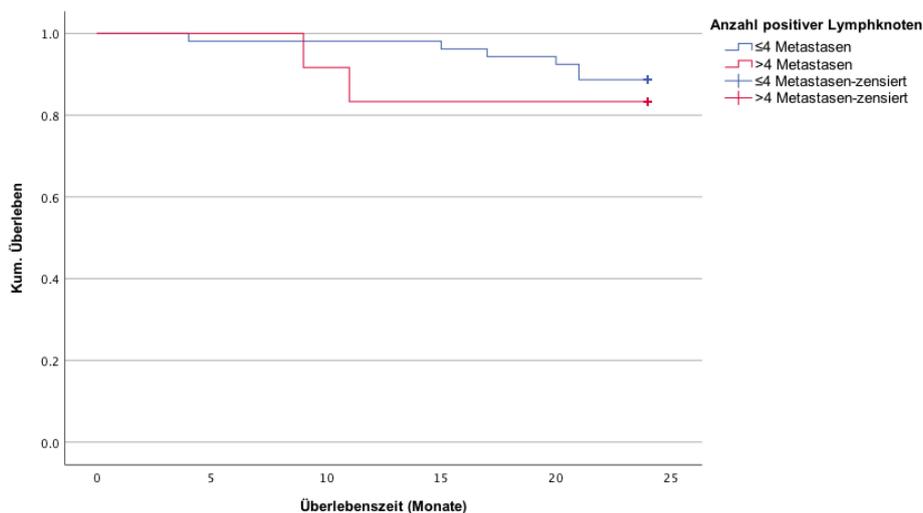
**Tabelle 26: Einfluss von ECS auf das Gesamtüberleben HPV-negativer Patienten.**

extrakapsuläres Wachstum (ECS)	2-Jahresüberlebensrate (%)	Log-Rank-Test, p-Wert
vorhanden	28,6	<b>0,005</b>
nicht vorhanden	73,3	



**Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse HPV-positiver Patienten in Abhängigkeit von ECS (Kaplan-Meier-Graph).**

Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt für HPV-positive Patienten, bei denen ein extrakapsuläres Wachstum nachgewiesen werden konnte, 87,5% (n=24/54) und für HPV-positive Patienten, bei denen kein extrakapsuläres Wachstum nachgewiesen werden konnte, 90% (n=30/54) (p=0,72).



**Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse HPV-positiver Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Lymphknoten (kategorisiert in ≤4 oder >4 positive Lymphknoten) (Kaplan-Meier-Graph).**

Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt für HPV-positive Patienten bei denen ≤4 positive Lymphknoten nachgewiesen werden konnten 88,7% (n=43/65) und für HPV-positive Patienten bei denen >4 positive Lymphknoten nachgewiesen werden konnten 83,8% (n=12/65) (p=0,002).

**Tabelle 27: Einfluss der Anzahl positiver Lymphknoten (kategorisiert in ≤4 oder >4 positive Lymphknoten) auf das Gesamtüberleben HPV-positiver Patienten.**

Anzahl positiver Lymphknoten	2-Jahresüberlebensrate (%)	Log-Rank-Test, p-Wert
≤4	88,7	0,56
>4	83,8	

## 5. Diskussion

Mit weltweit über 890.000 Neuerkrankungen pro Jahr, stellen Kopf-Hals-Karzinome die siebthäufigste Malignomerkrankung dar.<sup>4</sup> Der Anteil des Oropharynxkarzinoms an allen malignen Neuerkrankungen lag im Jahr 2020 bei 0,5% (98.412).<sup>6</sup> Zu den wichtigsten in der Literatur beschriebenen Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen gehören neben der Tumorgröße und seiner Differenzierung, auch die Größe und Anzahl beteiligter Lymphknotenmetastasen sowie ihr extrakapsuläres Wachstum (ECS).<sup>72,73,74</sup> Neben klassischen Risikofaktoren nimmt die Bedeutung viraler Infektionen mit Hochrisikostämmen des Humanen Papillomavirus (HPV), vor allem den Oropharynx betreffend, stark zu und werden seit vielen Jahren aufgrund ihrer abweichenden Karzinogenese als eigene Entität gewertet und intensiv erforscht.<sup>14</sup> Dem Stellenwert des HPV-Status, dem Vorhandensein von ECS sowie der Anzahl positiver Lymphknoten für die Prognose von Patienten mit einem Oropharynxkarzinom wurde in der Neuerung der „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ von der 7. auf die 8. Auflage vor allem durch die Aufnahme des HPV-Status unter Zuhilfenahme des p16-Status und der Neuklassifizierung der N-Kategorie Rechnung getragen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das zervikale Metastasierungsmuster sowie der sogenannte Lymphknotenertrag (LNR), der natürliche Logarithmus des Quotienten aus der Anzahl positiver- und negativer Lymphknoten (LODDS) und das Vorhandensein eines extrakapsulären Wachstums (ECS) bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx in Abhängigkeit ihres HPV-Status hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung untersucht.

Eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2017 aufgrund der Diagnose eines Oropharynxkarzinoms eine chirurgische Therapie erhielten und mindestens über einen Zeitraum von zwei Jahren nachkontrolliert wurden. Zur Erstellung eines geeigneten Patientenkollektivs wurden hierzu zunächst ambulante- und stationäre Akten inklusive aller Befunde von bildgebenden Maßnahmen (CT, MRT), pathologischen Berichten, OP-Berichten, Arztbriefen und Anamnesebögen von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx im entsprechendem Beobachtungszeitraum retrospektiv ausgewertet und alle gewonnenen Daten in einer IBM-SPSS®-Datei zusammengefasst.

Ein Schwerpunkt der Datenerhebung lag auf der Auswertung histopathologischer Gutachten zur Ermittlung der Anzahl und Verteilung positiv-resezierter Lymphknoten (Lymphknoten mit Tumornachweis) und negativ-resezierter Lymphknoten (Lymphknoten ohne Tumornachweis). In einem ersten Schritt fand mit Hilfe der retrospektiv gesammelten Befunde eine Aktualisierung der TNM-Klassifikation auf Grundlage der aktuell geltenden Kriterien der 8. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC statt. Anschließend erfolgte eine deskriptive Analyse

von Patienten-, Tumor- und Therapie-spezifischer Daten. In einem weiteren Schritt wurde über eine Datenanalyse die Anzahl positiver – und negativer Lymphknoten sowie ihr Verteilungsmuster auf die unterschiedlichen Level nach Robbins und das Vorhandensein von ECS ermittelt. Mittels dieser Daten wurden LNR und LODDS berechnet.

