

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktorin der Einrichtung

Prof. Dr. med. Cordula Petersen

## **Traditionelle Risikofaktoren und Nodal yield- veraltet oder relevant bei risikoadaptierter adjuvanter Behandlung lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von: Yasmin Butt  
aus Hamburg

Hamburg 2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.09.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Betz  
Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: PD Dr. Silke Tribius**

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>2</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>ORIGINALARBEIT .....</b>	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>6</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>11</b>
<b>7</b>	<b>LINAC-BASIERTE IMRT UND TOMOTHERAPY® .....</b>	<b>15</b>
<b>8</b>	<b>NECK DISSECTION .....</b>	<b>16</b>
<b>8.1</b>	<b>RADIKALE NECK DISSECTION.....</b>	<b>17</b>
<b>8.2</b>	<b>MODIFIZIERT-RADIKALE NECK DISSECTION .....</b>	<b>18</b>
<b>8.3</b>	<b>SELEKTIVE NECK DISSECTION .....</b>	<b>19</b>
<b>9</b>	<b>STATISTIK .....</b>	<b>21</b>
<b>10</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>22</b>
<b>10.1</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV.....</b>	<b>22</b>
<b>10.2</b>	<b>KAPLAN-MEIER-ANALYSEN.....</b>	<b>23</b>
<b>10.3</b>	<b>MULTIVARIATE ANALYSE .....</b>	<b>26</b>
<b>11</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>31</b>
<b>12</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG.....</b>	<b>37</b>
<b>13</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>38</b>
<b>13.1</b>	<b>ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>38</b>
<b>13.2</b>	<b>DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>38</b>

<b>14</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>39</b>
<b>15</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>41</b>
<b>16</b>	<b>ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS</b> .....	<b>49</b>
<b>17</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>50</b>
<b>18</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>51</b>
<b>19</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>52</b>

## 2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anatomische Darstellung der Kopf-Hals-Region (Patel und Shah, 2005) .....	4
Abbildung 2	NCCN-Guidelines zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen (Colevas et al., 2018) .....	9
Abbildung 3	Anatomische Darstellung aller Lymphabflusswege des Halses mit den sie umgebenden Strukturen (Chovan, 2019).....	17
Abbildung 4	Verschiedene Formen der Neck dissection (Peter E. Anderson) .....	20
Abbildung 5	Kaplan-Maier-Kurve zur Darstellung der 5 Jahres Lokalen Kontrolle (%).....	23
Abbildung 6	Kaplan-Maier-Kurve zur Darstellung des 5 Jahres fernmetastasenfreien Überlebens (%) .....	24
Abbildung 7	Kaplan-Maier-Überlebenskurve zur Darstellung des 5 Jahres DFS (%).....	25
Abbildung 8	Kaplan-Maier-Überlebenskurve zur Darstellung des 5 Jahres OS (%) .....	26
Abbildung 9	CART-Analyse für das krankheitsfreie Überleben .....	29
Abbildung 10	Lineare Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen Anzahl der entfernten Lymphknoten (seitenspezifisch) und der Anzahl der positiven Lymphknoten .....	30

### 3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	TNM-Klassifikation 8 für p16 negative Oropharynxkarzinome (Wittekind and Meyer 2010).....	5
Tabelle 2	UICC-Stadieneinteilung für p16-negative Oropharynxkarzinome (Wittekind and Meyer, 2010).....	6
Tabelle 3	Histopathologisches Grading.....	6
Tabelle 4	Patientenmerkmale.....	12
Tabelle 5	Cox Analyse und Bootstrapanalyse für das krankheitsfreie Überleben.....	27
Tabelle 6	Cox-Analyse und Bootstrapanalyse für das Gesamtüberleben .....	28

## 4 Originalarbeit



# Traditional risk factors and nodal yield—still relevant with high-quality risk-adapted adjuvant treatment for locally advanced head and neck cancer?

Y. Butt<sup>1,4</sup> · P. Tennstedt<sup>7</sup> · C.-J. Busch<sup>2,5</sup> · H. Hanken<sup>3,6</sup> · A. Krüll<sup>1</sup> · C. Petersen<sup>1</sup> · S. Tribius<sup>1,4</sup> 

Received: 23 May 2022 / Accepted: 28 September 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

## Abstract

**Objective** Patients with locally advanced head and neck cancer (LAHNC) often undergo multimodal therapy including radical resection of the primary tumor and neck dissection (ND) followed by risk-adapted adjuvant radio(chemo)therapy (R(C)T). Quality parameters influencing local control and survival of these patients have been postulated: resection status (R status), extranodal extension (ENE), interval to adjuvant treatment  $\leq 6$  weeks, R(C)T given when indicated, and nodal yield (NY)  $\geq 18$  lymph nodes per neck. For other solid tumors the trend is towards less extensive lymph node surgery to avoid toxicity such as lymphedema, damage to peripheral nerves, dysesthesia, or paresthesia. The present study aims to investigate whether the number of nodes removed during neck dissection for LAHNC is still predictive for outcome when patients receive risk-adapted adjuvant treatment according to current guidelines.

**Methods** Between 2008 and 2015, 468 patients with LAHNC undergoing R(C)T with curative intent were prospectively registered in a database (UICC III/IV). Among them, 359 patients received adjuvant treatment and 295 underwent neck dissection. There were 119 (40%) patients with an oropharyngeal primary, 49 (17%) with cancer of the larynx/hypopharynx, 88 (30%) of the oral cavity, and 39 (13%) of the nasal/paranasal sinuses and cancer of unknown primary (CUP). Median follow-up was 45.6 months. Histopathology revealed an R1 status in 65 (22%) cases and ENE in 93 (31%) cases. 150 (51%) patients received RCT; the median time to adjuvant treatment from the day of tumor resection was 44 days (35–54) and overall treatment time (OTT; time from surgery to the last day of R(C)T) was 90 days (82–101). Factors influencing disease-free survival (DFS) were adjusted and analyzed using CART analysis (removed nodes, number of positive nodes, body mass index (BMI), ENE, T and N classification, R status, and primary site). Local control (LC), distant metastases-free survival (DMFS), and overall survival (OS) were analyzed using Kaplan–Meier statistics and multivariate analysis (MVA) for factors predictive for DFS and OS.

**Results** CART analysis (Classification and Regression Trees) showed that T classification (T3/4) is the most important predictor for DFS, followed by age ( $> 61$  years) and BMI ( $< 17.4$ ). Primary site (OPC vs. other) and number of removed nodes ( $< 17$ ) were shown to be less important for DFS, while ECE, N classification, and R status seem to be of little relevance. MVA revealed number of positive nodes, non-OPC, and T3/4 to be negative predictive factors for DFS. For OS, the number of positive nodes and non-OPC primary were predictive. Five-year rates were 86.1% for LC, 87.9% DMFS, 76.5% DFS, and 67.2% for OS.

□ S. Tribius, MD PhD  
[s.tribius@asklepios.com](mailto:s.tribius@asklepios.com)

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>2</sup> Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Center for Clinical Neurosciences, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>3</sup> Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Center for Clinical Neurosciences University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>4</sup> Department of Radiation Oncology, Asklepios Tumorzentrum Hamburg, Lohmühlenstraße 5, 20099 Hamburg, Germany

<sup>5</sup> Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Medical Center Greifswald, Greifswald, Germany

<sup>6</sup> Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Asklepios Hospital Heidberg Nord, Hamburg, Germany

<sup>7</sup> Martini Klinik, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany



**Conclusion** In this patient cohort, the number of removed nodes is not relevant for DFS and OS, while the number of positive nodes and T classification have a negative impact on these endpoints. The high-risk factors positive resection margin and ECE seem to lose their negative impact on DFS and OS. High-quality care in head and oncology is only possible within a close multidisciplinary team and network.

**Keywords** Quality of care · Neck node dissection · Number of resected nodes · CART analysis

## Introduction

Head and neck cancer (HNC) is the sixth most common cancer worldwide [1, 2]. The standard treatment of locally advanced head and neck cancer (LAHNC) is multimodal, consisting of a combination of surgery and radio(chemo)therapy (R(C)T), depending on risk factors, in the definitive as well as the adjuvant setting. Despite advances in technology which enable more precision in the delivery of radiation treatment to spare both organs at risk and normal tissues, the outcome for patients with locally advanced head and neck cancer (LAHNC) of all subsites has not significantly changed over the past decades [3]. It has been shown that patients with HPV-driven oropharyngeal cancer have a better prognosis [4, 5]. However, acute and late radiation morbidity, which potentially has a negative impact on quality of life (QoL), is still an issue in daily clinical practice [6–8]. Several quality parameters for treatment of LAHNC that potentially influence outcome have been proposed: high- versus low-volume center, resection status, number of removed nodes, overall treatment time (OTT; from the day of surgery to the last day of R(C)T), and implementation of R(C)T [3, 9, 10]. Traditionally, resection status and extranodal extension (ENE) are considered high-risk factors for local control (LC) and overall survival (OS) [3, 11, 12]. More recently Cramer et al. reported results of a national evaluation of multidisciplinary quality metrics for head and neck cancer (HNC) including a total of 76,853 patients treated at 1217 different institutions [9]. The group defined five HNC quality metrics—negative margins, lymph node yield (NY)  $\geq 18$ , adjuvant radiation therapy (RT), adjuvant RCT, adjuvant treatment start  $\leq 6$  weeks—that have a substantial variability in adherence and impact survival significantly.

It has been shown that finding neck node metastases in early squamous cell cancer of the head and neck increases with increasing NY in the neck dissection specimen [13–15]. During recent years, there has been more research on factors influencing survival outcome. This includes the role of NY—the number of nodes removed during neck dissection (ND)—and lymph node ratio—the proportion of positive lymph nodes to the total number of nodes removed. However, published series report controversial results [3, 16–19].

The aim of the present study was to question the relevance of established risk factors and NY in patients with LAHNC who underwent postoperative risk-adapted R(C)T according to accepted quality metrics [9] and published guidelines.

## Patients and methods

### Patients

Consecutive patients with non-metastatic LAHNC who were treated postoperatively with curative intent were included in this single-institution study. A total of 468 patients with LAHNC were prospectively included in the database; 359 patients underwent primary surgery, of whom 295 underwent neck dissection. The analysis population therefore consisted of 295 patients who underwent primary surgical therapy with neck dissection and were referred after multidisciplinary tumor board decision (MTD) for risk-adapted adjuvant radiotherapy (RT or R(C)T) [11, 20, 21]. Approval was obtained from the local ethics committee. All patients provided written informed consent.

### Treatment

Following tumor resection as well as uni- or bilateral neck dissection, patients underwent adjuvant intensity-modulated RT (IMRT; total dose 60–66 Gy at 2 Gy per fraction, 5 fractions per week, with or without platinum-based chemotherapy depending on the patient's risk factors) [3, 11]. Cisplatin was given weekly or every 3 weeks [3, 22]. During the treatment planning process, optimal sparing of normal tissue was mandatory. The skin dose was reduced by retracting the planning target volume (PTV) by 3 mm from the skin surface. IMRT was delivered with 6-MV photons either using helical tomotherapy or linac-based IMRT. The median overall treatment time was 90 days (IQR 82–101 days). The median time from surgery to the start of RT was 44 days (range 35–54 days). The median follow-up time from the last day of RT was 45.6 months (IQR 17.4–62.5 months). No patient required a treatment break because of toxicity.

## Assessments

Patients were followed up at regular intervals (baseline at 3 months after completion of adjuvant treatment, every 3 months for 3 years, and every 6 months thereafter). At each follow-up visit, patients received a comprehensive clinical examination of the head and neck area with inspection of all head and neck sites using flexible endoscopy and an ultrasound of the neck. Imaging was performed by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) at baseline and was routinely repeated at the time of first follow-up and annually thereafter. Survival was defined as the time from the last day of RT to the event or last follow-up. Acute and late side effects were recorded by the senior radiation oncologist and scored according to RTOG acute radiation morbidity criteria and the RTOG/EORTC late radiation morbidity criteria [23].

## Data analysis

All data were prospectively collected in a registry and transferred to a database (FileMaker Version 12, FileMaker Inc., Claris International, Santa Clara, CA, USA). To test for statistical differences of the distribution of the median and for independence of categorical probability distributions among patient subgroups and clinical or pathological variables, the chi-square test and the Wilcoxon test were used. Recursive partitioning analysis was performed using *rpart* (version 4.1.15, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA) to investigate the influence of clinical and pathological information that is important for the further clinical course of the disease for the classification of subgroups that are associated with a poor prognosis. Univariable Kaplan–Meier curves were plotted using the R package *survival* (version 3.2–7, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA). In bootstrap analysis, 1000 bootstrap resamples were used to calculate bias-free confidence interval (CIs) estimates and standard errors. Bootstrap analysis was performed using the R package *boot* (version 1.3–2.8, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA). All tests were two-tailed and  $p$ -values  $< 0.05$  were statistically significant. Statistical analyses were performed using RStudio® (version 2021.09.2, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA), an integrated developed environment for R (version 4.1.2) [24].

## Patients

Consecutive patients with LAHNC who were treated post-operatively with curative intent were included in this single-institution study. Patient, tumor, and treatment data were prospectively registered in a research database between 2008 and 2019, which included sex, age, body mass index (BMI), Karnofsky performance status (KPS), smoking

**Table 1** Patient and tumor characteristics of the entire cohort

<b>Patient and tumor characteristics</b>	
<i>Number, n</i>	295
<i>Age, years, median (IQR)</i>	61 (54–67)
<i>BMI, kg/m<sup>2</sup>, median (IQR)</i>	24.05 (21.6–27.2)
<i>Gender, n (%)</i>	
Male	212 (71.9)
Female	83 (28.1)
<i>KPS, n (%)</i>	
≤ 70	106 (35.9)
80–100	189 (64.1)
<i>Tumor site, n (%)</i>	
Oropharynx	19 (40.3)
Larynx/hypopharynx	49 (16.6)
Oral cavity	88 (16.7)
Paranasal sinus/nasal cavity	13 (4.4)
CUP	14 (4.7)
Other	12 (4.1)
<i>pT classification<sup>a</sup>, n (%)</i>	
TX/0/1/2	135 (45.9)
T3/4	160 (54.1)
<i>pN classification<sup>a</sup>, n (%)</i>	
N0/1	123 (41.7)
N2/3	172 (58.3)
<i>Median number of nodes removed (IQR)</i>	25 (16–37)
<i>Median number of nodes positive (IQR)</i>	2 (1–4)
<i>Grading, n (%)</i>	
G1/2	155 (52.5)
G3	140 (47.5)
<i>UICC, n (%)</i>	
I/II	0
III	74 (25.1)
IV	221 (74.9)
<i>HPV status, n (%)</i>	
Positive	17 (5.7)
Negative	48 (16.3)
Unknown	230 (78.0)
<i>Extranodal extension, n (%)</i>	
No	202 (68.5)
Yes	93 (31.5)
<i>Nicotine consumption (py), n (%)</i>	
No	64 (24.9)
1–29	57 (22.2)
30–50	86 (33.5)
> 50	50 (19.5)
<i>Alcohol consumption</i>	
Yes, frequently	124 (42)
No	145 (49.2)
<b>Treatment</b>	
<i>Resection status, n (%)</i>	
R0	230 (78.0)
R1	65 (22.0)

**Table 1** (Continued)

<i>Concurrent chemotherapy, n (%)</i>	
Yes	150 (50.8)
No	145 (49.2)
<i>Median time to RT begin, days (IQR)</i>	44(35–54)
<i>Overall treatment time, days (IQR)</i>	90 (82–101)
<i>RT modality, n (%)</i>	
Linac IMRT	149 (50.5)
Tomotherapy®	146 (49.5)
<i>Neck RT, n (%)</i>	
Ipsilateral	49 (16.6)
Bilateral	246 (83.4)

*IQR* interquartile range, *UIC* Union Internationale Contre le Cancer, *BMI* body mass index, *KPS* Karnofsky performance scale, *HPV* human papillomavirus, *Linac* linear accelerator, *IMRT* intensity-modulated radiation therapy, *HPV* human papillomavirus, *RT* radiation therapy, *CUP* cancer of unknown primary

<sup>a</sup>*TNM* classification 7th edition

habit, primary site, T and N classification (TNM 7), grade, chemotherapy dose, RT, and surgery parameters.

Of the 295 patients, 119 (40.3%) had an oropharyngeal carcinoma, 88 (29.8%) a carcinoma of the oral cavity, 49 (16.6%) of the larynx/hypopharynx, 13 (4.4%) of the nasal cavity/paranasal sinuses, and the remaining 26 patients (8.9%) had a carcinoma of unknown primary (CUP) or other head and neck primaries. Clinical and histopathological characteristics of patients are shown in Table 1.