Es folgten Überlebensanalysen hinsichtlich des Einflusses des Verteilungsmusters negativ- und positiv resezierter Lymphknoten sowie von LNR, LODDS und ECS auf das Gesamtüberleben und Analysen HPV-spezifischer Unterschiede o.g. Parameter.

Eine HPV-Beteiligung wurde ausschließlich bei positivem HPV-DNA-Nachweis sowie positiver Immunreaktivität gegen das zelluläre Antigen p16<sup>INK4A</sup>-Protein als erwiesen gewertet. Von den insgesamt 106 Oropharynxkarzinomen sind 65 HPV-positiv (61,3%) und 41 HPV-negativ (38,7%).

Die UICC-Stadien aller Karzinome wurden in die aktuelle 8. Auflage überführt und ein „downstaging“ von Patienten mit hohen UICC-Stadien festgestellt. War das UICC-Stadium 4a mit 54 Patienten (50,9%) nach den Kriterien der 7. Auflage am häufigsten vertreten, war es für HPV-positive Patienten den Kriterien der 8. Auflage folgend mit 43 Patienten (66,2%) das UICC-Stadium 1 und für HPV-negative Patienten das Stadium 4a (11 Patienten, 26,8%).

### **5.1. HPV-Prävalenz innerhalb des Gesamtkollektivs**

Aufgrund steigender Inzidenzen hat das humane Papillomavirus (HPV) in den letzten Jahren als Risikofaktor für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren, hier im Expliziten für Karzinome des Oropharynx, stetig an wissenschaftlichem Interesse gewonnen.<sup>84</sup> Für Deutschland wird u.a. aufgrund der geographischen Lage aktuell von einer HPV-Prävalenz von etwa 40 % beim OPSCC ausgegangen, wobei auch hier ansteigende Tendenzen sichtbar sind.<sup>85</sup> Neben einer differentiellen molekularen Karzinogenese zeichnet sich das HPV-positive Oropharynxkarzinom, verglichen mit dem klassischen, Tumorrisikofaktoren assoziierten Oropharynxkarzinom, u.a. durch eine bessere Prognose aus.<sup>86,87</sup> Im Jahre 2017 wurde die TNM-Klassifikation für Kopf-Hals-Karzinome von der 7.- auf die 8. Auflage aktualisiert und der Bedeutung des HPV-Status für die Therapie und Prognose durch die Übernahme des Virusstatus anhand des Surrogatmarkers p16 Rechnung getragen.<sup>16,17</sup> In der vorliegenden Studie wurde neben einem positiven p16-Status ebenfalls der Nachweis von HPV-DNA mittels PCR als Voraussetzung für eine HPV-getriebene Karzinogenese gewählt, da die alleinige Differenzierung HPV-positiver- und negativer Karzinome über den p16-Status mit einer verminderten Spezifität einhergehen kann.<sup>88</sup> Die in diesem Kollektiv nachgewiesene Prävalenz HPV-positiver Karzinome von etwa 61%, bestätigt die für Teile Nordeuropas angenommenen Prävalenz HPV-positiver Karzinome von 57% und der für Nordamerika angenommenen Prävalenz von 62-72%.<sup>89,90</sup> Hinsichtlich der Prognose der Patienten wiesen HPV-positive Patienten, im Vergleich zu HPV-negativen Patienten, ein signifikant besseres Überleben auf (2-Jahresüberlebensrate 87,7%, p-Wert= 0,01). Dieser Überlebensvorteil HPV-positiver Patienten deckt sich mit den Ergebnissen

anderer Studien, in denen sich der HPV-Status als einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim OPSCC zeigt. So konnte Ang et al. (2010) in einer retrospektiv an 323 Patienten mit OPSCC durchgeführten Studie ebenfalls einen signifikanten Unterschied der Jahresüberlebensrate der beiden Subgruppen nachweisen. Hier wiesen 206 der insgesamt 323 Patienten (63,8%) ein HPV-positives Karzinom auf, welche mit 82,4% eine deutlich höhere 3-Jahresüberlebensrate hatten als HPV-negative Patienten (57,1%), (Log-rank-Test, p-Wert= 0,001).<sup>87</sup> Auch Christiano et al. (2022) und viele weitere Arbeitsgruppen konnten einen solchen signifikanten Überlebensvorteil HPV-positiver Patienten in ihrer umfangreichen Metaanalyse bestätigen.<sup>91</sup>

## **5.2. Aktualisierung der TNM-Klassifikation von der 7.- auf die 8. Auflage**

Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurden die Oropharynxkarzinome zu einem weit überwiegenden Anteil entsprechend der Kriterien der 7. Auflage der UICC klassifiziert. In dieser Arbeit wurden die UICC-Stadien aller Karzinome in die aktuelle 8. Auflage überführt. War das UICC-Stadium 4a mit 54 Patienten (50,9%) nach den Kriterien der 7. Auflage am häufigsten vertreten, war es für HPV-positive Patienten den Kriterien der 8. Auflage folgend mit 43 Patienten (66,2%) das UICC-Stadium 1 und für HPV-negative Patienten das Stadium 4a (11 Patienten, 26,8%). Ein solches „downstaging“ von Patienten mit hohen UICC-Stadien von der 7. auf die 8. Auflage der TNM-Klassifikation bestätigt sich u.a. auch in einer von Bradish et al. (2020) retrospektiv durchgeführten Studie, in der insgesamt 106 HPV-positive Patienten eingeschlossen wurden, von denen nach den Kriterien der 7. Auflage 74 Patienten das UICC-Stadium IV- und nach Umklassifizierung in die 8. Auflage lediglich noch zwei Patienten dieses UICC-Stadium aufwiesen.<sup>92</sup> Vijayvargiya et al. (2022) konnten in ihrer an 9554 Patienten retrospektiv durchgeführten Studie ein signifikantes Herabstufen bei der Umklassifizierung der Patienten von der 7.- auf die 8. Auflage feststellen.<sup>93</sup> Waren nach den Kriterien der 7. Auflage der TNM-Klassifikation noch über 73% der Fälle dem UICC-Stadium IV zugeteilt, waren es der 8. Auflage entsprechend noch 4% der Patienten. Hingegen nahm die Anzahl der Patienten mit UICC-Stadium I und II von der 7.- auf die 8. Auflage von ca. 8% auf ca. 75% zu. Auch Sharma et al. (2018) konnten in ihrer retrospektiven Studie an einer Kohorte von 178 Patienten ein signifikantes Downstaging von p16-positiven OPSCC nachweisen. Hier stieg der Anteil der Stadien I und II durch die Übertragung der UICC-Stadien von der 7. auf die 8. Auflage von 7,9% auf 62,8%, während der Anteil des Stadiums IV von 70,2% auf 18,5% sank ( $p \leq 0,001$ ).<sup>94</sup> Insgesamt ermöglicht diese Herabstufung nach Bradish et al. (2020) eine gute Prognoseabschätzung für die Erkrankung im Stadium I, jedoch gestaltet sich die Unterscheidung zwischen den Stadien II- und III im Vergleich zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation schwierig.<sup>92</sup> Um dieses Problem zu beheben, sind weitere Anpassungen erforderlich, um die aktuelle 8. Auflage der TNM-Klassifikation als noch besseres Prognoseinstrument im klinischen Alltag zu integrieren.

### 5.3. Lymphknotenertrag (LNR)

Der sogenannte Lymphknotenertrag (LNR) gewinnt seit Jahren als Prognosefaktor verschiedener maligner Erkrankungen stetig an Interesse. Er ist definiert als Verhältnis zwischen der Anzahl chirurgisch positiv entnommenen Lymphknoten dividiert durch die Gesamtanzahl der entfernten Lymphknoten und hat sich vor allem bei Karzinomen des Magens und der Mundhöhle als wichtiger Prognosefaktor gezeigt.<sup>75,76,77</sup> In der vorliegenden Studie konnte LNR als prognostisch signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden (Log-Rank Test, p-Wert: 0,04). Patienten, bei denen LNR unter dem Median von 0,3575 lag, wiesen eine 2-Jahresüberlebensrate von 87,3% auf. Patienten, bei denen LNR über dem Median lag, wiesen hingegen eine 2-Jahresüberlebensrate von 72,5% auf. Für LNR konnte kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten HPV-negativer und HPV-positiver Patienten nachgewiesen werden.

Vergleichbare Ergebnisse, welche LNR als Prognosefaktor erkennen, zeigen sich in der Studie von Chen et al. (2015). Die Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss des Lymphknotenertrags retrospektiv an 117 Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom des Kopf-Halses. LNR wurde, wie auch in der vorliegenden Arbeit, für jeden Patienten berechnet und hinsichtlich seines prognostischen Einflusses ausgewertet. Mit einem Mittelwert des Lymphknotenertrags von 0,1 betrug die 3-Jahresüberlebensrate für Patienten mit einem LNR-Wert unter 0,1 ca. 67% und für Patienten mit einem LNR-Wert über 0,1 ca. 41% (Log-Rank-Test, p-Wert: 0,004).<sup>95</sup> Einen vergleichbaren prognostischen Einfluss von LNR auf das Überleben konnten Taghizadeh-Kermani et al. (2014) in ihrer an 121 Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens durchgeführten Studie aufzeigen sowie auch Liu et al. (2013) die in ihrer Metaanalyse den Lymphknotenertrag als Prognosefaktor bei Patientinnen mit Mamma-Karzinom identifizieren konnten, hier insbesondere für Patientinnen mit einem klinisch positiven Lymphknotenstatus.<sup>76,96</sup> Neben diesen Studien, die die Bedeutung des Lymphknotenertrags als möglichen prognostischen Faktor bei verschiedenen Tumorentitäten unterstreichen, sind Studien, die die prognostische Bedeutung der LNR beim OPSCC in Abhängigkeit vom HPV-Status untersuchen, sehr selten. 2017 untersuchten Meyer et al. den HPV-spezifischen Einfluss der LNR auf das Überleben in einem Kollektiv von 88 Patientinnen mit Oropharynxkarzinom und kamen zu dem Ergebnis, dass die LNR sowohl unabhängig vom HPV-Status als auch bei HPV-negativen Tumoren einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Die Arbeitsgruppe um Bu et al. (2021) untersuchte in ihrer retrospektiven Studie an einer Kohorte von 169 HPV-assoziierten OPSCC den Einfluss der Lymphknotenratio auf das krankheitsfreie Überleben und kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit fünf oder mehr positiven Knoten mit einer Lymphknotenratio > 17 % ein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben aufwiesen.<sup>98</sup>

Der Lymphknotenertrag als prognostischer Marker maligner Erkrankungen wird jedoch vor allem auf Grundlage seiner Berechnung kritisch beurteilt. So könnte LNR bei einer hohen Anzahl entfernter Lymphknoten falsch niedrig ausfallen. Dies ergäbe sich beispielsweise bei einer Ausdehnung der Neck Dissection auf die kontralaterale Seite.<sup>99</sup> Zum anderem wird vermutet, dass sich die Anzahl vorhandener Lymphknoten zwischen gesunden Patienten und Patienten mit einer malignen Erkrankung unterscheiden.<sup>100</sup> Lee et al. (2016) empfehlen daher definierte Cut-off Werte bei der Verwendung des Lymphknotenertrags als prognostischen Marker.<sup>101</sup>

#### **5.4. Logarithmus des Verhältnisses zwischen der Anzahl der positiven Knoten und der Anzahl der negativen Knoten (LODDS)**