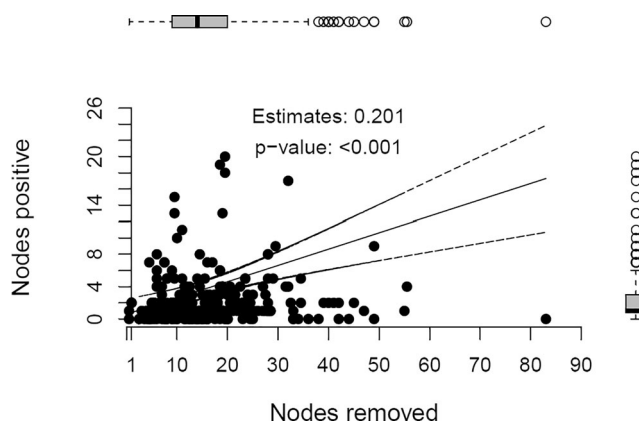
### Nodal yield and number of positive lymph nodes

There was a positive correlation ( $p < 0.001$ ) with a coefficient of 0.2 between the number of lymph nodes removed and the number of positive lymph nodes. Linear regression analysis showed that an increased number of lymph nodes removed correlated with the number of positive nodes (removal of 1, 10, 20, and 40 lymph nodes will result in a median gain of positive nodes of 0.2, 2, 4, and 8 nodes, respectively;  $y = 0.2x + n$ ; Fig. 1).

### Disease-free survival

Cox regression analysis showed that the risk of local, locoregional, and distant failure increases with an increasing number of positive nodes (HR 1.04, CI 95% 1.01–1.08;  $p = 0.007$ ). Decreased DFS probability was associated with nasal/paranasal sinus cancer, CUP, and other (HR 2.4, CI 95% 1.07–5.4;  $p < 0.001$ ), higher T classification T3/4 (HR 5.34, CI 95% 2.47–11.53;  $p < 0.001$ ), and positive resection margin (HR 2.39, CI 95% 1.25–4.55;  $p = 0.008$ ).

The other tested variables (number of nodes removed, age at R(C)T), BMI, primary site larynx/hypopharynx, sinus/oral cavity, N classification, resection status, ENE, and



**Fig. 1** Correlation between number of lymph nodes removed and number of positive lymph nodes

concurrent chemotherapy did not show a significant effect on DFS (Table 2).

As shown in Fig. 2, classification and regression tree analysis (CART) for DFS with the adjusted variables nodes removed, nodes positive, BMI, ENE, T and N classification, resection status, and tumor site showed that T3/4 tumors were the most important negative predictive factor, followed by age at R(C)T ( $< 61$ ) and low BMI ( $< 17$ ). Primary oropharyngeal cancer (OPC) versus other and the number of removed nodes ( $< 17$ ) were less relevant for DFS and therefore lower in the tree. N classification, resection status, and ENE seemed not to be relevant in this patient population. At 5 years, the DFS probability was 76.5% (Fig. 3).

### Overall survival

Cox regression analysis showed that the risk of death increased with increasing number of positive nodes (HR 1.03, CI 95% 1.01–1.06;  $p = 0.02$ ). Decreased OS probability was associated with primary site larynx/hypopharynx (HR 3.09, CI 95% 1.59–6;  $p < 0.001$ ) and oral cavity (HR 2.42, CI 95% 1.34–4.37;  $p < 0.003$ ). The other tested variables (number of nodes removed, age at R(C)T, BMI, primary site nasal/paranasal sinuses/CUP/other, N classification, resection status, ENE, and concurrent chemotherapy) did not show a significant impact on OS (Table 2). The OS probability after 5 years was 67.2% (Table 3).

### Local control and freedom from distant metastases

In this cohort, local control and freedom from distant metastasis probability at 5 years were 86.1% and 87.9%, respectively (Supplementary Fig. 1 and 2).

**Table 2** Cox analysis and bootstrap analysis for disease-free survival

	Cox PH model			Bootstrap		
	HR	95% CI	p-value	95% CI	Bias	Std. error
Nodes removed	1	0.97–1.03	0.94	0.95–1.03	–0.00195	0.021
Nodes positive	1.04	1.01–1.08	0.007*	0.98–1.09	0.00285	0.026
Age	1.02	0.92–1.05	0.21	0.98–1.05	0.00165	0.018
BMI	0.98	0.9–1	0.56	0.9–1.09	–0.00664	0.05
Larynx/hypopharynx	1.23	0.51–2.94	0.65	0.44–2.91	–0.00223	0.479
Oral cavity	1.24	0.59–2.61	0.58	0.55–2.87	–0.00317	0.418
OPC_NS/CUP/other	2.4	1.06–5.4	<0.03*	0.91–5.81	0.02057	0.469
<sup>a</sup> T3/4 vs. TX/1/2	5.34	2.47–11.53	<0.001*	2.21–14.83	0.0703	0.497
<sup>a</sup> N2/3 vs. N1/2	1.39	0.73–2.65	0.31	0.67–2.91	0.0162	0.374
R1	2.39	1.25–4.55	0.008*	1.16–4.84	–0.00781	0.375
ENE	0.78	0.38–1.6	0.5	0.29–1.61	–0.00592	0.44
Chemotherapy	1.27	0.66–2.43	0.47	0.57–2.76	0.0013	0.386

C index Cox PH: 0.725; bootstrap corrected C index: 0.668

BMI body mass index, OPC oropharyngeal cancer, NS nasal/paranasal sinus cancer, CUP cancer of unknown primary, ENE extranodal extension

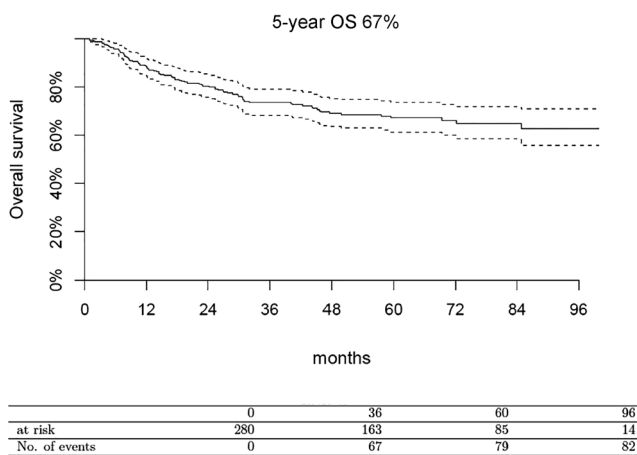
<sup>a</sup>TNM 8th edition

\*Significant

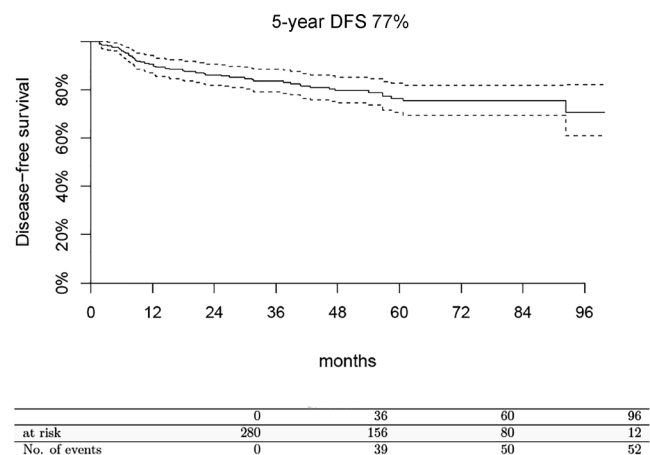
## Discussion

Neck dissection is an important part of the surgical management of patients with head and neck cancer and plays not only a diagnostic but also a therapeutic role [22]. There are several risk factors determining whether adjuvant treatment should be applied. The number of positive lymph nodes found in the neck dissection specimen is one important factor [3, 11, 25]. It has been shown that the number of nodes removed in patients with HNC undergoing primary surgery is associated with outcome [26–28]. Improved OS has also been reported for other tumor entities, such as colorectal, breast, lung, and gastric cancer; for colorectal cancer, this even led to the number of 12 lymph nodes that need to be removed to ensure a high quality of care as per the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline for colorectal cancer [29]. However, for head and neck can-

cer, the extent of neck node dissection, i.e., the total number of lymph nodes removed during neck dissection (NY), is still debated. The risk of head and neck lymphedema increases significantly with increasing NY [30]. For some solid tumors, there is a trend towards less invasive techniques or less radical node surgery [31–33]. Sentinel lymphonodectomy (SLN) has become increasingly important to spare patients the potential side effects of more radical lymphonodectomy, such as lymphedema, peripheral nerve damage, dysesthesia, and paresthesia. For instance, in early oral squamous cell carcinoma, SLN has become the standard of care [34–36]. Furthermore, in breast and vulvar cancer patients, SLN has widely replaced axillary or inguinal lymph node dissection. If indicated, the axilla is addressed during adjuvant radiation therapy after breast-conserving surgery [37, 38].



**Fig. 2** Kaplan–Meier analysis 5-year overall survival (OS)



**Fig. 3** Kaplan–Meier analysis disease-free survival (DFS)

**Table 3** Cox analysis and bootstrap analysis for overall survival

	Cox PH model			Bootstrap		
	HR	95% CI	p-value	95% CI	Bias	Std. error
Nodes removed	1	0.98–1.02	0.96	0.97–1.03	–0.00084	0.013
Nodes positive	1.03	1.01–1.06	0.02*	1–1.06	0.00025	0.016
Age	1.02	1–1.05	0.06	1–1.05	0.00185	0.014
BMI	0.95	0.9–1	0.06	0.88–1.02	–0.00512	0.037
Larynx/hypopharynx	3.09	1.59–6	<0.001*	1.37–6.23	0.06003	0.386
Oral cavity	2.42	1.34–4.37	0.003*	1.19–4.54	0.05027	0.339
OPC_NS/CUP/other	2	0.95–4.24	0.07	0.75–4.88	0.0437	0.47
<sup>a</sup> T3/4 vs. TX/1/2	2.08	1.23–3.53	0.006*	1.1–3.9	0.0251	0.317
<sup>a</sup> N2/3 vs. N1/2	1.2	0.71–2.05	0.49	0.59–2.19	0.00743	0.332
R1	1.53	0.89–2.65	0.13	0.79–2.74	0.00538	0.332
ENE	1.69	1–2.84	0.05*	0.85–3.18	0.04376	0.33
Chemotherapy	1.37	0.82–2.28	0.23	0.73–2.32	0.02916	0.29

C index Cox PH: 0.724; bootstrap corrected C index: 0.682

*BMI* body mass index, *OPC* oropharyngeal cancer, *NS* nasal/paranasal sinus cancer, *CUP* cancer of unknown primary, *ENE* extranodal extension

<sup>a</sup>TNM 8th edition

\*Significant

The present study investigated the relevance of NY in a homogeneous patient cohort with LAHNC who were treated according to high-quality standards as described as *multidisciplinary quality metrics* published by Cramer et al. in 2017 [9]: negative margins, adjuvant RT, adjuvant RCT, and start adjuvant RT ≤ 6 weeks. Of 295 patients, in 65 specimens (22%), pathology revealed a positive resection margin, which compares to numbers published in the literature [9, 11]. In the present study cohort there were 93 patients (31.5%) with ENE. All patients were discussed at the multidisciplinary tumor board (MDT) pre- as well as postoperatively; during the latter, risk-adapted adjuvant treatment was recommended. Concurrent RCT was recommended to patients with R1 resection and ENE if there was no contraindication (comorbidity, age). The long-term data of the RTOG 9501/Intergroup study showed that the potential benefit of concurrent RCT decreases in patients aged 65 years and is practically nil at age 70 [11]. It was shown that the initial survival and local control benefit reported in the first analysis in 2004 was no longer evident, whereas a subset analysis of patients with R1 status and ENE showed a better 10-year local control probability after RCT (66.9% versus 79.0%) [39]. With a median follow-up of 45.9 months reported initially in 2004, the 2-year LC probability was 61% versus 84% for patients receiving RT or RCT, respectively. In the present patient population, who received standardized risk-adapted R(C)T, the 5-year LC probability was 86%. The 5-year DFS probability for the present patient population was 77%, which compares favorably to 5-year DFS rates which are reported as being below 50% [3].

Contrary to a series of published literature, the present study could not confirm an association between the num-

ber of removed nodes on neck dissection and DFS or OS [40–43]. Ebrahimi et al. performed a retrospective analysis on patients with clinically node-negative cancer of the oral cavity treated with surgery between 1987 and 2009 [44]. They demonstrated that elective neck dissection with an NY of at least 18 lymph nodes improves OS and DFS. Subgroup analysis showed that patients with pN0 classification had better OS (83% versus 53%) and DFS (71% versus 41%) when ≥18 nodes were removed compared to <18 nodes. A possible explanation could be that with increasing NY, occult metastases would be removed. In line with our data, the latter authors showed that higher T and N classification as well as increasing age were predictive for worse OS and DFS. Contrary to the present study, in which all patients received adjuvant R(C)T, the need for adjuvant treatment itself was an additional negative predictor for outcome. From this work it remains unclear on what basis patients received concurrent RCT. Another publication by this group in 2014 [41] again showed that an NY of at least 18 lymph nodes is prognostic for OS and DFS. In this study, the authors included nine centers to validate their monocentric study published in 2011 [44]. The group confirmed their results. However, contrary to the present study, only 49% of patients received adjuvant therapy. Because 1567 patients from nine centers were included (treated between 1970 and 2011), it is unlikely that there was a commonly accepted treatment standard and, therefore, the population treated is probably rather heterogeneous. The present study included patients of all subsites with squamous cell cancer of the head and neck with locally advanced disease independent of N classification, who received standardized care by one institutional multidisciplinary team according to high-quality standards [10].

Divi et al. summarized data from two prospective HNC trials (RTOG 9501 and RTOG 0234 [39, 45]) which primarily evaluated adjuvant treatment regimens, whereas 98.7% of patients had pN+ disease. In this study, older age, tumor site (other than OPC), high T classification, ENE, number of positive nodes, and poor performance status had a negative effect on OS. They also showed that an NY of at least 18 lymph nodes resulted in superior OS and DFS. Patients of the RTOG 9501 trial were treated between 1995 and 2000, when the majority of patients received 3D-CRT. For patients of the RTOG 0234 trial, which recruited between 2004 and 2006, it is unclear which technique (3D-CRT versus IMRT) was applied. In the RTOG 0234 study, patients who had either positive resection margins and/or ENE and/or more than two positive lymph nodes received concurrent cetuximab in combination with docetaxel or platinum-based RCT. In the present cohort, all patients received platinum-based concurrent RCT or RT alone, depending on risk factors [11]. Another study which included patients with cancer of the oral cavity, salivary gland tumors of the parotids, and squamous cell cancer of the skin with cN0 neck classification was published by Pou et al. in 2017 [43]. They also showed that patients in whom more than 18 lymph nodes were removed had a better chance of having occult metastases detected, which resulted in preventing downstaging; OS and DFS were not evaluated. The application and results of adjuvant treatment were not analyzed. For the present patient cohort, in 158 (53%) patients, adjuvant RCT was indicated according to the standard of care and 150 (51%) patients received it. Modern radiation technology was applied, i.e., IMRT (linac-based or helical tomotherapy). In the present study the median time to adjuvant treatment was 44 days with a range of 35 to 54 days, which corresponds closely to the recommended 6 weeks.

The time of commencement of adjuvant therapy influences the OTT, which is crucial in the treatment of LAHNC [46]. For the present study population, OTT was 90 days (range 82–101), which again is within the accepted timeframe [47, 48]. Tribius et al. showed that a short-as-possible OTT is beneficial in terms of OS and DFS [10]. They showed that an OTT of  $\leq 87$  days resulted in an optimal outcome.

Peter et al. reported that high-volume centers have better treatment compliance for patients with LAHNC treated within the TROG 02.02 trial [49]. Similar results were shown for patients recruited for 21 RTOG trials between 1997 and 2002. Patients treated in high-volume centers had a significantly better OS at 5 years compared to low-volume centers (69% versus 51%), with 6% versus 18% protocol deviations, respectively [50]. The OS of 69% of patients treated in high-volume centers is in line with the 5-year OS of 67.2% in the present study.

Considering that the data presented here are results from a multidisciplinary team of a comprehensive cancer center focused on a high-quality standard of treatment of head and neck cancer patients, it may be postulated that NY may no longer be as relevant for outcome provided all other quality metric parameters are met closely. Therefore, all quality metrics according to Cramer et al. were met.

It is important to mention that the association between NY and OS is not linear. With a low NY it is assumed that diagnostic information is incomplete. However, it has been shown that an NY of more than 32 nodes does not result in better survival [18]. Ebrahimi et al. reported that an NY of more than 32 nodes is potentially due to a more advanced tumor stage and therefore no longer relevant for outcome [41].