Der natürliche Logarithmus des Quotienten aus der Anzahl positiver- und negativer Lymphknoten (LODDS), gibt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines positiven Lymphknotens oder negativen Lymphknotens wieder, wenn ein Lymphknoten entnommen wird.<sup>81</sup> In der vorliegenden Studie konnte LODDS als prognostisch signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden (Log-Rank Test, p-Wert: 0,03). Patienten, bei denen LODDS unter dem Median von -2,9444 lag, wiesen eine 2-Jahresüberlebensrate von 87,5% auf. Patienten, bei denen LODDS über dem Median lag, wiesen hingegen eine 2-Jahresüberlebensrate von 72%. Des weiteren konnte ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten HPV-positiver und HPV-negativer Patienten von LODDS ( $p= 0,015$ ) identifiziert werden. Vergleichbare Ergebnisse, welche LODDS als Prognosefaktor erkennen, zeigen sich in der Studie von Gu et al. (2020), in welcher die Arbeitsgruppe Daten von 7620 Patienten auswertete, die sich aufgrund eines Magenkarzinoms in Behandlung befanden. LODDS wurde für alle Patienten berechnet sowie in Gruppen klassifiziert und hinsichtlich seines prognostischen Einflusses ausgewertet. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss von LODDS auf das Überleben der Patienten.<sup>82</sup>

Studien, die den Einfluss von LODDS auf das Gesamtüberleben von Patienten mit einem Karzinom des Kopf-Halses untersuchen, sind selten. Safi et al. (2017) untersuchten in ihrer retrospektiven Studie den Einfluss von LODDS auf die Rezidivrate von Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom. Eingeschlossen wurden insgesamt 499 Patienten. Hier ergab sich u.a. signifikante Korrelation für LNR (Log-Rank-Test, p-Wert= 0,029) und LODDS (Log-Rank-Test, p-Wert= 0,007).<sup>102</sup> Im Jahr 2015 haben Yildiz et al. in ihrer Studie an 225 Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor den prognostischen Einfluss des pN-Stadiums, LNR und LODDS überprüft und kamen zu dem Schluss, dass sich LODDS als Prognosemarker für das Gesamtüberleben besser eignet als pN-Klassifizierung und LNR.<sup>103</sup> Auch Lee et al. (2017) identifizierten LODDS als prognostischen Marker für Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinom an einer Kohorte von insgesamt 463 Patienten und kamen wie Yildiz

et al. (2015) zu dem Ergebnis der Überlegenheit von LODDS gegenüber der N-Klassifizierung der TNM-Klassifikation bezüglich des prognostischen Mehrwertes.<sup>104</sup>

Zusammengefasst zeigt die Studienlage, dass LODDS für die prognostische Beurteilung neben der pN-Klassifizierung der UICC durchaus nützlich scheint, wenngleich das komplizierte Berechnungsverfahren von LODDS in gewissem Maße seine klinische Anwendung einschränken könnte.<sup>105</sup>

## **5.5. ECS und Anzahl positiver Lymphknoten als Faktoren der N-Kategorie der 8. Auflage der TNM-Klassifikation**

In der 8. Auflage der TNM-Klassifikation für Kopf-Hals-Karzinome wird für den N-Status von Oropharynxkarzinomen neben der Größe und Anzahl der Lymphknotenmetastasen auch das Vorliegen eines extrakapsulären Wachstums (ECS) berücksichtigt, dass sich entweder pathologisch aus der Beurteilung der Lymphknotenmetastasen oder klinisch aus einer deutlichen Hautinfiltration ergibt. Für p16-positive Oropharynxkarzinome wird im N-Status fortan in der pathologischen Begutachtung vor allem die Anzahl der Lymphknotenmetastasen ( $\leq 4$  oder  $>4$ ) berücksichtigt.<sup>14</sup>

In der vorliegenden Arbeit lag ein Durchbruch der Lymphknotenkapsel mit nachfolgender Ausbreitung einer Lymphknotenmetastase in das umliegende Gewebe in der ipsilateralen Neck Dissection bei 29,2% der Fälle vor (31 Patienten). In 56,6% der Fälle (60 Patienten) lag kein kapselüberschreitendes Wachstum vor und in 14,2% der Fälle (15 Patienten) lagen keine Informationen zu einem möglichen ECS vor. Ein Durchbruch der Lymphknotenkapsel mit nachfolgender Ausbreitung einer Lymphknotenmetastase in das umliegende Gewebe lag in der kontralateralen Neck Dissection bei 2,7% der Fälle vor (2 Patienten) und wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Das extrakapsuläre Wachstum (ECS) wies keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf, wenngleich Patienten mit einem vorhandenen ECS eine geringere 2-Jahresüberlebensrate aufwiesen als Patienten ohne ECS. Allerdings zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten HPV-positiver und HPV-negativer Patienten von ECS (p-Wert= 0,008). ECS wies zudem einen signifikanten Einfluss auf das Überleben HPV-negativer Patienten auf (p= 0,002). Während HPV-negative Patienten, bei denen ein extrakapsuläres Wachstum vorlag, eine 2-Jahresüberlebensrate von 28,6% aufwiesen, lag dieses bei HPV-negativen Patienten ohne ein extrakapsuläres Wachstum bei 73,3%. Einen solchen Einfluss konnte für die Anzahl positiver Lymphknoten, kategorisiert in die Subgruppen „ $\leq 4$  Lymphknotenmetastasen“ oder „ $>4$  Lymphknotenmetastasen“ bei HPV-positiven Patienten in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Zwar liegt die 2-Jahresüberlebensrate für HPV-positiven Patienten mit  $\leq 4$  positiven Lymphknoten mit 88,7%

über der jener HPV-positiver Patienten, mit >4 Lymphknoten (2-Jahresüberlebensrate 83,8%), jedoch liegt der p-Wert mit 0,56 über dem gewählten Signifikanzniveau.