Some potential limitations of our study deserve consideration. This was an analysis of a prospective patient registry and not a randomized clinical study and is therefore subject to the limitations of such analyses. By nature, a randomized trial to examine the topic in question is prohibitive for ethical reasons. In the absence of data from prospective studies, studies such as ours provide valuable answers to research questions that would otherwise be difficult to answer. In addition, there is a potential for selection bias, as adherence to quality metrics may have been influenced by baseline characteristics that predispose patients to either more stringent adherence to guidelines for adjuvant treatment or a greater delay in commencing adjuvant therapy, such as more advanced disease requiring more extensive workup. The study population was relatively large, but heterogeneous as it contains all subsites, including nasal/paranasal sinus, CUP syndrome, and others. The latter included mainly extensive T4 disease involving multiple subsites, where the origin of the tumor remained unclear. However, all tumors were classic squamous cell cancers. The robustness of our findings was supplemented by the bootstrap analyses performed. Further studies are needed to confirm these findings in other populations.

## Conclusion

Quality metrics are relevant for all endpoints. In the present study, patients were treated homogeneously according to standard guidelines. It seems that NY may no longer be relevant for outcome in patients with LAHNC if all quality metrics—negative margins, NY  $\geq 18$ , adjuvant treatment when indicated (RT/R(C)T), adjuvant treatment start  $\leq 6$  weeks postoperatively—are met. In this setting, traditional high-risk factors (positive resection margin and ENE) might become less relevant for OS and patients have a comparable outcome to patients without these pathological findings.

**Supplementary Information** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00066-022-02017-x>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

## Declarations

**Conflict of interest** Y. Butt, P. Tennstedt, C.-J. Busch, H. Hanken, A. Krüll, C. Petersen, and S. Tribius declare that they have no competing interests.

**Ethical standards** All studies on humans described in the present manuscript were carried out with the approval of the responsible ethics committee and in accordance with national law and the Helsinki Declaration of 1975 (in its current, revised form). Informed consent was obtained from all patients included in studies.

## References

- <https://www.cancer.org/cancer//head-neck-cancer.html>. Accessed 28 Jul 2022
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394–424
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A et al (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27(10):843–850
- Heiduschka G, Grah A, Obermdorfer F, Kadletz L, Altorjai G, Kornek G et al (2015) Improved survival in HPV/p16-positive oropharyngeal cancer patients treated with postoperative radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 191(3):209–216
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF et al (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363(1):24–35
- Tribius S, Raguse M, Voigt C, Munscher A, Grobe A, Petersen C et al (2015) Residual deficits in quality of life one year after intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer: results of a prospective study. *Strahlenther Onkol* 191(6):501–510
- Deng J, Sinard RJ, Murphy B (2019) Patient experience of head and neck lymphedema therapy: a qualitative study. *Support Care Cancer* 27(5):1811–1823
- McGarvey AC, Osmotherly PG, Hoffman GR, Chiarelli PE (2014) Lymphoedema following treatment for head and neck cancer: impact on patients, and beliefs of health professionals. *Eur J Cancer Care (Engl)* 23(3):317–327
- Cramer JD, Speedy SE, Ferris RL, Rademaker AW, Patel UA, Samant S (2017) National evaluation of multidisciplinary quality metrics for head and neck cancer. *Cancer* 123(22):4372–4381
- Tribius S, Donner J, Pazdyka H, Munscher A, Grobe A, Petersen C et al (2016) Survival and overall treatment time after postoperative radio(chemo)therapy in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 38(7):1058–1065
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB et al (2012) Long-term follow-up of the RTOG 9501/ intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(5):1198–1205
- Kuhnt T, Klockenbrink U, Knipping S, Lautermann J, Kriese K, Wienke A et al (2011) Adjuvant low single dose cisplatin-based concurrent radiochemotherapy of oral cavity and oropharynx carcinoma: impact of extracapsular nodal spread on distant metastases. *Strahlenther Onkol* 187(5):292–299
- Agrama MT, Reiter D, Cunnane MF, Topham A, Keane WM (2003) Nodal yield in neck dissection and the likelihood of metastases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128(2):185–190
- Goldstein NS (2002) Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 26(2):179–189
- Shrime MG, Bachar G, Lea J, Volling C, Ma C, Gullane PJ et al (2009) Nodal ratio as an independent predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 31(11):1482–1488
- Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M (1995) Does pathologic node status affect local control in patients with carcinoma of the head and neck treated with radical surgery and postoperative radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31(3):503–508
- Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR (1997) An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39(1):137–148
- Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, Holsinger FC, Oakley-Girvan I, Divi V (2016) Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American joint committee on cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer* 122(9):1388–1397
- Gleisner AL, Mogal H, Dodson R, Efron J, Gearhart S, Wick E et al (2013) Nodal status, number of lymph nodes examined, and lymph node ratio: what defines prognosis after resection of colon adenocarcinoma? *J Am Coll Surg* 217(6):1090–1100
- [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf). Accessed 31 Dec 2019
- Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH et al (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350(19):1945–1952
- [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf). Accessed 28 Jul 2022
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31(5):1341–1346
- Team RC (2020) R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria
- Coskun HH, Medina JE, Robbins KT, Silver CE, Strojjan P, Teymoortash A et al (2015) Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 37(6):915–926
- Shrime MG, Ma C, Gullane PJ, Gilbert RW, Irish JC, Brown DH et al (2009) Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 31(9):1129–1136
- Spoerl S, Gerken M, Mamilos A, Fischer R, Wolf S, Nieberle F et al (2021) Lymph node ratio as a predictor for outcome in oral squamous cell carcinoma: a multicenter population-based cohort study. *Clin Oral Investig* 25(4):1705–1713
- Yildiz MM, Petersen I, Eigendorff E, Schlattmann P, Guntinas-Lichius O (2016) 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? *J Cancer Res Clin Oncol* 142(4):885–893
- [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf). Accessed 28 Jul 2022
- Tribius S, Pazdyka H, Tennstedt P, Busch CJ, Hanken H, Krull A et al (2020) Prognostic factors for lymphedema in patients with locally advanced head and neck cancer after combined radio(chemo)therapy-results of a longitudinal study. *Oral Oncol* 109:104856

31. Qiu SQ, Zhang GJ, Jansen L, de Vries J, Schroder CP, de Vries EGE et al (2018) Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 123:83–94
32. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C et al (2019) Final analysis of deCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol* 37(32):3000–3008
33. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH et al (2008) Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26(6):884–889
34. Crocetta FM, Botti C, Pernice C, Murri D, Castellucci A, Menichetti M et al (2020) Sentinel node biopsy versus elective neck dissection in early-stage oral cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277(12):3247–3260
35. Garrel R, Poissonnet G, Moya Plana A, Fakhry N, Dolivet G, Lallemand B et al (2020) Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 38(34):4010–4018
36. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Broglie MA, Huber GF, Sorensen JA et al (2015) Sentinel European node trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 51(18):2777–2784
37. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Accessed 28 Jul 2022
38. Kiricuta IC (2000) Sentinel node concept in breast cancer. *Strahlenther Onkol* 176(7):307–314
39. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB et al (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350(19):1937–1944
40. Divi V, Chen MM, Nussenbaum B, Rhoads KF, Sirjani DB, Holsinger FC et al (2016) Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 34(32):3892–3897
41. Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, Yen TC, Liao CT, Kowalski LP et al (2014) Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol* 21(9):3049–3055
42. Patel SG, Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP et al (2013) Lymph node density in oral cavity cancer: results of the international consortium for outcomes research. *Br J Cancer* 109(8):2087–2095
43. Pou JD, Barton BM, Lawlor CM, Frederick CH, Moore BA, Hasney CP (2017) Minimum lymph node yield in elective level I–III neck dissection. *Laryngoscope* 127(9):2070–2073
44. Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR (2011) Nodal yield and survival in oral squamous cancer: defining the standard of care. *Cancer* 117(13):2917–2925
45. Clark JR, Naranjo N, Franklin JH, de Almeida J, Gullane PJ (2006) Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135(5):748–753
46. Le Tourneau C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, Velten M (2008) Prognostic factors of survival in head and neck cancer patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Acta Otolaryngol* 128(6):706–712
47. Guttman DM, Kobie J, Grover S, Lin A, Lukens JN, Mitra N et al (2018) National disparities in treatment package time for resected locally advanced head and neck cancer and impact on overall survival. *Head Neck* 40(6):1147–1155
48. Rosenthal DI, Liu L, Lee JH, Vapiwala N, Chalian AA, Weinstein GS et al (2002) Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 24(2):115–126
49. Peters LJ, O’Sullivan B, Giraldo J, Fitzgerald TJ, Trotti A, Bernier J et al (2010) Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol* 28(18):2996–3001
50. Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Fortin A et al (2015) Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 33(2):156–164

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.



## 5 Einleitung

Kopf-Hals-Tumore (KHT) gehören nach WHO-Definition (World Health Organisation) zu den seltenen Tumorerkrankungen, wobei die Inzidenz der KHT in der aktuellen GLOBOCAN-Statistik weltweit an 6. Stelle aller Tumorerkrankungen steht (Bray et al., 2018, GLOBOCAN, 2020)

Bei den KHT werden je nach Lokalisation verschiedene Entitäten unterschieden. Am häufigsten werden Primärtumore in der Mundhöhle diagnostiziert (Wienecke and Kraywinkel, 2019). Andere KHT sind die Karzinome des Larynx und Hypopharynx, des Oropharynx, des Nasopharynx, der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen sowie die Karzinome der Speicheldrüsen.

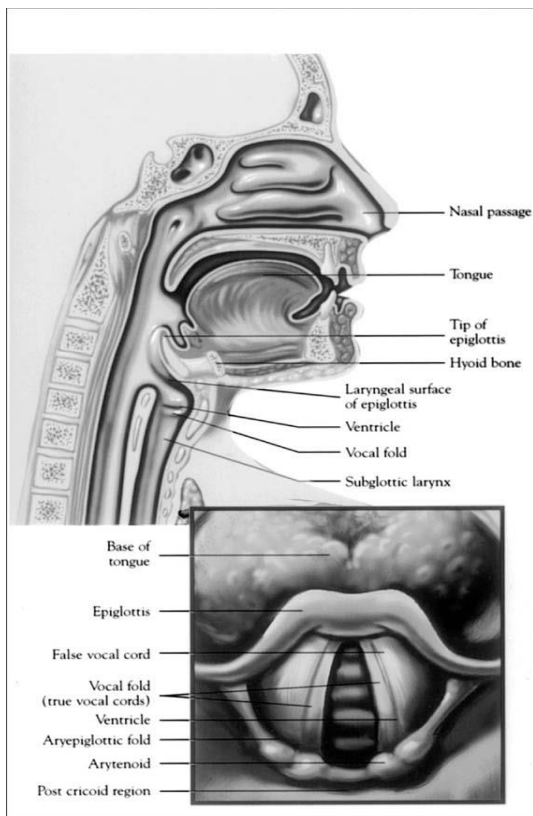


Abbildung 1 Anatomische Darstellung der Kopf-Hals-Region (Patel und Shah, 2005)

Mit der Einführung der 8. Edition der TNM-Klassifikation (Wittekind) werden die Oropharynxkarzinome (OPC) nach p16-Status unterschieden, wobei die p16-positiven OPC eine eigene Tumorentität darstellen. Hiermit wird der exzellenten Prognose der

HPV-assoziierten OPC (Humanes Papillomavirus) Rechnung getragen (Ang et al., 2010).

Über 95% der KHT sind Plattenepithelkarzinome, selten kommen auch Adenokarzinome und Sarkome vor (Argiris et al., 2008 2008, Barnes et al., 2005). Zu den Risikofaktoren für die klassischen KHT zählen übermäßiger Nikotin- und Alkoholkonsum (Pezzuto et al., 2015). Andere Risikofaktoren sind virale Infektion (HPV, HSV (Herpes simplex Virus), EBV (Ebstein Barr Virus), HIV (humanes Immunodeficiency Virus), Mangelernährung oder beispielsweise chronische mechanische Irritationen (Beachler et al., 2014, Sturgis et al., 2004).

Die Stadieneinteilung erfolgt für jede Tumorentität nach der TNM-Klassifikation und der UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Hier werden Ausdehnung des Primärtumors (T), Lymphknotenstatus (N), und Fernmetastasen (M) erfasst. Beispielhaft sind die TNM-Klassifikation und die UICC-Stadien für Oropharynxkarzinome in Tabelle 1 und 2 dargestellt:

Tabelle 1 TNM-Klassifikation 8 für p16 negative Oropharynxkarzinome (Wittekind and Meyer 2010)

<b>T</b>	<b>Tumorausdehnung</b>
T1	≤2cm
T2	>2cm - 4cm
T3	>4cm
T4a	Infiltriert Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer
T4b	Infiltriert M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna
<b>N</b>	<b>Lymphknotenbefall</b>
N0	Kein Lymphknotenbefall
N1	Ipsilateral solitär ≤3cm
N2a	Ipsilateral solitär >3cm - 6cm
N2b	Ipsilateral multipel ≤6cm
N2c	Bilateral, kontralateral ≤6cm
N3a	>6cm, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	>3 cm, mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen bilateralen, ipsilateralen oder kontralateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Nein
M1	Ja

Tabelle 2 UICC-Stadieneinteilung für p16-negative Oropharynxkarzinome (Wittekind and Meyer, 2010)

<b>Stadium</b>	<b>Tumorausdehnung</b>	<b>Lymphknotenbefall</b>	<b>Fernmetastasen</b>
Stadium 0	Tis (Tumor in situ)	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Der Differenzierungsgrad, abgekürzt als G, ist die histologische Graduierung des Tumorgewebes. Hier wird das Ausmaß der Entartung im Vergleich zum Normalgewebe bestimmt (siehe Tabelle 3). Mit Einführung der TNM 8 wird bei p16-positiven OPC kein Differenzierungsgrad mehr angegeben, da es sich immer um ein G3 handelt {Wittekind, 2017 #39}.

Tabelle 3 Histopathologisches Grading

<b>Differenzierungsgrad</b>	
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Aufgrund der häufig spät auftretenden Symptomatik von KHT, werden diese meist in (lokal) fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (Stadium III/IV). In früh diagnostizierten

UICC-Stadien (Stadium I/II) haben KHT eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75%, in fortgeschrittenen Stadien sinkt diese bis auf 35-50% (Chin et al., 2005, Du et al., 2019). Die insgesamt schlechte Prognose der klassischen lokal fortgeschrittenen KHT bleibt trotz neuer Therapieregime und besserer Diagnostik bestehen (Siegel et al., 2013).

### Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich wird durch die jeweilige Fachabteilung (HNO oder MKG) eine klinische Untersuchung durchgeführt. Diese beinhaltet eine Spiegeluntersuchung des Rachenraumes mit flexibler Endoskopie des Kehlkopfes sowie einer Sonographie der Halsweichteile. Zeigt sich hier eine tumoröse Raumforderung, erfolgt die histologische Sicherung der Diagnose durch eine Probeentnahme im Rahmen einer Panendoskopie. Bei nachgewiesenem Malignom folgt ein bildgebendes Tumorstaging durch MRT, CT oder PET/CT. Diese Verfahren dienen der Beurteilung der Primärtumorausdehnung sowie eines Befalls der regionären Lymphabflusswege am Hals. Im Anschluss wird der Patient in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt. Hier beraten Fachärzte aller beteiligten Fachrichtungen (Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Onkologie, Strahlentherapie, Radiologie, Pathologie und Nuklearmedizin) über den jeweiligen Fall und sprechen eine Therapieempfehlung aus.

### Therapie

Die Therapie der lokal fortgeschrittenen KHT ist in der Regel multimodal und besteht aus einer Kombination von Chirurgie, Strahlentherapie und Systemtherapie (Radio(chemo)therapie). Ziel ist bei funktioneller Inoperabilität der Organ- und Funktionserhalt. Frühe Stadien werden vorzugsweise primär chirurgisch behandelt und ggf. risikoadaptiert adjuvant radio(chemo)therapiert.

Die zu indizierende Therapie richtet sich nach der Tumorlokalisation, der Ausdehnung des Primärtumors und der befallenen Lymphabflusswege. Die Nebenerkrankungen des Patienten fließen ebenfalls in die Therapieentscheidung ein. Als wichtigste Entscheidungsgrundlage dienen letztlich das Tumorstadium sowie ein möglicher Organ- und Funktionserhalt (Langendijk et al., 2010).

Unterschieden wird hier nach funktionell operablen und funktionell inoperablen Tumoren. Aufgrund der komplexen anatomischen Verhältnisse im Kopf-Hals-Bereich ist eine hohe operative Präzision erforderlich. Mögliche postoperative funktionelle Einschränkungen sind kritisch zu betrachten. An erster Stelle steht hier die Lebensqualität des Erkrankten. Das Ziel einer chirurgischen Entfernung ist die R0-Resektion, also eine Entfernung des Tumorgewebes im Gesunden. Je nach Ausmaß des klinischen Lymphknotenbefalls folgt eine Neck dissection unterschiedlichen Ausmaßes (siehe unten). Bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0), wird eine selektive Neck dissection durchgeführt. Diese dient dem Nachweis und der Entfernung okkulten Metastasen (Jaber et al., 2014). Bei Mundhöhlenkarzinomen früher Stadien und einem klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus, kann die Sentinel-Node-Biopsie alternativ zur selektiven Neck Dissection angewendet werden (Cramer et al., 2019).

Tumore der frühen Stadien (UICC I/II) werden in kurativer Intention mit alleiniger operativer Therapie oder Strahlentherapie behandelt. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien (UICC III/IV) ist in der Regel eine adjuvante Therapie angezeigt (National Comprehensive Cancer Network, 2022, April 26, Argiris et al., 2008).

Anhand zweier randomisierter Multicenter Studien aus dem Jahr 2004 und 2005 haben die Arbeitsgruppen um Cooper et al. und Bernier et al. gezeigt, dass bei Vorhandensein von bestimmten Risikofaktoren eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie einen positiven Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben hat (Bernier et al., 2005, Cooper et al., 2004). 2012 wurden die Langzeitdaten des Intergroup Phase III trials von Cooper et al. veröffentlicht. Hier zeigte sich in der Subgruppenanalyse, dass Patienten nur von einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie profitieren, wenn zwei Risikofaktoren vorhanden waren: Das extrakapsuläre Tumorwachstum und positive Schnittränder. Diese Subgruppe hatte einen Vorteil in der lokalen Kontrolle und im krankheitsfreien Überleben (Cooper et al., 2012). In den genannten Studien wurde Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1, 22 und 43 in Kombination mit der Strahlentherapie verabreicht.

Im klinischen Alltag wird häufig wöchentlich Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche angewendet. Eine japanische Arbeitsgruppe (JCOG) hat 2020 die Ergebnisse einer Phase 3 randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie veröffentlicht, die beide Schemata

vergleicht (Kiyota et al., 2020). Hier zeigte sich das wöchentliche Schema nicht unterlagen war mit einer erhöhten Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und einer geringeren Toxizität im Vergleich zu dem 3-wöchentlichen Schema, so dass Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> neben dem Hochdosisschema 100mg/m<sup>2</sup> KOF zum aktuellen Therapiestandard gehört.

Sind lokale KHT funktionell inoperabel, wird eine kurativ intendierte, primäre Radiochemotherapie durchgeführt. Ziel dieser Therapie ist der Funktions- und Organerhalt (National Comprehensive Cancer Network, 2022, April 26, Forastiere et al., Adelstein et al., 2003).

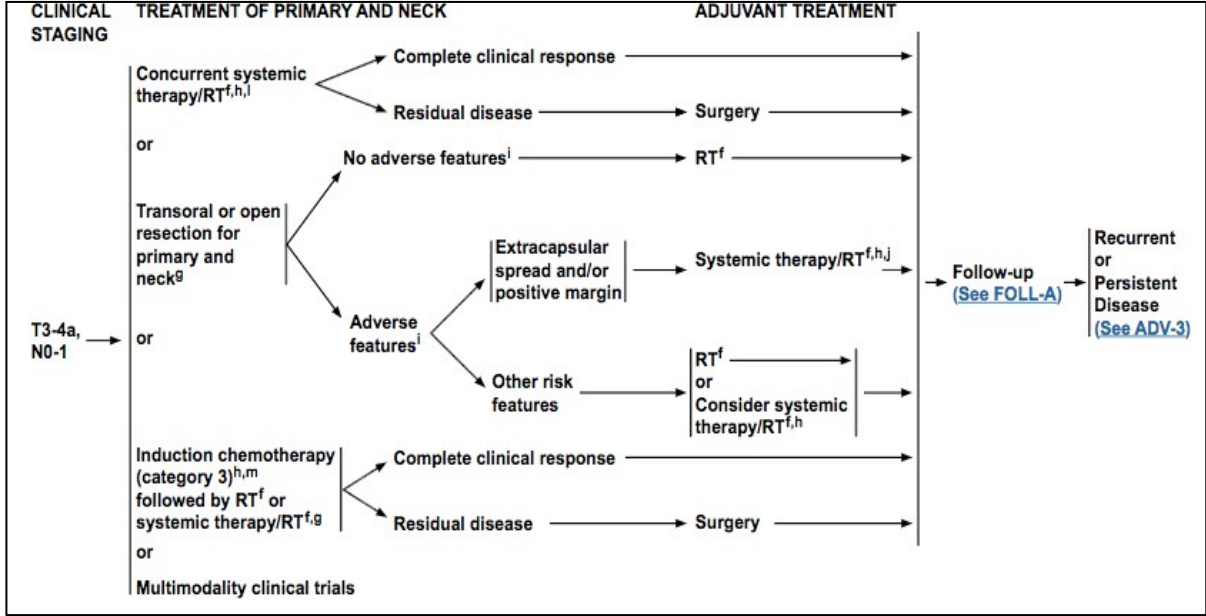


Abbildung 2 NCCN-Guidelines zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen (Colevas et al., 2018)

Ziel der Arbeit

Die Bedeutung der traditionellen Risikofaktoren bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren sowie die etablierten Qualitätsparameter sind wiederkehrend Gegenstand medizinischer Studien.

Für die postoperative Situation wurden Qualitätsparameter etabliert, die sich direkt auf das Outcome der Patienten auswirken (Cramer et al., 2017). Dazu zählen der Resektionstatus (R-Status), die extrakapsuläre Ausbreitung (ECE), die Gabe der

Radio(chemo-)therapie (wenn indiziert), die Anzahl der entnommenen Lymphknoten (LNY) und das Zeitintervall bis zum Beginn der adjuvanten R(C)T ( $\leq 6$  Wochen).

Bisher zählten der Resektionsstatus und das extrakapsuläre Tumorwachstum bei Lymphknotenmetastasen (ECE) und die Anzahl der befallenen Lymphknoten (LK) (Bernier et al., 2005, Cooper et al., 2004, Bernier et al., 2004) zu den wissenschaftlich etablierten Risikofaktoren. In der adjuvanten Situation hat das „nodal yield“, also die Anzahl der operativ entfernten Lymphknoten in der erfolgten Neck-Dissection Einfluss auf die zu bestrahlenden zervikalen Lymphabflusswege. Des Weiteren wird der Einfluss des nodal yield auf das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) häufig diskutiert: Verschiedene Arbeitsgruppen zeigten, dass die Entfernung von mehr als 18 Lymphknoten das OS verbessert (Divi et al., 2016b). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass das disease free survival (DFS) und das disease specific survival (DSS) sowie das OS bei lokal fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinom (T3/T4) bei einem erhöhten lymph node yield (LNY) trotz pN0-Status signifikant erhöht waren (Jaber et al., 2014). Hierbei scheint die Therapie sog. okkulten zervikaler Lymphknotenmetastasen eine Rolle zu spielen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die prognostische Relevanz der bekannten Risikofaktoren sowie des LNY zu untersuchen, wenn Patienten konsequent adjuvant nach den von Cramer et al. etablierten Qualitätsparametern in einem „high volume center“ behandelt werden.

## 6 Material und Methoden

In einer prospektiven Datensammlung wurden von 2008 – 2019 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 468 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen (UICC Stadium III/IV), die eine kurative Radio(chemo-)therapie erhalten haben, erfasst. Von diesen Patienten wurden 359 Patienten primär operiert. Hiervon erhielten wiederum 295 Patienten eine zervikale Lymphadenektomie. 40% hatten ein Oropharynxkarzinom (OPC), 16% ein Larynx-/ Hypopharynxkarzinom, 30% ein Karzinom der Mundhöhle und 14% ein Karzinom der Nasenneben- oder Haupthöhle oder ein CUP-Syndrom. Das mittlere Follow-up lag bei 45,6 Monaten.

Der Basisdatensatz beinhaltete Patienten- und Therapiedaten (Operation, Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Geschlecht, Nikotinkonsum (pack years), Alkoholkonsum, Drogenkonsum, Erstdiagnose, Karnofsky-Index, Alter bei Erstdiagnose, Plattenepithelkarzinom (SCC)/ Other, Primärtumor (Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Mundhöhle, NNH, CUP und other), simultane Chemotherapie, Operation, entfernte Lymphknoten, positive Lymphknoten, R-Status, ECE-Status, RT Gesamtdosis, HPV-Status, p16-Status, TNM-Stage, Grading, UICC-Stage, Alter, RT-Dauer, Gesamtbehandlungszeit (OTT, overall treatment time), unilaterale oder bilaterale Hals- RT, Einzeldosis).

Der HPV-Status wurde zum Zeitpunkt der Studie noch nicht routinemäßig erfasst. Die Patienten wurden 2-3 Monaten nach Therapieende das erste Mal nachgesorgt. Im Anschluss fand die Nachsorge halbjährlich statt. Bei jeder Nachsorgeuntersuchung wurden radiogene Nebenwirkungen nach RTOG standardisiert erfasst. Alle 295 Patienten wurden präoperativ sowie postoperativ im interdisziplinären Kopf-Hals-Tumorboard des UKE vorgestellt und entsprechend der Empfehlung behandelt. Alle Patienten erhielten eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit einer Gesamtdosis von 60 Gy in einer Fraktionierung von 2 Gy Einzeldosis, 5-mal pro Woche. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappen Resektionsrändern („close margins“) oder R1-Status oder bei ECE) erhielten die Patienten eine simultane Radiochemotherapie und in den entsprechenden Regionen eine höhere Gesamtdosis (Boost) von 66 Gy. Die simultane Radiochemotherapie wurde entweder mit Cisplatin wöchentlich 30 oder 40 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) durchgeführt. Die Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.



Alle 295 Patienten erhielten eine moderne IMRT mit der Tomotherapie® oder Linac-basiert am Linearbeschleuniger. Die Genehmigung der Ethikkommission und schriftliches Einverständnis der Patienten für diese Studie lagen vor.

Tabelle 4 Patientenmerkmale

<b>Patients, n</b>	295
<b>Age, median (IQR)</b>	61 (54-67)
<b>BMI, median (IQR)</b>	24,05 (21,6- 27,2)
<b>Gender, n (%)</b>	
<b>female</b>	83 (28,1)
<b>male</b>	212 (71,9)
<b>Karnofsky, n (%)</b>	
<b>&lt;70</b>	24 (8,1)
<b>70</b>	82 (27,8)
<b>80</b>	74 (25,1)
<b>90</b>	81 (27, 5)
<b>100</b>	34 (11,5)
<b>Tumor location, n ((%)</b>	
<b>Oropharynx</b>	19 (40,3)
<b>Larynx/Hypopharynx</b>	49 (16,6)
<b>Oral cavity</b>	88 (29,8)
<b>Paranasal sinus / nasal cavity</b>	13 (4,4)
<b>CUP</b>	14 (4,7)
<b>Other</b>	12 (4,1)
<b>T classification, n (%)</b>	
<b>Tx</b>	19 (6,4)

<b>T1/T2</b>	116 (39,3)
<b>T3/T4</b>	160 (54,2)
<b>N classification, n (%)</b>	
<b>N0/N1</b>	123 (41,7)
<b>N2/N3</b>	172 (58,3)
<b>Number of nodes removed, median (IQR)</b>	14 (9-20)
<b>Number of nodes positive, median (IQR)</b>	2 (1-4)
<b>Grade, n (%)</b>	
<b>G1/G2</b>	155 (52,5)
<b>G3</b>	140 (47,5)
<b>UICC,n (%)</b>	
<b>I / II</b>	0 (0)
<b>III</b>	74 (25,1)
<b>IV</b>	221 (74,9)
<b>Resection status, n (%)</b>	
<b>R0</b>	230 (78)
<b>R1</b>	65 (22)
<b>Extracapsular spread, n (%)</b>	
<b>No ECE</b>	202 (68,5)
<b>ECE</b>	93 (31,5)
<b>RT modality, n (%)</b>	
<b>Linac IMRT</b>	149 (50,5)
<b>Tomotherapy</b>	146 (49,5)
<b>Neck RT, n (%)</b>	
<b>Ipsilateral</b>	49 (16,6)
<b>Bilateral</b>	246 (83,4)

<b>Concurrent chemotherapy, n (%)</b>	
<b>No</b>	145 (49,2)
<b>Yes</b>	150 (50,8)
<b>Smoking, n (%)</b>	
<b>0</b>	64 (24,9)
<b>1-29</b>	57 (22,2)
<b>30-50</b>	86 (33,5)
<b>&gt;50</b>	50 (19,5)
<b>Alcohol, n (%)</b>	
<b>No alcohol</b>	145 (49,2)
<b>Alcohol frequently</b>	124 (42)
<b>HPV, n (%)</b>	
<b>HPV-neg.</b>	48 (16,3)
<b>HPV-pos.</b>	17 (5,8)
<b>Unknown</b>	230 (78)
<b>Interval to RT start (days), median (IQR)</b>	44 (35-54)
<b>OTT (days), median (IQR)</b>	90 (82-101)

IQR Interquartile range, BMI body mass index, CUP cancer of unknown primary, UICC union internationale contre le cancer, ECE extracapsular spread, RT radiotherapy, Linac Linear accelerator, IMRT Intensity modulated radiotherapy, HPV human papilloma virus, OTT Overall treatment time

## **7 Linac-basierte IMRT und TomoTherapy®**

Die IMRT ist eine Weiterentwicklung der 3D-konformalen-Strahlentherapie, bei der die Einstrahlrichtung fortwährend verändert wird, so dass die Strahlen permanent durch den Tumor laufen, wobei gleichzeitig durch die modulierte Intensität das gesunde Gewebe geschont werden kann. Bei dieser Technik wird der Tumor aus vielen Richtungen oder in einem Bogen (Arc) bestrahlt. Im Gegensatz zur konventionellen Bestrahlung werden die einzelnen Bestrahlungsfelder noch einmal in viele kleine Segmente zerlegt. Anschließend wird die Intensität der Strahlendosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes an die Zielvolumina angepasst.

Die Tomotherapie ist eine Sonderform der IMRT. Hierbei wird ein rotierbarer Teilchenbeschleuniger um den Patienten verwendet. Durch komplexe und variable Blenden kann der Strahlengang sehr fein begrenzte Zielvolumina fokussieren und Schicht für Schicht bestrahlen. Hierdurch kann das umliegende gesunde Gewebe geschont werden, ohne Kompromisse bei der Dosis im zu bestrahlenden Zielvolumen einzugehen (Sterzing et al., 2008, Sterzing et al., 2010).

## 8 Neck Dissection

Der Faktor mit dem größten Einfluss auf die Prognose bei Kopf-Hals-Tumoren ist der zervikale Lymphknotenstatus. Zervikale Lymphknotenmetastasen verringern das 5-Jahresüberleben um 50% im Vergleich zu Patienten in frühen Stadien I und II (Gupta, 2021). 40% aller Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen und Karzinomen des Pharynx präsentieren sich mit regionären Lymphknotenmetastasen (Cancer.org, 2020). Die operative Versorgung von zervikalen Lymphknoten spielt daher eine bedeutsame Rolle in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. Diese wird als Neck Dissection bezeichnet.

Unter dem Begriff Neck Dissection (ND) versteht man die chirurgische Resektion der zervikalen Lymphabflusswege. Historisch wird bereits im 19. Jahrhundert von systematischen chirurgischen Entfernungen von Halslymphknoten bei Kopf-Hals-Tumoren berichtet. Die vier großen europäischen Chirurgen dieser Ära von Langenbeck, Billroth, von Volkmann und Kocher führten verschiedene Formen von operativen Entfernungen metastatischem Gewebes am Hals durch, zum Teil wurde auch umliegendes gesundes Gewebe entfernt (Rinaldo et al., 2008). Die erste detailliert veröffentlichte „en-bloc“ Neck Dissection wurde 1888 von dem polnischen Chirurgen Jawdyski durchgeführt (Ferlito et al., 2006, Rinaldo et al., 2008). Die ersten Serien radikaler en-bloc Neck Dissections wurden 1905 und 1906 von dem amerikanischen Chirurgen Geroge Washington Crile veröffentlicht (CRILE, 1906). Die American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery hat 2002 eine standardisierte Klassifikation der verschiedenen Formen der ND veröffentlicht, welche bis heute Gültigkeit hat (Robbins et al., 1991, Wistermayer and Anderson, 2021).