In der Literatur erweist sich das Vorhandensein von ECS seit vielen Jahren als prognosehemmender Faktor bei Patienten mit einem Tumor des Kopf-Hals-Bereiches.<sup>106,107,108</sup> Studien zum HPV-spezifischen Einfluss von ECS führten letztlich zur Einbeziehung des ECS-Status in die 8. Auflage der TNM-Klassifikation. Majercakova et al. untersuchten in ihrer 2017 publizierten Studie den prognostischen Einfluss von ECS als auch von LNR bei HPV negativen Patienten und verglichen diesen mit der Prognoseabschätzung mittels der 8. Auflage der TNM-Klassifikation. Hierzu schlossen sie insgesamt 1383 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Halses ein und klassifizierten diese in 4 Gruppen. Hier zeigte sich für Patienten ohne ECS/LNR < 1,6 % eine 5-Jahresüberlebensrate von 83,3 %, für Patienten ohne ECS/LNR ≥ 1,6 % betrug diese 61,5 %, für Patienten mit ECS/LNR < 11,4 % waren es 33,7 % und für Patienten mit ECS/LNR ≥ 11,4 % waren es 18,5 %. In ihrer Schlussfolgerung erwies die oben genannte Klassifizierung eine höhere Prognosekapazität als das N-Stadium über die 8. Auflage der TNM-Klassifikation.<sup>109</sup> Einen negativen Einfluss von ECS auf das rezidiv-freie Überleben konnten Kharytaniuk et al. (2016) in ihrer retrospektiv durchgeführten Studie interessanterweise zwar für HPV-negative Patienten, nicht aber für HPV-positive Patienten nachweisen.<sup>110</sup> Auch Haughey et al. (2012) können ECS als nicht signifikanten Einflussfaktor für HPV-positive Patienten bestätigen. In ihrer prospektiv durchgeführten Studie, in der sie Daten von insgesamt 211 HPV-positiven Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx sammelten, erwies sich weder ECS noch das N-Stadium als prognoserelevant.<sup>111</sup>

Zusammenfassend haben HPV-positive OPSCC ein signifikant besseres Überleben (p=0,01). Gleichzeitig konnte durch die Aktualisierung der TNM-Klassifikation von der 7. auf die 8. Auflage ein „Downstaging“ ursprünglich hoher UICC-Stadien festgestellt werden. Bezüglich der Anzahl positiver Lymphknotenmetastasen als prognostische Parameter haben LNR (p=0,04) und LODDS (p=0,03) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Patienten mit OPSCC. Sie sind jedoch unabhängig von HPV. ECS hat einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von HPV-negativen Patienten (p=0,005), aber nicht auf das Überleben von HPV-positiven Patienten und ist daher ein nützliches Instrument zur Prognoseabschätzung bei HPV-negativen OPSCC. Hinsichtlich der Anzahl positiver Lymphknoten, kategorisiert in ≤4 oder >4 bei HPV-positiven Patienten, konnte in diesem Kollektiv kein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gezeigt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Aumüller G. Duale Reihe Anatomie. 2. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
- 2 Duvvuri U. Contemporary Management of Oropharyngeal Cancer. *Current Problems in Surgery* 2009; 46: 119-184.
- 3 Argiris A, Karamouzis MV, Ferris RL. *Lancet* 2008; 371(9625): 1695–1709.
- 4 Laura QM, Chow MD. Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 60-72.
- 5 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015; 136: E359–E386.
- 6 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: A Cancer Journal for Clinicians* 2021; 71: 209–249.
- 7 Tandon P, Dadhich A, Saluja H, et al. The prevalence of squamous cell carcinoma in different sites of oral cavity at our Rural Health Care Centre in Loni, Maharashtra – a retrospective 10-year study. *Contemporary Oncology* 2017; 21 (2): 178–183.
- 8 Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otologie* 2018; 97: S48–S81.
- 9 Beynon RA, Lang S, Schimansky S, et al. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: Results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *International Journal of Cancer* 2018; 143: 1114–1127.
- 10 Di Credico G, et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *British Journal of Cancer* 2020; 123:1456–1463.
- 11 Khariwala SS, Ma B, Ruszczak C, et al. High Level of Tobacco Carcinogen–Derived DNA Damage in Oral Cells Is an Independent Predictor of Oral/Head and Neck Cancer Risk in Smokers. *Cancer Prevention Research* 2017; 10(9): 507–513.
- 12 Chen YJ, Chang JTC, Liao CT, et al. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Science* 2008; Vol. 99, No. 8; 1507–1514
- 13 Olivier M, Hollstein M, Hainaut P, et al. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2010; 2: a001008.
- 14 Wagner S, Reder H, Sharma SJ, et al. Das HPV-getriebene Oropharynxkarzinom – Inzidenz, Trends, Diagnose und Therapie. *Urologe* 2018; 57: 1457–1463.

- 15 Bertero L, Massa F, Metovic J, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why?. *Virchows Archiv* (2018); 472: 519–53.
- 16 van Gysen K, Stevens M, Guo L, et al. Validation of the 8th edition UICC/AJCC TNM staging system for HPV associated oropharyngeal cancer patients managed with contemporary chemo-radiotherapy. *BMC Cancer* (2019); 19: 674.
- 17 Wagner S, Würdemann N, Hübbers C, et al. HPV-assoziierte Kopf-Hals-Karzinome. *HNO* 2015; 63: 758–767.
- 18 Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, et al. Head and Neck Cancers - Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2017; 67: 122-137.
- 19 Lechner M, Liu J, Masterson L, et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2022; 19: 306-327.
- 20 McIlwain WR, Sood AJ, Nguyen SA, et al. Initial Symptoms in Patients With HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 2014; 140(5): 441-447.
- 21 Okami K. Clinical features and treatment strategy for HPV-related oropharyngeal cancer. *International Journal of Clinical Oncology* 2016; 21: 827–835.
- 22 Pehlivan M, Gurbuz MK, Cingib C, et al. Diagnostic role of ultrasound elastography on lymph node metastases in patients with head and neck cancer. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2019; 85(3): 297-302.
- 23 Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, et al. Evaluation of Cervical Lymph Nodes in Head and Neck Cancer With CT and MRI: Tips, Traps, and a Systematic Approach. *American Journal of Roentgenology* 2013; 200: W17–W25.
- 24 Sharma SJ, Wittekindt C, Knutha J, et al. Intraindividual homogeneity of 18F-FDG PET/CT parameters in HPVpositive OPSCC. *Oral Oncology* 2017; 73: 166–171.
- 25 Mehanna H, Kong A, Ahmed SK et al. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines 2016; *The Journal of Laryngology & Otology* 2016; 130: S181–S190.
- 26 Bhatia A, Burtneß B. Treating Head and Neck Cancer in the Age of Immunotherapy: A 2023 Update. *Drugs* 2023; 83: 217–248.
- 27 Le Tourneau C, Velten M, Jung GM, et al. Prognostic Indicators for survival in Head and Neck squamous cell carcinoma: Analysis of a series of 621 cases. *Head & Neck* 2005; 27: 801-808.
- 28 Talmi YP, Takes RP, Alon EE, et al. Prognostic value of lymph node ratio in head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 2018; 40: 1082–1090.