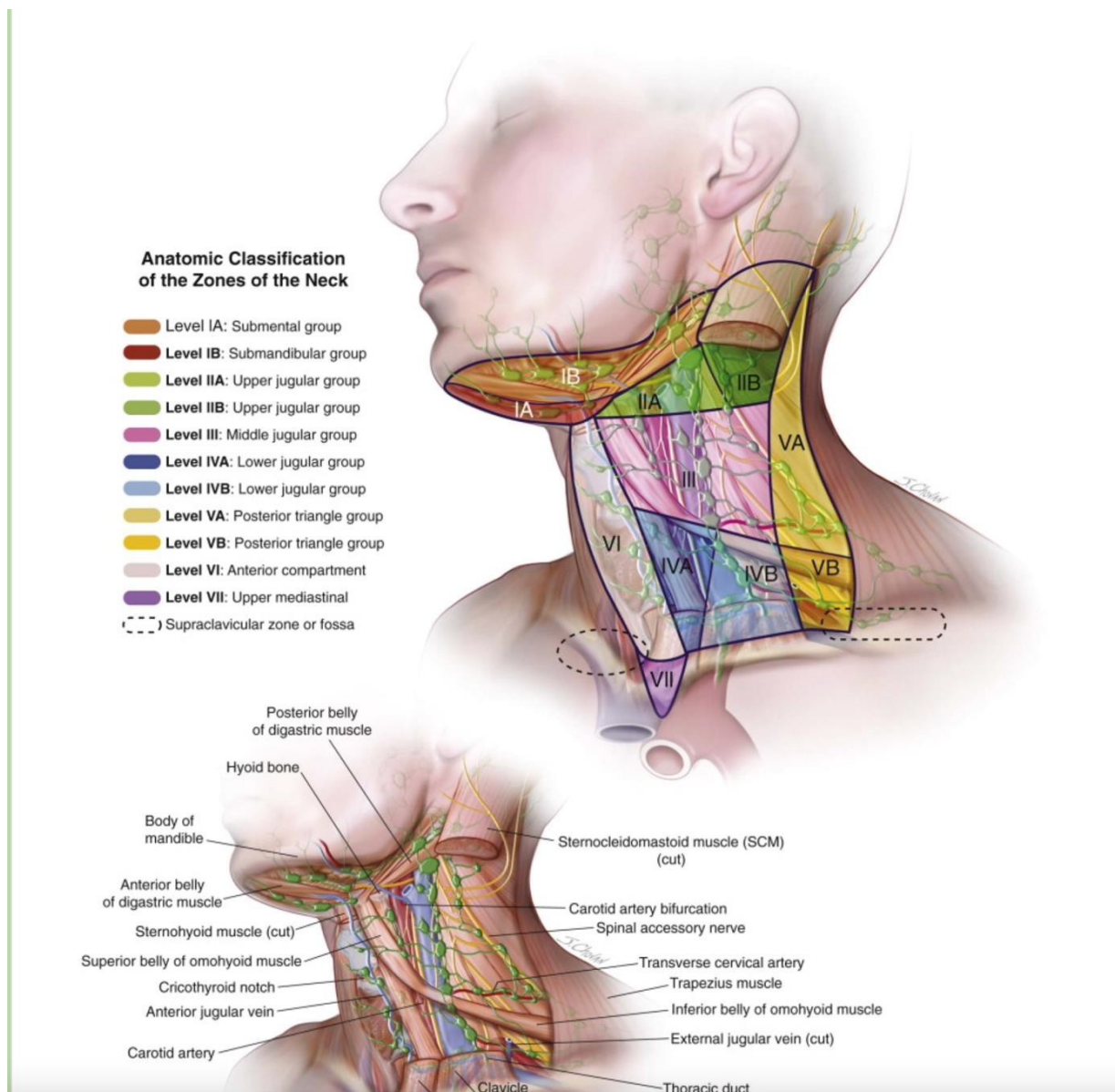


Abbildung 3 Anatomische Darstellung aller Lymphabflusswege des Halses mit den sie umgebenden Strukturen (Chovan, 2019)

## 8.1 Radikale Neck Dissection

Diese Form der Neck dissection wurde durch den Chirurgen Hayes Martin aus New York etabliert. Er veröffentlichte das monumentale Paper „Neck Dissection“ im Jahre 1951 (Hayes Martin, 1951).

Bei der radikalen Neck Dissection werden sämtliche Lymphknoten und -gefäße, sowie der M. sternocleidomastoideus, der M. sternohyoideus, der M. sternothyroideus, der M. omohyoideus, die Glandula submandibularis, Blutgefäße und Nerven (V. jugularis,

N. accessorius) radikal entfernt (Wistermayer and Anderson, 2021). Bei dieser Form der Neck-Dissection besteht eine erhöhte Morbidität. Vor allem das Risiko auf Blutungen, Ödembildung, Horner-Syndrom und Schädigung des Nervus Accessorius ist im Vergleich zu anderen Formen der Neck Dissection erhöht. Diese Methode wurde bis in die 1990er Jahre obligatorisch angewandt (Wistermayer and Anderson, 2021). Da diese Form der Neck Dissection zu einer erhöhten Morbidität und damit einer verringerten Lebensqualität führt, wird sie heute nur noch in weit fortgeschrittenen Tumorstadien angewandt (Gupta, 2021, Popescu et al., 2012).

## **8.2 Modifiziert-Radikale Neck Dissection**

Aufgrund der Morbidität und Funktionseinschränkung, welche mit der radikalen Neck Dissection verbunden sind, wurde erstmalig im Jahr 1963 eine modifizierte Form der radikalen Neck Dissection durch den Spanier Suarez beschrieben (Ferlito and Rinaldo, 2004). Vermehrt durchgeführt wurde diese Methode seit den 1990er Jahren. Es gibt 3 verschiedene Typen. Das operative Vorgehen ist weniger radikal, es werden folgende Strukturen erhalten:

Typ I: Ausräumung Level I-V, N. accesorius wird erhalten. Indiziert bei bulky disease mit extrakapsulärem Lymphknotenbefall und Befall des M. sternocleidomastoideus sowie der V. jugularis (Gupta, 2021).

Typ II: Ausräumung Level I-V, N. accessorius und V. jugularis werden erhalten. Indiziert bei bulky disease und Befall des M. Sternocleidomastoideus(Gupta, 2021).

Typ III: Ausräumung Level I-V, N. accessorius, V. jugularis wund M. sternocleidomastoideus werden erhalten. Indiziert bei extrakapsulärem Lymphnotenbefall (Gupta, 2021)

### 8.3 Selektive Neck Dissection

Diese Form der Neck Dissection wurde erstmalig-im Jahr 1885 durch den Chirurgen Sir Henry Trentham Butlin durchgeführt (Shedd, 1997). Es werden nur die Regionen selektiv entfernt, in die der Primärtumor typischerweise drainiert und am wahrscheinlichsten mikroskopisch Lymphknotenmetastasen enthält. Diese Art der Neck Dissection wird bei klinischen N0 Stadium durchgeführt, da ein Risiko auf sog. okkulte Metastasen besteht (Clark et al., 2006). In speziellen Subgruppen kann eine selektive ND auch in N+-Situationen durchgeführt werden, unter anderem wenn ein multimodales Therapiekonzept inklusive adjuvanter Radiotherapie angewendet wird (Givi et al., 2012)

Es gibt folgende Einteilungen

- Lateral: Level II-IV (Oropharynxkarzinome, frühe Stadien)
- Posterolateral: Level II-V (fortgeschrittene Oropharynxkarzinome)
- Anterolateral: Level I-IV
- Anterior: Level VI
- Supraomohyoidal: Level I-III (Mundhöhlenkarzinome)



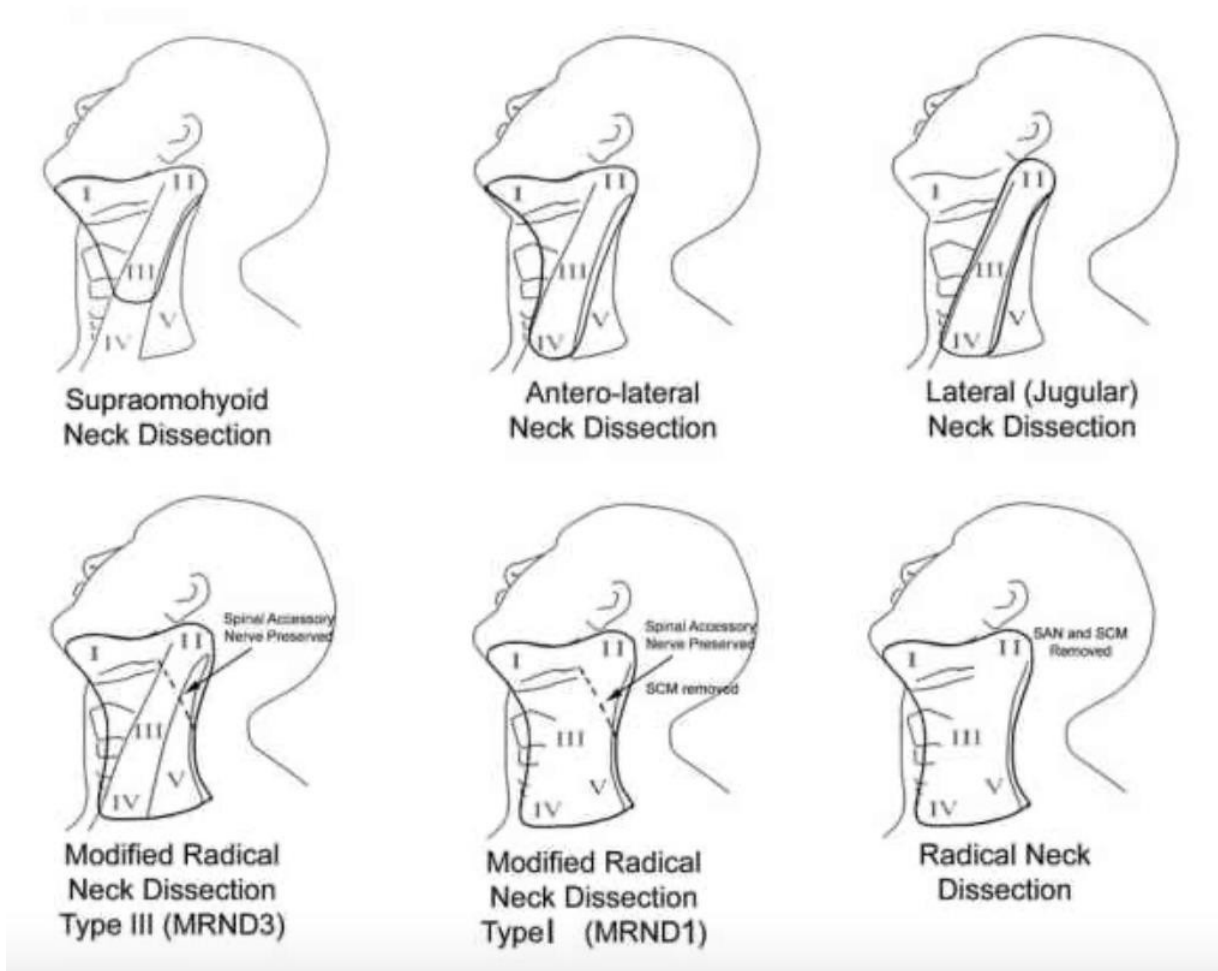


Abbildung 4 Verschiedene Formen der Neck dissection (Peter E. Anderson)

## 9 Statistik

Alle Daten wurden in einen Fragebogen aufgenommen und prospektiv in eine Datenbank übertragen (FileMaker Version 12, FileMaker Inc., Claris International, Santa Clara, Californien, USA). Um statistische Unterschiede in der Verteilung des Medians und auf Unabhängigkeit kategorischer Wahrscheinlichkeitsverteilungen zwischen Patientenuntergruppen und klinischen oder pathologischen Variablen zu testen, wurden der Chi-Quadrat-Test und der Wilcoxon-Test verwendet. Rekursive Portionierungsanalysen wurden mit dem R-Paket rpart (Version 4.1.15) durchgeführt, um den Einfluss klinisch-pathologischer Informationen zu untersuchen, die für den weiteren klinischen Verlauf der Krankheit für die Klassifizierung von Untergruppen wichtig sind, die mit einer schlechten Prognose verbunden sind.

Univariable Kaplan Meier Kurven wurden mit dem R-Paket-Überleben (Version 3.2-7) aufgezeichnet. Bei der Booststrap-Analyse wurden 1000 Booststrap-Wiederholungsstichproben verwendet, um verzerrungsfreie Konfidenzintervalle (CIs) und Standardfehler zu berechnen. Die Bootstrap-Analyse wurde mit dem R-Paket boot (Version 1.3-2.8) durchgeführt. Alle Tests waren zweiseitig und p-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Statistische Auswertungen wurden mit RStudio® (Version 1.3.1093), einer integrierten Entwicklungsumgebung für R (Version 4.0.3) durchgeführt (TEAMRC, 2020).

## 10 Ergebnisse

### 10.1 Patientenkollektiv

Von den 295 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten waren 83 (28,1%) weiblich und 212 (71,9 %) männlich.

Das Alter betrug im median 61 Jahre (IQR 54-67). Der Karnofsky Performance Index (KPS) war bei 24 (8,1%) Patienten  $\leq$ 60%, bei 82 Patienten (27,8 %) 70%, bei 74 Patienten (25,1%) 80%, bei 81 Patienten (27,5 %) 90% und bei 34 Patienten (11,5 %) 100%.

Einhundertsechzehn (39,3 %) Patienten hatten nach TNM-7 ein pathologisches T1/2 Stadium während 160 (54,2%) Patienten ein pathologisches T3/4 Stadium aufwiesen. Ein pathologisches N0/1 Stadium lag bei 123 (41,7%) Patienten vor. Bei den übrigen 172 (58,3%) Patienten lag ein pathologisches N2/3 Stadium vor. Das pathologische Grading war in 155 Fällen (52,5 %) ein G 1/2, bei 140 (47,5%) ein G 3. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten betrug im median 14. Die hiervon im median positiven Lymphknoten betragen 2. Ein ECE+ lag bei 93 Fällen (31,5 %) des Patientenkollektivs vor. Bei 202 Patienten (68,5 %) wurde keine ECE festgestellt. Bei 230 Patienten (78%) wurde ein R0-Resektionsstatus erreicht. Eine HPV-Positivität wurde bei 17 Patienten (5,8%) festgestellt, bei 48 Patienten (16,3%) lag ein negativer HPV-Status vor. In 230 Fällen (78%) wurde kein HPV-Status erhoben.

Bei 65 (22%) Patienten wiesen einen R1-Resektionsstatus auf. Bei 119 Patienten (40,3 %) lag ein Oropharynxkarzinom vor. 88 Patienten (29,8 %) hatten ein Mundhöhlenkarzinom. 49 Patienten (16,6%) wiesen einen Tumor im Bereich des Larynx/Hypopharynx auf, 14 Patienten ein zervikales CUP-Syndrom (4,7 %). Bei 13 Patienten (4,4 %) war der Tumor im Bereich der Nasennebenhöhlen bzw. -hauhöhlen lokalisiert. Die verbliebenen 12 Patienten (4,1%) wurden unter der Kategorie „andere“ zusammengefasst.

Eine Linac-basierte Strahlentherapie IMRT wurde bei 149 Patienten (50,5 %) durchgeführt während 146 Patienten (49,5 %) mit der Tomotherapie behandelt wurden. Eine Strahlentherapie der ipsilateralen Lymphabflusswege wurde bei 16,6% (n=49) Patienten durchgeführt, 83,4 % (n=246) erhielten eine beidseitige

Bestrahlung. In 150 Fällen (50,8%) wurde eine simultane Chemotherapie appliziert. Das Intervall zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie betrug im median 44 Tage (IQR 35-54). Die gesamte Therapiedauer betrug im median (IQR) 90 Tage. Das mediane Follow-up betrug 45,6 Monate.

## 10.2 Kaplan-Meier-Analysen

Abbildung 5 zeigt die lokale Kontrolle in Prozent aufgetragen gegen die vergangenen Monate. Hier zeigen sich die meisten Ereignisse innerhalb der ersten 48 Monate. Nach 36 Monaten haben 25 Ereignisse stattgefunden, nach 60 Monaten 30 Ereignisse und nach 96 Monaten 32. Die lokale Kontrollwahrscheinlichkeit nach 5 Jahren beträgt 86%.

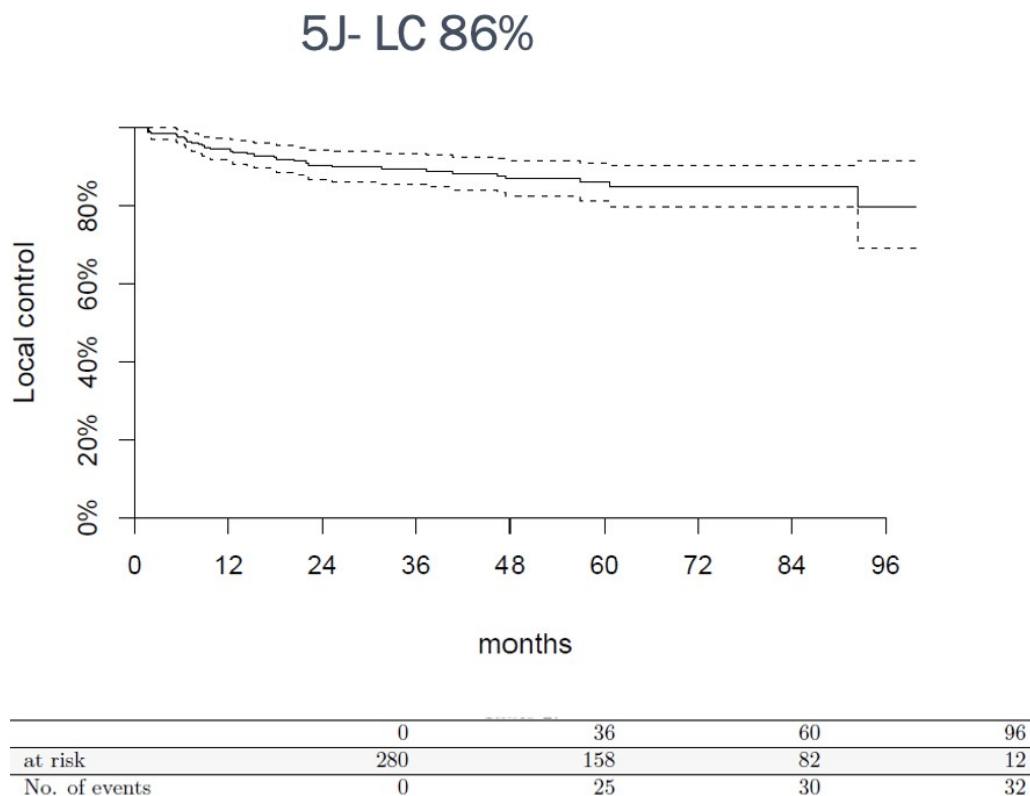


Abbildung 5 Kaplan-Maier-Kurve zur Darstellung der 5 Jahres Lokalen Kontrolle (%)

Abbildung 6 zeigt das fernmetastasenfreie Überleben in Prozent aufgetragen gegen die vergangenen Monate. Hier zeigen sich ebenfalls die meisten Ereignisse innerhalb der ersten 48 Monate. Nach 36 Monaten wurden 15 Ereignisse erfasst, nach 60 Monaten 23 und keine weiteren nach 96. Das fernmetastasenfreie Überleben nach 5 Jahren (DFFS) 88% nach 5 Jahren.

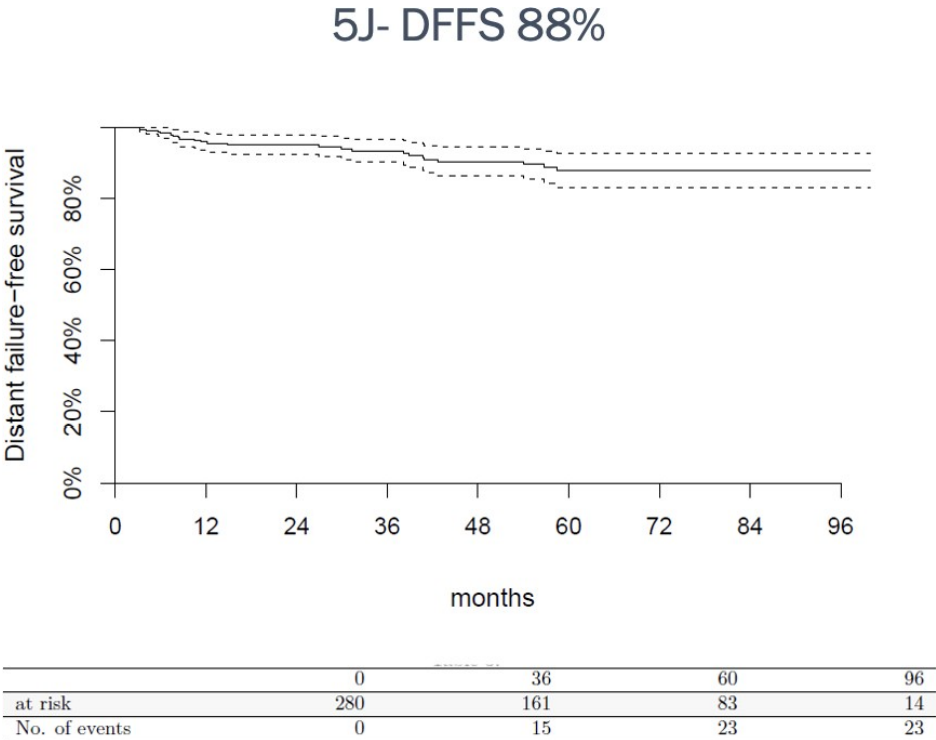
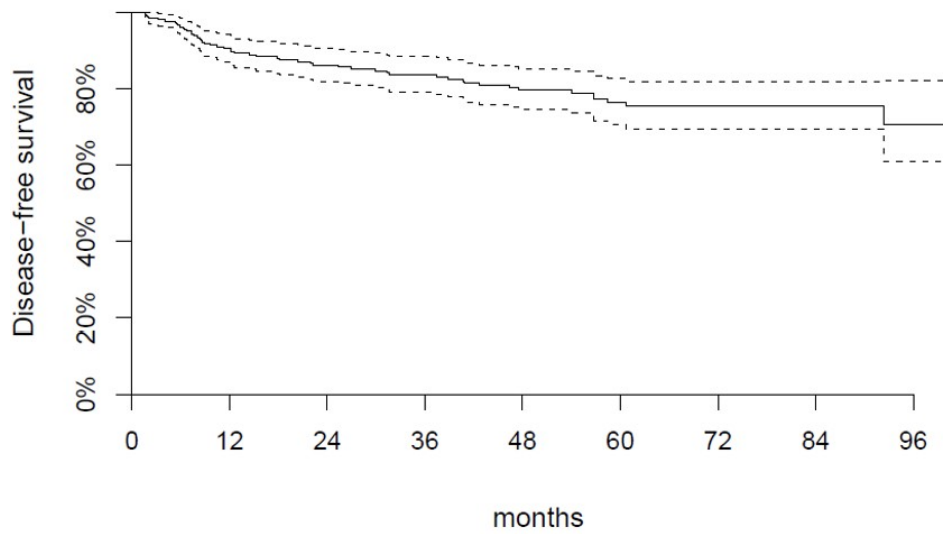


Abbildung 6 Kaplan-Maier-Kurve zur Darstellung des 5 Jahres fernmetastasenfreien Überlebens (%)

Abbildung 7 zeigt das krankheitsfreie Überleben. Nach 36 Monaten wurden 39 Ereignisse verzeichnet. Nach 60 Monaten 50 und nach 96 Monaten 52 Ereignisse. Das 5-Jahres- krankheitsfreie Überleben (DFS) beträgt 77%.

## 5J- DFS 77%

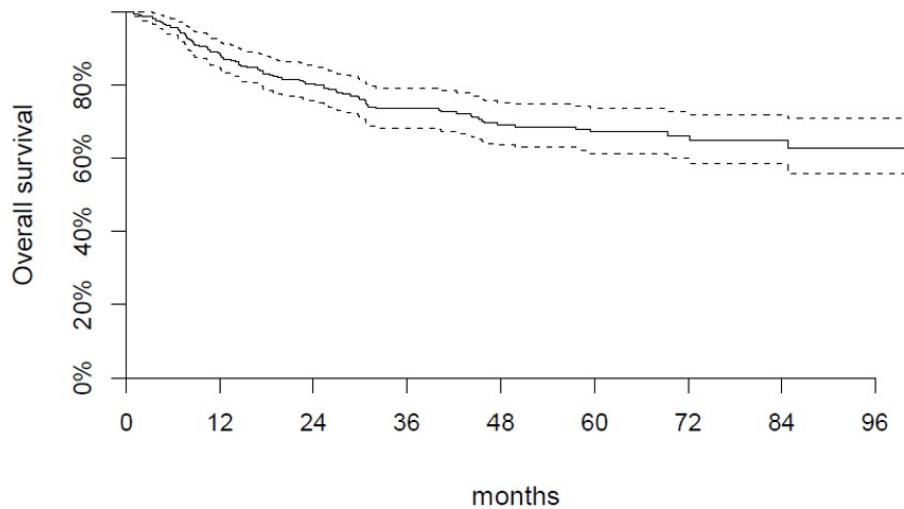


	0	36	60	96
at risk	280	156	80	12
No. of events	0	39	50	52

Abbildung 7 Kaplan-Maier-Überlebenskurve zur Darstellung des 5 Jahres DFS (%).

Abbildung 8 zeigt die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Nach 36 Monaten wurden 67 Ereignisse erfasst, nach 60 Monaten 79 und nach 90 Monaten 82. Die 5-Jahres-Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 67%.

## 5J- OS 67%



	0	36	60	96
at risk	280	163	85	14
No. of events	0	67	79	82

Abbildung 8 Kaplan-Maier-Überlebenskurve zur Darstellung des 5 Jahres OS (%).

### 10.3 Multivariate Analyse

Tabelle 5 und 6 zeigen die multivariate Cox-Analyse inklusive der Bootstrapanalyse für das krankheitsfreie Überleben (Tabelle 5) sowie das Gesamtüberleben (Tabelle 6). Es werden jeweils die entfernten Lymphknoten, die positiven Lymphknoten, das Alter, der BMI, die Tumorlokalisierung Larynx/ Hypopharynx, die Lokalisation Mundhöhle und die Lokalisation sinunasale Karzinome/ CUP/ andere betrachtet. Die Tumorlokalisierungen werden hier im Vergleich zum Oropharynx dargestellt. Des Weiteren werden das Tumorstadium T3/4 versus Tx/T1/T2, der Nodalstatus N 2/3 versus N0/1, der positive Absetzungsrand, ein positiver Kapseldurchbruch (ECE +) und die simultane Chemotherapie gezeigt.

Die Anzahl der positiven Lymphknoten, Tumorlokalisierung (sinunasale Karzinome/CUP/andere versus Oropharynxkarzinome und Tumorstadium T3/4 vs.

Tx/T1/T2 (Tabelle 6) sind signifikante prognostische Faktoren für das krankheitsfreie Überleben ( $p \leq 0,05$ ).

Für das Gesamtüberleben sind die Anzahl der positiven Lymphknoten, Tumorstadium (T3/4 vs. Tx/T1/T2, Alter, Tumorlokalisierung (Larynx/Hypopharynx versus Oropharynx) und extrakapsuläre Ausbreitung (ECE) signifikant ( $p \leq 0,05$ ; Tabelle 6).

Tabelle 5 Cox Analyse und Bootstrapanalyse für das krankheitsfreie Überleben

	Cox PH Model			Boot strap		
	HR	95% CI	p-value	95% CI	bias	std. error
Nodes removed	1	0.97-1.03	0.94	0.95-1.03	-0.00195	0.021
Nodes positive	1.04	1.01-1.08	0.007	0.98-1.09	0.00285	0.026
Age	1.02	0.99-1.05	0.21	0.98-1.05	0.00162	0.018
BMI	0.98	0.92-1.05	0.56	0.9-1.09	-0.00664	0.05
Tumor site Larynx/Hypopharynx	1.23	0.51-2.94	0.65	0.44-2.91	-0.00223	0.479
Tumor site Oral cavity	1.24	0.59-2.61	0.58	0.55-2.87	-0.00317	0.418
Tumor site OPC_NS/CUP/Other	2.4	1.07-5.4	0.03	0.91-5.81	0.02057	0.469
T-stage T3/4 vs. Tx/T1/T2	5.34	2.47-11.53	<0.001	2.21-14.83	0.0703	0.497
N status 2/3 vs 0/1	1.39	0.73-2.65	0.31	0.67-2.91	0.0162	0.374
Positive margin	2.39	1.25-4.55	0.008	1.16-4.84	-0.00781	0.375
ECE	0.78	0.38-1.6	0.5	0.29-1.61	-0.00592	0.44
Chemotherapy	1.27	0.66-2.43	0.47	0.57-2.76	-0.0013	0.386

Note:

Cox PH C-index:

0.725

boot strap corrected C-index:

0.668

BMI body mass index, OPC oropharyngeal cancer, CUP cancer of unknown primary, ECE extracapsular extension



Tabelle 6 Cox-Analyse und Bootstrapanalyse für das Gesamtüberleben

	Cox PH Model			Boot strap		
	HR	95% CI	p-value	95% CI	bias	std. error
Nodes removed	1	0.98-1.02	0.96	0.97-1.03	-0.00084	0.013
Nodes positive	1.03	1.01-1.06	0.02	1-1.06	0.00025	0.016
Age	1.02	1-1.05	0.06	1-1.05	0.00185	0.014
BMI	0.95	0.9-1	0.06	0.88-1.02	-0.00512	0.037
Tumor site Layrynx/Hypopharynx	3.09	1.59-6	<0.001	1.37-6.23	0.06003	0.386
Tumor site Oral cavity	2.42	1.34-4.37	0.003	1.19-4.54	0.05027	0.339
Tumor site OPC_NS/CUP/Other	2	0.95-4.24	0.07	0.75-4.88	0.0437	0.47
T-stage T3/4 vs. Tx/T1/T2	2.08	1.23-3.53	0.006	1.1-3.9	0.0251	0.317
N status 2/3 vs 0/1	1.2	0.71-2.05	0.49	0.59-2.19	0.00743	0.332
Positive margin	1.53	0.89-2.65	0.13	0.79-2.74	0.00538	0.322
ECE	1.69	1-2.84	0.05	0.85-3.18	0.04376	0.33
Chemotherapy	1.37	0.82-2.28	0.23	0.73-2.32	0.02916	0.29

Note:

C-index Cox PH:

0.724

boot strap corrected C-index:

0.682

BMI body mass index, OPC oropharyngeal cancer, CUP cancer of unknown primary, ECE extracapsular extension

Die CART-Analyse (Abbildung 9) zeigte T3/4 als den wichtigsten negativen prädiktiven Faktor für das DFS. Hierauf folgt das Alter (>61) und der BMI (<17,4). Die Tumorlokalisation und (OPC vs. Other) und die Anzahl entfernter LK (<17) erscheinen im Baum der CART weniger relevant für den Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens (DFS). Wenig relevant- also tief im Baum- waren Faktoren wie ECE, N-Klassifikation und R-Status.

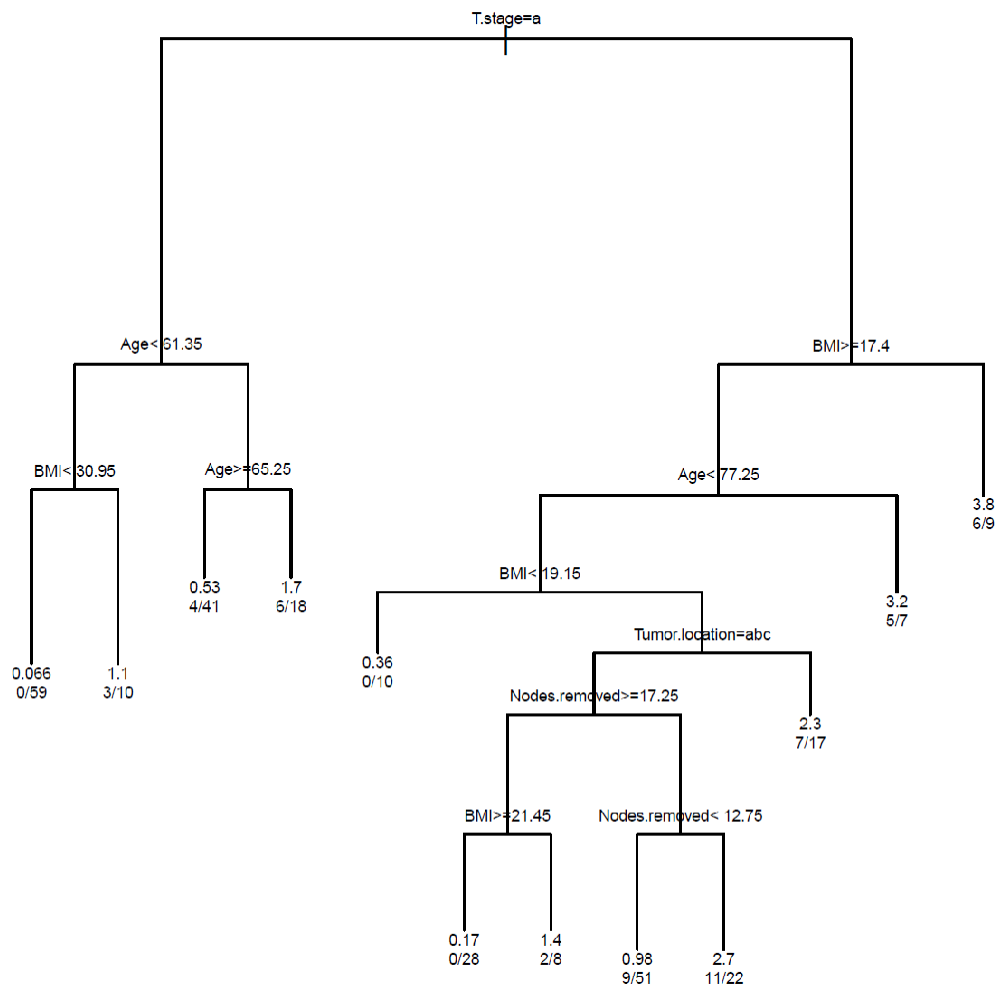


Abbildung 9 CART-Analyse für das krankheitsfreie Überleben

*BMI body mass index*

Die lineare Regressionsanalyse zeigt eine positive Korrelation ( $p < 0,001$ ) mit einem Koeffizienten von 0,2 zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und der Anzahl der positiven Lymphknoten. Die lineare Regressionsanalyse (Abbildung 10) hat gezeigt, dass eine höhere Anzahl entfernter LK mit der Anzahl positiver LK korreliert. Die Entfernung von 1, 10, 29 und 40 Lymphknoten führt zu einem medianen Zuwachs an positiven Lymphknoten von 0, 2, 2, 4 bzw. 8 Lymphknoten ( $y=0,2x+n$ ).