- 29 Klussmann JP , Mooren JJ, Lehnen M et al. Genetic Signatures of HPV-related and Unrelated Oropharyngeal Carcinoma and Their Prognostic Implications. *Clinical Cancer Research* 2009; 15: 1779-1786.
- 30 Wagner S, Wittekindt C, Sharma SJ, et al. Human papillomavirus association is the most important predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer. *British Journal of Cancer* 2017; 116: 1604–1611.
- 31 Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. *Microbiology Spectrum* 2015; 4: 1-17.
- 32 Graham SV. Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. *Future Microbiology* 2010; 5(10): 1493–1506.
- 33 Brancaccio RN, Robitaille A, Dutta S, et al. Generation of a novel next-generation sequencing-based method for the isolation of new human papillomavirus types. *Virology* 2018; 520: 1–10.
- 34 Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *The new england journal of medicine* 2003; 348: 518-27.
- 35 Gross GE, Werner RN, Becker JC, et al. S2k-Leitlinie: HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut (Kurzfassung). *Journal of the German Society of Dermatology* 2018; 16(2): 242-255.
- 36 Forcier M, Musacchio N. An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: disease, diagnosis, management, and prevention. *Dermatologic Therapy* 2010; 23: 458–476.
- 37 Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiologica* 2017; 40: 80-85.
- 38 Alani M, Monger K. Human Papillomaviruses and Associated Malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 330-337.
- 39 Smith EM, Parker MA, Turek LP, et al. Evidence for Vertical Transmission of HPV from Mothers to Infants. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2010; 2010: 326369.
- 40 Chelimo C, Woldes TA, Cameron LD, et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *Journal of Infection* 2013; 66: 207-217.
- 41 Trottier H, Ferreira S, Thomann P, et al. Human Papillomavirus Infection and Reinfection in Adult Women: the Role of Sexual Activity and Natural Immunity. *Cancer Research* 2010; 70(21): 8569-8577.

- 42 Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, et al. Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer hypopharynx and larynx are decreasing, a significant increase in cancer. *Head and Neck Surgery* 2012; Vol. 11: ISSN 1865-1011.
- 43 Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, et al. A Prospective Study of Human Papillomavirus (HPV) Type 16 DNA Detection by Polymerase Chain Reaction and Its Association with Acquisition and Persistence of Other HPV Types. *The Journal of Infectious Diseases* 2001;183: 8-15.
- 44 Raff AB, Woodham AW, Raff LM, et al. The Evolving Field of Human Papillomavirus Receptor Research: a Review of Binding and Entry. *Journal of Virology* 2013; 87 (11): 6062-6072.
- 45 Bienkowska-Haba M, Patel HD, Sapp M. Target Cell Cyclophilins Facilitate Human Papillomavirus Type 16 Infection. *Plos Pathogens* 2009; 5 (7): e1000524.
- 46 DiGiuseppe S, Bienkowska-Haba M, Guion LG, et al. Cruising the cellular highways: How human papillomavirus travels from the surface to the nucleus. *Virus Research* 231 (2017) 1-9.
- 47 Day PM, Roden RBS, Lowy DR, et al. The Papillomavirus Minor Capsid Protein, L2, Induces Localization of the Major Capsid Protein, L1, and the Viral Transcription/Replication Protein, E2, to PML Oncogenic Domains. *Journal of Virology* 1998; 72 (1): 142-150.
- 48 Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology* 2011; 414:153-163.
- 49 McBride AA. The Papillomavirus E2 proteins. *Virology* 2013; 445: 57-79.
- 50 Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical Science* 2017; 131: 2201-2221.
- 51 Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer* 2010; 10: 550-560.
- 52 Zimmermann H, Degenkolbe R, Bernanrd HU et al. The Human Papillomavirus Type 16 E6 Oncoprotein Can Down-Regulate p53 Activity by Targeting the Transcriptional Coactivator CBP/p300. *Journal of Virology* 1999; 73 (8): 6209-6219.
- 53 Dukic A, Lulic L, Thomas M, et al. HPV Oncoproteins and the Ubiquitin Proteasome System: A Signature of Malignancy? *Pathogens* 2020; 9: 133.
- 54 Serrano M. The Tumor Suppressor Protein p16INK4a. *Experimental Cell Research* 1997; 237: 7-13.

- 55 Komata T, Kanzawa T, Takeuchi H, et al. Antitumour effect of cyclin-dependent kinase inhibitors (p16INK4A, p18INK4C, p19INK4D, p21WAF1/CIP1 and p27KIP1) on malignant glioma cells. *British Journal of Cancer* 2003; 88: 1277-1280.
- 56 Serra S, Chetty R. p16. *Journal of Clinical Pathology* 2018; 71:853-858.
- 57 Li J, Poi MJ, Tsai MD. Regulatory Mechanisms of Tumor Suppressor P16INK4A and Their Relevance to Cancer. *Biochemistry* 2011; 50: 5566-5582.
- 58 Larsen CG, Gyldenløve M, Jensen DH et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *British Journal of Cancer* 2014; 110: 1587-1594.
- 59 Rasmussen JH, Grønhøj C, Hakansson K, et al. Risk profiling based on p16 and HPV DNA more accurately predicts location of disease relapse in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2019; 30: 629-636.
- 60 Ozdowski L, Gupta V. Physiology, Lymphatic System 2023; In: Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; PMID: 32491765.
- 61 Bujoreanu I, Gupta V. Anatomy, Lymph Nodes 2023; In: Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; PMID: 32491649.
- 62 Willard-Mack CL. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes. *Toxicologic Pathology* 2006; 34: 409-424.
- 63 Nathanson SD. Insights into Mechanisms of Lymph Node Metastasis. *Cancer* 2003; 98 (2): 413-423.
- 64 Robbins KT, Shaha AR, Medina JE et al. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery* 2008; 134 (5): 536-538.
- 65 Massano J, Regateiro FS, Janua'rio G, et al. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontic* 2006; 102: 67-76.
- 66 Rinaldo A, Ferlito A, Silver CE. Early history of neck dissection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2008; 265: 1535-1538.
- 67 Ferlito A, Rinaldo A, Robbins T, et al. Neck dissection: past, present and future? *The Journal of Laryngology & Otology* 2006; 120: 87-92.
- 68 Werner JA, Dünne AA, Lippert BM. Die Neck-Dissection im Wandel der Zeit. *Onkologie* 2001; 7: 522-532.
- 69 Subramanian S, Chiesa F, Lyubaev V, Aidarbekova A et al. The evolution of surgery in the management of neck metastases. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica* 2006; 26: 309-316.