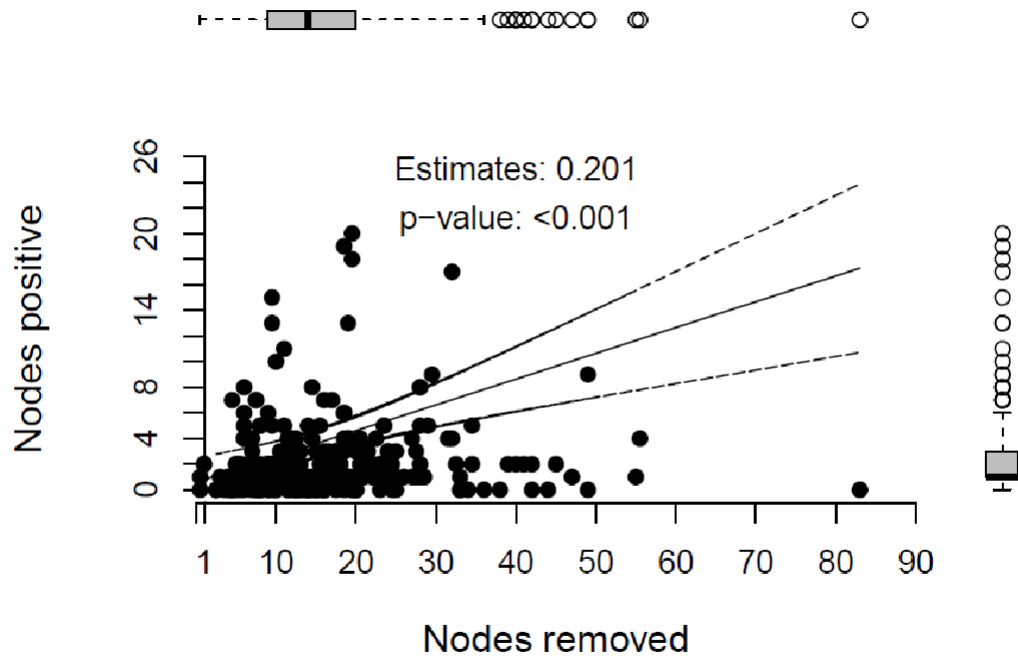


Abbildung 10 Lineare Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen Anzahl der entfernten Lymphknoten (seitenspezifisch) und der Anzahl der positiven Lymphknoten

## 11 Diskussion

Die Neck Dissection ist wichtiger Bestandteil der chirurgischen Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Sie spielt nicht nur eine diagnostische, sondern auch eine therapeutische Rolle (National Comprehensive Cancer Network, 2022, April 26, Forastiere et al., 2013) Die risikoadaptierte adjuvante Radio(chemo)therapie ist ein integraler Bestandteil bei der Behandlung lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore. Zu den in der Literatur etablierten Risikofaktoren, die bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie zählen Perineuralscheideninfiltration (Pn1), Lymphgefäßinvasion (LV1), die T- und N-Klassifikation, Resektionsstatus (R1/2) und extrakapsuläre Tumormanifestation (ECE+) (Bernier et al., 2005, Tribius et al., 2016, Cox et al., 1995)

Während der letzten Jahre wird in der Literatur zunehmend über die prognostische Relevanz der Anzahl der entfernten Lymphknoten während der Neck Dissection berichtet (Coskun et al., 2015, Shrimel et al., 2009, Spoerl et al., 2021). Auch für andere Tumorentitäten wie Kolorektal-, Mamma-, Bronchial- und Magenkarzinome wurde ein verbessertes OS bei umfassender Lymphadenektomie gezeigt. Beim Kolorektalkarzinom führte dies sogar zu einer Standardisierung der Anzahl von 12 Lymphknoten, die entfernt werden sollten, um eine hohe Behandlungsqualität gemäß der aktuellen NCCN-Leitlinie zu gewährleisten (National Comprehensive Cancer Network, 2022b). Bei KHT ist das Ausmaß der ND, das heißt die Anzahl der entfernten Lymphknoten (LNY), noch umstritten. Das Risiko eines Lymphödems steigt mit zunehmender LNY signifikant (Tribius et al., 2020). Bei einigen soliden Tumoren gibt es einen Trend zu weniger invasiven Techniken oder weniger radikalen Lymphknotendissektionen (Qiu et al., 2018, Leiter et al., 2019, Van der Zee et al., 2008). Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLN) gewinnt zunehmend an Bedeutung, da sie den Patienten potenzielle Nebenwirkungen einer radikalen Lymphknotenchirurgie, wie z.B. Lymphödeme, peripher Nervenschäden, Dysästhesie und Parästhesie ersparen. Bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ist die SLN im frühen Stadium bereits zum Standardverfahren geworden (Crocetta et al., 2020, Garrel et al., 2020, Schilling et al., 2015). Auch bei Patientinnen mit Mamma- und Vulvakarzinomen hat die SLN die axilläre oder inguinale Lymphadenektomie weitgehend ersetzt. Bei entsprechender Indikation

wird die Axilla bei der adjuvanten Strahlentherapie beim Mammakarzinom adressiert (National Comprehensive Cancer Network, 2022a, Kiricuta, 2000).

Die vorliegende Studie hat die Relevanz des LNY in einer homogenen Patientenkohorte mit lokal fortgeschrittenen KHT untersucht, die nach hohen Qualitätsstandards behandelt wurde, wie sie in der von Cramer et al. 2017 veröffentlichten multidisziplinären Qualitätsmatrix beschrieben wurden (Cramer et al., 2017): Negative Resektionsränder, adjuvante RT, adjuvante RCT (wenn indiziert), Beginn der adjuvanten RT  $\leq$  6 Wochen.

Bei den 295 Patienten zeigte sich histologisch bei 65 Resektaten (22%) ein positiver Resektionsrand, was mit den in der Literatur veröffentlichten Zahlen vergleichbar ist (Cramer et al., 2017, Cooper et al., 2012). In der vorliegenden Studienkohorte gab es 93 Patienten (31,5%) mit ECE. Alle Patienten wurden sowohl prä- als auch postoperativ im interdisziplinären Tumorboard besprochen. Hier wurde eine risikoadaptierte adjuvante Behandlung empfohlen. Bei Patienten mit R1-Resektion und ECE wurde eine simultane, platinbasierte RCT empfohlen, sofern keine Kontraindikation (Komorbidität, Alter) vorlag. Die Langzeitdaten der RTOG 9501/Intergroup-Studie sowie die Metaanalyse haben gezeigt, dass der potenzielle Nutzen im Alter von 65 Jahren abnimmt und im Alter von 70 Jahren praktisch nicht mehr nachweisbar ist (Cooper et al., 2012, Pignon et al., 2007). Es zeigte sich, dass der initiale Überlebensvorteil, der in der ersten Publikation 2004 beschrieben wurde, nach 10 Jahren nicht mehr evident war. Es zeigte sich aber weiterhin ein Vorteil für die lokoregionäre Kontrolle: Für Patienten mit R1-Resektion und ECE ergab sich eine bessere 10-Jahres lokale Kontrolle nach RCT (66,9% versus 79,0%)(Cooper et al., 2004, Cooper et al., 2012). Bei einem medianen Follow-up von 45,9 Monaten lag die 2-Jahres lokale Kontrolle bei 61% gegenüber 84% bei Patienten, die eine RT bzw. RCT erhalten haben. In der vorliegenden Kohorte, die eine standardisierte, risikoadaptierte R(C)T erhielt, lag die 5-Jahres lokale Kontrolle bei 86%. Das 5-Jahres DFS lag bei 77%, was im Vergleich zu den publizierten 5-Jahres DFS rate von unter 50% besser ist (Bernier et al., 2005).

Im Gegensatz zu einer Reihe von veröffentlichten Studien konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und dem DFS oder OS festgestellt werden (Pou et al., 2017, Ebrahimi et al., 2014, Patel et al., 2013, Divi et al., 2016a). Ebrahimi et al. führten eine

retrospektive Analyse von Patienten mit klinisch nodal negativen Mundhöhlenkarzinomen durch, die im Zeitraum von 1987-2009 operiert wurden (Ebrahimi et al., 2011). Sie zeigten, dass eine elektive ND mit einem LNY von mindestens 18 Lymphknoten das OS und das DFS verbessert. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass Patienten mit einer pN0-Klassifikation ein besseres OS (83% versus 53%) und DFS (71% versus 41%) hatten, wenn mehr als 18 Lymphknoten entfernt wurden. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass mit zunehmender Anzahl entfernter Lymphknoten okkulte Metastasen entfernt werden. In Übereinstimmung mit unseren Daten wurde gezeigt, dass eine höhere T- und N-Klassifikation sowie ein höheres Alter für ein schlechteres OS und DFS prognostisch relevant waren. Im Gegensatz zu unserer Studie, in der alle Patienten eine adjuvante R(C)T erhielten, war die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie selbst ein negativ prädiktiver Faktor. Bei dieser Arbeit bleibt unklar, auf welcher Grundlage die Patienten eine simultane RCT erhielten. Eine weitere Veröffentlichung dieser Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2014 (Ebrahimi et al., 2014) zeigte erneut, dass ein LNY von mindestens 18 Lymphknoten prognostisch für das OS und das DFS ist. In dieser Studie schlossen die Autoren 9 Zentren ein, um ihre 2011 veröffentlichte monozentrische Studie zu validieren (Ebrahimi et al., 2011). Die Arbeitsgruppe bestätigte ihre Ergebnisse. Allerdings erhielten im Gegensatz zur vorliegenden Studie nur 49% der Patienten eine adjuvante Therapie. Da 1567 Patienten aus 9 Zentren, die zwischen 1970 und 2011 behandelt wurden, eingeschlossen wurden, ist es unwahrscheinlich, dass es einen allgemein gültigen Behandlungsstandard gab. Daher ist die behandelte Population wahrscheinlich heterogen. Die vorliegende Studie schloss Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs mit lokal fortgeschrittener Erkrankung ein, die von einem institutionellen interdisziplinären Team nach streng definierten Qualitätsalgorithmen standardisiert behandelt wurden (Tribius et al., 2016).

Divi et al. fassten Daten aus zwei prospektiven Studien (RTOG 9501 und RTOG 0234) zusammen, die adjuvante Behandlungsschemata untersuchten, wobei 98,7% dieser Patienten eine pN+ Situation aufwiesen (Cooper et al., 2004, Harari et al., 2014, Divi et al., 2016b). In dieser Studie hatten höheres Alter, Tumorlokalisation (außer OPC), hohe T-Klassifikation, ECE, Anzahl der positiven Lymphknoten und schlechter Performancestatus einen negativen Einfluss auf das OS. Ebenso konnte

gezeigt werden, dass ein LNY von mindestens 18 Lymphknoten zu einem verbesserten OS und DFS führte. Die Patienten der RTOG 9501-Studie wurden zwischen 1995 und 2000 behandelt. Die Mehrheit der Patienten erhielt zu dieser Zeit eine 3D-konformale Strahlentherapie. Bei den Patienten der RTOG 0234-Studie, die zwischen 2004 und 2006 rekrutiert wurden, ist unklar, welche Bestrahlungstechnik (3D-konformal versus IMRT) angewandt wurde. In dieser Studie erhielten Patienten, die positive Resektionsränder, und/oder ECE und/oder mehr als 2 positive Lymphknoten aufwiesen, simultan Cetuximab in Kombination mit Docetaxel oder eine platinbasierte RCT. In der vorliegenden Kohorte erhielten alle Patienten in Abhängigkeit von vorhandenen Risikofaktoren eine platinbasierte simultane RCT oder eine alleinige RT (Cooper et al., 2012). Eine weitere Studie, die Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen und Speicheldrüsentumoren der Glandula Parotis sowie Plattenepithelkarzinomen der Haut mit cN0-Status einschloss, wurde von Pou et al. 2017 veröffentlicht (Pou et al., 2017). Hier konnte ebenfalls gezeigt werden, dass bei Patienten mit mehr als 18 entfernten Lymphknoten eine höhere Wahrscheinlichkeit bestand, okkulte Metastasen zu entdecken und damit ein Downstaging zu verhindern. Das OS und das DFS wurden nicht ausgewertet. Die Art der adjuvanten Therapie und deren Ergebnisse wurden nicht analysiert. In der vorliegenden Patientenkohorte waren bei 158 (53%) Patienten eine adjuvante RCT gemäß Behandlungsstandards indiziert. Bei 150 (51%) Patienten wurde diese auch durchgeführt. Es wurden moderne Bestrahlungstechniken (IMRT, Linac-basiert oder helikale Tomotherapie) eingesetzt. In der vorliegenden Studie betrug die mediane Zeit bis zur adjuvanten Behandlung 44 Tage, was den empfohlenen 6 Wochen entspricht.

Der Zeitpunkt des Beginns der adjuvanten Therapie beeinflusst die Gesamtbehandlungszeit (overall treatment time, OTT), die für die Heilungswahrscheinlichkeit einer kurativen Behandlung lokal fortgeschrittener KHT entscheidend ist (Le Tourneau et al., 2008). In der vorliegenden Studienpopulation betrug die OTT 90 Tage (81-101), was den internationalen Guidelines entspricht (Guttmann et al., 2018, Rosenthal et al., 2002). Tribius et al. zeigten, dass eine OTT von  $\leq 87$  Tagen für das OS und DFS von Vorteil ist (Tribius et al., 2016).

Peters et al. berichten, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen KHT, die im Rahmen der TROG 02.02-Studie behandelt wurden, in Zentren mit hohem

Behandlungsvolumen häufiger konform zum Therapieprotokoll behandelt werden (Peters et al., 2010). Ähnliche Ergebnisse konnten für Patienten gezeigt werden, die zwischen 1997 und 2002 für 21 RTOG-Studien rekrutiert wurden. Patienten, die in Zentren mit hohen Patientenzahlen behandelt wurden, hatten nach 5 Jahren ein signifikant besseres OS, als Patienten in Zentren mit wenigen Studienpatienten (69% versus 51%), mit 6% bzw. 18% Abweichungen vom Behandlungsprotokoll (Wuthrick et al., 2015). Das OS von 69% der in dem Zentrum mit vielen Studienpatienten (high volume center) behandelten Patienten stimmt mit dem 5 Jahres-OS von 67,2% in der vorliegenden Studie überein.

Die hier vorgestellten Ergebnisse stammen von einem Patientenkollektiv, das von einem interdisziplinären Team eines Universitären Krebszentrums behandelt wurde, das sich auf einen qualitativ hochwertigen Behandlungsstandard für Patienten mit KHT konzentriert. Aus diesen Daten kann postuliert werden, dass LNY für das Behandlungsergebnis weniger relevant zu sein scheint, wenn alle Qualitätsparameter eingehalten werden. Die international etablierten histopathologischen high-risk Faktoren (ECE, R1) scheinen für das Outcome bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen KHT in der postoperativen Situation mit risikoadaptierter adjuvanter R(C)T an Bedeutung zu verlieren.

Der Zusammenhang zwischen LNY und OS ist nicht linear. Bei einem niedrigen LNY wird davon ausgegangen, dass die diagnostische Information unvollständig ist. Es hat sich jedoch gezeigt, dass ein LNY von mehr als 32 LK nicht zu einem besseren Überleben führt (Roberts et al., 2016). Ebrahimi et al. berichteten, dass ein LNY von mehr als 32 LK möglicherweise auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium zurückzuführen ist und daher die Anzahl der LK nicht mehr für das Überleben relevant ist (Ebrahimi et al., 2014).