- 70 Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, et al. Classification of neck dissections: An evolving system. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36: 127-134.
- 71 D´Cruz A, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *New England Journal Medicine* 2015; 373(6): 521-9.
- 72 Marchi F, Missale F, Sampieri C et al. Laryngeal Compartmentalization Does Not Affect the Prognosis of T3-T4 Laryngeal Cancer Treated by Upfront Total Laryngectomy. *Cancers* 2020; 12: 2241.
- 73 Iovanescu GH, Poenaru M, Doros C, et al. Histopathological prognostic and risk factors in patients with laryngeal neoplasms. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2013; 54(4): 1087-1092.
- 74 de Ridder M, Marres CCM, Smeele LE et al. A critical evaluation of lymph node ratio in head and neck cancer. *Virchows Archiv* 2016; 469: 635-641.
- 75 Rawicz-Pruszyński K, Cisel B, Mlak R, et al. The Role of the Lymph Node Ratio in Advanced Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancers* 2019; 11, 1914.
- 76 Taghizadeh-Kermani A, Yahouiyani SZ, Akbarian MA, et al. Prognostic Significance of Metastatic Lymph Node Ratio in Patients with Gastric Cancer: an Evaluation in North East of Iran. *Iranian Journal of Cancer Prevention* 2014; 2: 73-9.
- 77 Shrimel MG, Bachar G, Lea J, et al. Nodal ratio as an independent predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 2009; 31(11): 1482-8.
- 78 Ho AS, Kim S, Tighiouart M, et al. Association of Quantitative Metastatic Lymph Node Burden With Survival in Hypopharyngeal and Laryngeal Cancer. *JAMA Oncology* 2018 Jul; 4(7): 985-989.
- 79 Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, et al. Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2016; 154(3): 473-479.
- 80 Kürten CHL, Zioga E, Gauler T, et al. Patterns of cervical lymph node metastasis in supraglottic laryngeal cancer and therapeutic implications of surgical staging of the neck. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2021; 278: 5021-5027.
- 81 Wang J, Hassett JM, Dayton MT. The Prognostic Superiority of Log Odds of Positive Lymph Nodes in Stage III Colon Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2008; 12: 1790-1796.
- 82 Gu P, Deng J, Sun Z, et al. Superiority of log odds of positive lymph nodes (LODDS) for prognostic prediction after gastric cancer surgery: a multi-institutional analysis of 7620 patients in China. *Surgery Today* 2021; 51: 101-110.
- 83 Li Y, Wu G, Zhang Y, et al. Log odds of positive lymph nodes as a novel prognostic predictor for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2022; 22: 290.

- 84 Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, et al. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2019; 15, 1920-1928.
- 85 Würdemann N, Wagner S, Sharma SJ, et al. Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology* 2017; 7: 129.
- 86 Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92 (9): 709-720.
- 87 Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(1): 24-35.
- 88 Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, et al. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2017; 140: 1186-1198.
- 89 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 Oncology* 2014; 15: 1319-31.
- 90 Steinau M, Saraiya M, Goodman MT, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Oropharyngeal Cancer before Vaccine Introduction, United States. *Emerging Infectious Diseases* 2014; 20(5): 822-8.
- 91 Christianto S, Li KY, Huang TH, et al. The Prognostic Value of Human Papilloma Virus Infection in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Laryngoscope* 2022; 132: 1760-1770.
- 92 Bradish T, Fisher H, Paleri V, et al. How applicable is the TNM 8 staging for human papillomavirus (HPV) related oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) to a UK population of 106 patients? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2021; 278: 755-761.
- 93 Vijayvargiya P, Trivedi S, Rupji M, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging for Selected and Nonselected Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas. *The Oncologist* 2022; 27: 48-56.
- 94 Sharma SJ, Wagner S, Reder HSF, et al. The 8th edition AJCC/UICC TNM staging for p16-positive oropharyngeal carcinoma: is there space for improvement? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2018; 275: 3087-3091.
- 95 Chen CC, Lin JC, Chen KW. Lymph node ratio as a prognostic factor in head and neck cancer patients. *Radiation Oncology* 2015; 10:181.
- 96 Liu D, Chen Y, Deng M, et al. Lymph node ratio and breast cancer prognosis: a meta-analysis. *Breast Cancer* 2014; 21: 1-9.

- 97 Meyer MF, Meinrath J, Seehawer J, et al. The relevance of the lymph node ratio as predictor of prognosis is higher in HPV-negative than in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinical Otolaryngology* 2018; 43: 192-198.
- 98 Bu DD, Ferrandino R, Robinson EM, et al. Lymph Node Ratio in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer: Identification of a Prognostic Threshold. *Laryngoscope* 2021; 131: E184-E189.
- 99 Reinisch S, Kruse A, Bredell M, et al. Is Lymph-node Ratio a Superior Predictor than Lymph Node Status for Recurrence-free and Overall Survival in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma? *Annals of Surgical Oncology* 2014; 21:1912-1918.
- 100 Friedman M, Lim JW, Dickey W, et al. Quantification of Lymph Nodes in Selective Neck Dissection. *Laryngoscope* 1999; 109: 368-370.
- 101 Lee SG, Ho J, Choi JB, et al. Optimal Cut-Off Values of Lymph Node Ratio Predicting Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *Medicine Journal* 2016; 95 (5): 1-8.
- 102 Safi AF, Kauke M, Grandoch A, et al. The importance of log odds of positive lymph nodes for locoregional recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2017; 72: 48-55.
- 103 Yildiz MM, Petersen I, Eigendorff E, et al. Which is the most suitable lymph node predictor for overall survival after primary surgery of head and neck cancer: pN, the number or the ratio of positive lymph nodes, or log odds? *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2016; 142: 885-893.
- 104 Lee CC, Lin YS, Kang BH, et al. Incorporation of log odds of positive lymph nodes into the AJCC TNM classification improves prediction of survival in oral cancer. *Clinical Otolaryngology* 2017; 42: 425-432.
- 105 Sun Z, Xu Y, Li DM, et al. Log Odds of Positive Lymph Nodes. *Cancer* 2010; 116(11): 2571-80.
- 106 de Juan J, Garcia J, Lopez M, et al. Inclusion of Extracapsular Spread in the pTNM Classification System. *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 2013; 139 (5): 483-488.
- 107 Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck*. 2016; 38: E1192-E1199.
- 108 Dünne AA, Müller HH, Eisele DW, et al. Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients. *European Journal of Cancer* 2006; 42: 1863-1868.
- 109 Majercakova K, Valerob C, López M, et al. Postoperative staging of the neck dissection using extracapsular spread and lymph node ratio as prognostic factors in HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncology* 2018; 77: 37-42.

- 110 Kharytaniuk N, Molony P, Boyle S, et al. Association of Extracapsular Spread With Survival According to Human Papillomavirus Status in Oropharynx Squamous Cell Carcinoma and Carcinoma of Unknown Primary Site. *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 2016; 142(7): 683-690.
- 111 Haughey BH, Sinha P. Prognostic Factors and Survival Unique to Surgically Treated p16+ Oropharyngeal Cancer. *Laryngoscope* 2012; 122: 13-33.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung des Pharynx. ....	10
Abbildung 2: Humanes Papillomavirus Typ 16. ....	17
Abbildung 3: Lebenszyklus des humanen Papillomavirus (HPV). ....	19
Abbildung 4: Level-Einteilung der Halslymphknoten. ....	21
Abbildung 5: Geschlechterverteilung. ....	32
Abbildung 6: Altersverteilung. ....	32
Abbildung 7: HPV-Status. ....	34
Abbildung 8: Grading des Plattenepithelkarzinoms. ....	35
Abbildung 9: UICC-Stadien. ....	37
Abbildung 10: Extrakapsuläres Wachstum (ECS) in der ipsilateralen Neck Dissection. ....	41
Abbildung 11: Extrakapsuläres Wachstum (ECS) in der kontralateralen Neck Dissection. ...	44
Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des HPV-Status (Kaplan-Meier-Graph). .....	46
Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit zur adjuvanten Radiotherapie (Kaplan-Meier-Graph). ....	48
Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit zur Lymphknotenratio (LNR) (Kaplan-Meier-Graph). ....	49
Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit zum Logarithmus des Verhältnisses zwischen der Anzahl der positiven Knoten und der Anzahl der negativen Knoten (Kaplan-Meier-Graph). ....	49
Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse aller OPSCC in Abhängigkeit von ECS (Kaplan-Meier-Graph). ....	56
Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse HPV-negativer Patienten in Abhängigkeit von ECS (Kaplan-Meier-Graph). ....	56
Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse HPV-positiver Patienten in Abhängigkeit von ECS (Kaplan-Meier-Graph). ....	57
Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse HPV-positiver Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Lymphknoten (kategorisiert in $\leq 4$ oder $>4$ positive Lymphknoten) (Kaplan-Meier-Graph). ....	57

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für p16-negative- und p16-positive Oropharynxkarzinome der UICC, 8. Auflage (2017).	14
Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung für p16-negative und p16-positive Oropharynxkarzinome, 8. Auflage (2017).	15
Tabelle 3: Klassifikation der zervikalen Lymphknotengruppen, Level I – VI.	22
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien.	29
Tabelle 5: Alkohol- und Nikotinkonsum.	33
Tabelle 6: Überlebensstatus.	33
Tabelle 7: Tumorlokalisation.	34
Tabelle 8: Extrakapsuläres Wachstum (ECS).	35
Tabelle 9: TNM-Klassifikation und UICC-Stadien.	36
Tabelle 10: Therapiemaßnahmen.	38
Tabelle 11: Häufigkeit der separaten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection.	38
Tabelle 12: Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection.	39
Tabelle 13: Häufigkeit und Art der kombinierten Level-Resektion in der ipsilateralen Neck Dissection.	40
Tabelle 14: Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der ipsilateralen Neck Dissection.	40
Tabelle 15: TNOD, PNOD, LNR und LODDS in der ipsilateralen Neck Dissection (n=106).	42
Tabelle 16: Häufigkeit der separaten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection.	42
Tabelle 17: Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der separaten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection.	43
Tabelle 18: Häufigkeit und Art der kombinierten Level-Resektion in der kontralateralen Neck Dissection.	43
Tabelle 19: Anzahl resezierter Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in der kombinierten Level-Resektion der kontralateralen Neck Dissection.	44
Tabelle 20: TNOD, PNOD, LNR und LODDS in der kontralateralen Neck Dissection (n=73).	45
Tabelle 21: Einfluss der biometrischen Merkmale auf das Gesamtüberleben.	46
Tabelle 22: Einfluss der Tumordiagnosen auf das Gesamtüberleben.	47
Tabelle 23: Einfluss von LNR, LODDS und ECS der ipsilateralen Neck Dissection auf das Gesamtüberleben.	50
Tabelle 24: HPV-spezifische Mittelwerte der Gesamtanzahl resezierter Lymphknoten, Metastasen und ihre Level-spezifische Verteilung sowie t-Test für die Mittelwertgleichheit.	51

Tabelle 25: HPV-spezifische Mittelwerte LNR, LODDS, ECS sowie t-Test für die Mittelwertgleichheit.....	52
Tabelle 26: Einfluss von ECS auf das Gesamtüberleben HPV-negativer Patienten.....	54
Tabelle 27: Einfluss der Anzahl positiver Lymphknoten (kategorisiert in $\leq 4$ oder $>4$ positive Lymphknoten) auf das Gesamtüberleben HPV-positiver Patienten.....	55