Einige Einschränkungen unserer Studie sind erwähnenswert. Es handelt sich um die Analyse eines prospektiven Patientenregisters und nicht um eine randomisierte klinische Studie. Sie unterliegt daher den Einschränkungen solcher Analysen: Eine randomisierte Studie zur Untersuchung des vorliegenden Themas ist aus ethischen Gründen nicht durchführbar. In Ermangelung von Daten aus prospektiven Studien liefern Studien wie die unsere, wertvolle Antworten auf Forschungsfragen, die sonst schwer zu beantworten sind. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit des Selektionsbias, da die Einhaltung der Qualitätskriterien durch Ausgangsmerkmale



beeinflusst worden sein könnte. Die Patienten könnten dazu prädisponieren, sich strenger an die Leitlinien für die adjuvante Behandlung zu halten. Zudem ist eine größere Verzögerung des Therapiebeginns durch z.B. eine weiter fortgeschrittene Erkrankung, die eine umfangreichere Vorbereitung durch verschiedene Behandlungen und Diagnostik benötigt, denkbar. Die Studienpopulation war jedoch relativ groß und die Belastbarkeit unserer Ergebnisse wurde durch die durchgeführten Bootstrap-Analysen ergänzt. Weitere Studien scheinen erforderlich um diese Ergebnisse in anderen Populationen zu bestätigen.

## 12 Schlussfolgerung

Die Anzahl der entfernten Lymphknoten scheint für das DFS und das OS in dieser Patientenkohorte nicht relevant zu sein, wenn die adjuvante Therapie entsprechend der von Cramer et al. etablierten Qualitätsmatrix erfolgt. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten einheitlich nach den aktuellen Leitlinien behandelt. Es scheint, dass das LNY bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen KHT nicht mehr für das Ergebnis relevant ist, wenn alle Qualitätskriterien (negative Resektionsränder, adjuvante Behandlung, wenn indiziert (RT/RCT), Beginn der adjuvanten Behandlung  $\leq 6$  Wochen postoperativ) erfüllt sind. In diesem Zusammenhang könnten die traditionellen Hochrisikofaktoren (positiver Resektionsrand und ECE) für das OS an Bedeutung verlieren und Patienten ein vergleichbares Ergebnis wie Patienten ohne diese pathologischen Befunde haben.

## **13 Zusammenfassung**

### **13.1 Englische Zusammenfassung**

The purpose of this study was to evaluate the impact of the number of removed cervical lymph nodes on overall- and disease-free survival. There was no evidence of correlation between lymph node yield and outcome in this patient group. Both endpoints did correlate with the number of positive nodes and T-status. In case of consequent guideline-compliant adjuvant treatment and adherence to known standards of quality, risk factors like resection status and ECE do not affect disease free and OS. Close interdisciplinary cooperation is obligatory for a qualitative high standard in head and neck oncology.

### **13.2 Deutsche Zusammenfassung**

Das Ziel dieser Studie war, den Einfluss der Anzahl entfernter zervikaler Lymphknoten auf das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben zu untersuchen. Dieser Zusammenhang konnte in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen werden. Für beide Endpunkte sind die Anzahl der befallenen Lymphknoten und das T-Stadium bedeutsam. Bei konsequenter leitliniengerechter adjuvanter Therapie und Einhalten aller bekannter Qualitätsstandards, haben Risikofaktoren wie Resektionsstatus und ECE keinen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist obligat für einen qualitativ hohen Standard in der Kopf-Hals-Onkologie.

## 14 Abkürzungsverzeichnis

KHT	Kopf-Hals-Tumore
OPC	Oropharynxkarzinome
HPV	Humanes Papillomavirus
HSV	Herpes simplex Virus
EBV	Epstein Barr Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
ECE	Extrakapsuläre Extension
LK	Lymphknoten
OS	Overall survival / Gesamtüberleben
DFS	Disease free survival / Krankheitsfreies Überleben
DSS	Disease specific survival / Krankheitsspezifisches Überleben
LNy	Lymph node yield
R-Status	Resektionsstatus
UICC	Union internationale contre le cancer
SCC	Squamous cell carcinoma / Plattenepithelkarzinom
QoL	Quality of life
BMI	Body mass Index
NNH	Nasennebenhöhlen
CUP	Cancer of unknown primary
RT	Radiotherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
RCT	Radiochemotherapie
DMFS	Distant metastases free survival / fernmetastasenfreies Überleben
ND	Neck Dissection
IQR	Interquartilsabstand
OTT	Overall Treatment Time
SLN	Sentinel-Lymphonodektomie
CI	Konfidenzintervall

SCC Plattenepithelkarzinom

## Literaturverzeichnis

- ADELSTEIN, D. J., LI, Y., ADAMS, G. L., WAGNER, H., JR., KISH, J. A., ENSLEY, J. F., SCHULLER, D. E. & FORASTIERE, A. A. 2003. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 21, 92-8.
- ANG, K. K., HARRIS, J., WHEELER, R., WEBER, R., ROSENTHAL, D. I., NGUYEN-TÂN, P. F., WESTRA, W. H., CHUNG, C. H., JORDAN, R. C., LU, C., KIM, H., AXELROD, R., SILVERMAN, C. C., REDMOND, K. P. & GILLISON, M. L. 2010. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 363, 24-35.
- ARGIRIS, A., KARAMOUZIS, M. V., RABEN, D. & FERRIS, R. L. 2008. Head and neck cancer. *Lancet*, 371, 1695-709.
- BARNES, L., EVESON, J., PA, R. & SIDRANSKY, D. 2005. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. *Tumours of the oral cavity and oropharynx*, 168-175.
- BEACHLER, D. C., ABRAHAM, A. G., SILVERBERG, M. J., JING, Y., FAKHRY, C., GILL, M. J., DUBROW, R., KITAHATA, M. M., KLEIN, M. B., BURCHELL, A. N., KORTHUIS, P. T., MOORE, R. D. & D'SOUZA, G. 2014. Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral Oncology*, 50, 1169-1176.
- BERNIER, J., COOPER, J. S., PAJAK, T. F., VAN GLABBEKE, M., BOURHIS, J., FORASTIERE, A., OZSAHIN, E. M., JACOBS, J. R., JASSEM, J., ANG, K. K. & LEFÈBVRE, J. L. 2005. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*, 27, 843-50.
- BERNIER, J., DOMENGE, C., OZSAHIN, M., MATUSZEWSKA, K., LEFÈBVRE, J.-L., GREINER, R. H., GIRALT, J., MAINGON, P., ROLLAND, F., BOLLA, M., COGNETTI, F., BOURHIS, J., KIRKPATRICK, A. & VAN GLABBEKE, M. 2004. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, 350, 1945-1952.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68, 394-424.
- CANCER.ORG. 2020. *Head and Neck Cancers* [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/head-neck-cancer.html> [Accessed].

- CHIN, D., BOYLE, G. M., WILLIAMS, R. M., FERGUSON, K., PANDEYA, N., PEDLEY, J., CAMPBELL, C. M., THEILE, D. R., PARSONS, P. G. & COMAN, W. B. 2005. Novel markers for poor prognosis in head and neck cancer. *International Journal of Cancer*, 113, 789-797.
- CLARK, J. R., NARANJO, N., FRANKLIN, J. H., DE ALMEIDA, J. & GULLANE, P. J. 2006. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 135, 748-53.
- COOPER, J. S., PAJAK, T. F., FORASTIERE, A. A., JACOBS, J., CAMPBELL, B. H., SAXMAN, S. B., KISH, J. A., KIM, H. E., CMELAK, A. J., ROTMAN, M., MACHTAY, M., ENSLEY, J. F., CHAO, K. S., SCHULTZ, C. J., LEE, N. & FU, K. K. 2004. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 350, 1937-44.
- COOPER, J. S., ZHANG, Q., PAJAK, T. F., FORASTIERE, A. A., JACOBS, J., SAXMAN, S. B., KISH, J. A., KIM, H. E., CMELAK, A. J., ROTMAN, M., LUSTIG, R., ENSLEY, J. F., THORSTAD, W., SCHULTZ, C. J., YOM, S. S. & ANG, K. K. 2012. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84, 1198-205.
- COSKUN, H. H., MEDINA, J. E., ROBBINS, K. T., SILVER, C. E., STROJAN, P., TEYMOORTASH, A., PELLITTERI, P. K., RODRIGO, J. P., STOECKLI, S. J., SHAHA, A. R., SUÁREZ, C., HARTL, D. M., DE BREE, R., TAKES, R. P., HAMOIR, M., PITMAN, K. T., RINALDO, A. & FERLITO, A. 2015. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 37, 915-26.
- COX, J. D., STETZ, J. & PAJAK, T. F. 1995. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31, 1341-6.
- CRAMER, J. D., SPEEDY, S. E., FERRIS, R. L., RADEMAKER, A. W., PATEL, U. A. & SAMANT, S. 2017. National evaluation of multidisciplinary quality metrics for head and neck cancer. *Cancer*, 123, 4372-4381.
- CRAMER, J. D., SRIDHARAN, S., FERRIS, R. L., DUVVURI, U. & SAMANT, S. 2019. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Neck Dissection for Stage I to II Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope*, 129, 162-169.
- CRILE, G. 1906. EXCISION OF CANCER OF THE HEAD AND NECK.WITH SPECIAL REFERENCE TO THE PLAN OF DISSECTION BASED ON ONE HUNDRED AND THIRTY-TWO OPERATIONS. *Journal of the American Medical Association*, XLVII, 1780-1786.

- CROCETTA, F. M., BOTTI, C., PERNICE, C., MURRI, D., CASTELLUCCI, A., MENICHETTI, M., COSTANTINI, M., VENTURELLI, F., BASSI, M. C. & GHIDINI, A. 2020. Sentinel node biopsy versus elective neck dissection in early-stage oral cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277, 3247-3260.
- DIVI, V., CHEN, M. M., NUSSENBAUM, B., RHOADS, K. F., SIRJANI, D. B., HOLSINGER, F. C., SHAH, J. L. & HARA, W. 2016a. Lymph Node Count From Neck Dissection Predicts Mortality in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*, 34, 3892-3897.
- DIVI, V., HARRIS, J., HARARI, P. M., COOPER, J. S., MCHUGH, J., BELL, D., STURGIS, E. M., CMELAK, A. J., SUNTHARALINGAM, M., RABEN, D., KIM, H., SPENCER, S. A., LARAMORE, G. E., TROTTI, A., FOOTE, R. L., SCHULTZ, C., THORSTAD, W. L., ZHANG, Q. E., LE, Q. T. & HOLSINGER, F. C. 2016b. Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234). *Cancer*, 122, 3464-3471.
- DU, E., MAZUL, A. L., FARQUHAR, D., BRENNAN, P., ANANTHARAMAN, D., ABEDI-ARDEKANI, B., WEISSLER, M. C., HAYES, D. N., OLSHAN, A. F. & ZEVALLOS, J. P. 2019. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *Laryngoscope*, 129, 2506-2513.
- EBRAHIMI, A., CLARK, J. R., AMIT, M., YEN, T. C., LIAO, C. T., KOWALSKI, L. P., KREPPEL, M., CERNEA, C. R., BACHAR, G., VILLARET, A. B., FLISS, D., FRIDMAN, E., ROBBINS, K. T., SHAH, J. P., PATEL, S. G. & GIL, Z. 2014. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol*, 21, 3049-55.
- EBRAHIMI, A., ZHANG, W. J., GAO, K. & CLARK, J. R. 2011. Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care. *Cancer*, 117, 2917-25.
- FERLITO, A. & RINALDO, A. 2004. Osvaldo Suárez: often-forgotten father of functional neck dissection (in the non-Spanish-speaking literature). *Laryngoscope*, 114, 1177-8.
- FERLITO, A., RINALDO, A., SILVER, C. E., SHAH, J. P., SUÁREZ, C., MEDINA, J. E., KOWALSKI, L. P., JOHNSON, J. T., STROME, M., RODRIGO, J. P., WERNER, J. A., TAKES, R. P., TOWPIK, E., ROBBINS, K. T., LEEMANS, C. R., HERRANZ, J., GAVILÁN, J., SHAHA, A. R. & WEI, W. I. 2006. Neck dissection: then and now. *Auris Nasus Larynx*, 33, 365-74.
- FORASTIERE, A. A., ZHANG, Q., WEBER, R. S., MAOR, M. H., GOEPFERT, H., PAJAK, T. F., MORRISON, W., GLISSON, B., TROTTI, A., RIDGE, J. A., THORSTAD, W., WAGNER, H., ENSLEY, J. F. & COOPER, J. S. 2013. Long-



term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*, 31, 845-52.

GARREL, R., POISSONNET, G., MOYÀ PLANA, A., FAKHRY, N., DOLIVET, G., LALLEMANT, B., SARINI, J., VERGEZ, S., GUELFUCCI, B., CHOussy, O., BASTIT, V., RICHARD, F., COSTES, V., LANDAIS, P., PERRIARD, F., DAURES, J. P., DE VERBIZIER, D., FAVIER, V. & DE BOUTRAY, M. 2020. Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*, 38, 4010-4018.

GIVI, B., LINKOV, G., GANLY, I., PATEL, S. G., WONG, R. J., SINGH, B., BOYLE, J. O., SHAHA, A. R., SHAH, J. P. & KRAUS, D. H. 2012. Selective neck dissection in node-positive squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 147, 707-15.

GLOBOCAN 2020. Estimated age-standardized incidence rates (world) in 2020, larynx, hypopharynx, oropharynx, both sexes, all ages, europe.

GUPTA, S. G. S. K. N. 2021. *Neck cancer resection and dissection*.

GUTTMANN, D. M., KOBIE, J., GROVER, S., LIN, A., LUKENS, J. N., MITRA, N., RHODES, K. V., FENG, W. & SWISHER-MCCLURE, S. 2018. National disparities in treatment package time for resected locally advanced head and neck cancer and impact on overall survival. *Head Neck*, 40, 1147-1155.

HARARI, P. M., HARRIS, J., KIES, M. S., MYERS, J. N., JORDAN, R. C., GILLISON, M. L., FOOTE, R. L., MACHTAY, M., ROTMAN, M., KHUNTIA, D., STRAUBE, W., ZHANG, Q. & ANG, K. 2014. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol*, 32, 2486-95.

HAYES MARTIN M.D., B. D. V. M. D., HARRY EHRLICH M.D., WILLIAM G. CAHAN M.D. 1951. Neck dissection. *Cancer*.

JABER, J. J., ZENDER, C. A., MEHTA, V., DAVIS, K., FERRIS, R. L., LAVERTU, P., REZAEI, R., FEUSTEL, P. J. & JOHNSON, J. T. 2014. Multi-institutional investigation of the prognostic value of lymph node yield in advanced-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 36, 1446-52.

KIRICUTA, I. C. 2000. Sentinel node concept in breast cancer. *Strahlenther Onkol*, 176, 307-14.

KIYOTA, N., TAHARA, M., FUJII, H., YAMAZAKI, T., MITANI, H., IWAE, S., FUJIMOTO, Y., ONOZAWA, Y., HANAI, N., OGAWA, T., HARA, H., MONDEN, N., SHIMURA, E., MINAMI, S., FUJII, T., TANAKA, K., KODAIRA, T., MIZUSAWA, J., NAKAMURA, K., HAYASHI, R., HEAD & GROUP, N. C. S. G. O. J. C. O. 2020. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy

comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *Journal of Clinical Oncology*, 38, 6502-6502.

LANGENDIJK, J. A., FERLITO, A., TAKES, R. P., RODRIGO, J. P., SUÁREZ, C., STROJAN, P., HAIGENTZ, M. & RINALDO, A. 2010. Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology*, 46, 577-585.

LE TOURNEAU, C., JUNG, G. M., BOREL, C., BRONNER, G., FLESCHE, H. & VELTEN, M. 2008. Prognostic factors of survival in head and neck cancer patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Acta Otolaryngol*, 128, 706-12.

LEITER, U., STADLER, R., MAUCH, C., HOHENBERGER, W., BROCKMEYER, N. H., BERKING, C., SUNDERKÖTTER, C., KAATZ, M., SCHATTON, K., LEHMANN, P., VOGT, T., ULRICH, J., HERBST, R., GEHRING, W., SIMON, J. C., KEIM, U., VERVER, D., MARTUS, P. & GARBE, C. 2019. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol*, 37, 3000-3008.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. 2022a. *Breast Cancer* [Online]. Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) [Accessed].

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. 2022b. *Colon Cancer* [Online]. Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) [Accessed].

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2022, April 26. Head and neck cancers.

PATEL, S. G., AMIT, M., YEN, T. C., LIAO, C. T., CHATURVEDI, P., AGARWAL, J. P., KOWALSKI, L. P., EBRAHIMI, A., CLARK, J. R., CERNEA, C. R., BRANDAO, S. J., KREPPPEL, M., ZÖLLER, J., FLISS, D., FRIDMAN, E., BACHAR, G., SHPITZER, T., BOLZONI, V. A., PATEL, P. R., JONNALAGADDA, S., ROBBINS, K. T., SHAH, J. P., GIL, Z., FOR THE INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR OUTCOME RESEARCH IN, H. & NECK, C. 2013. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. *British Journal of Cancer*, 109, 2087-2095.

PETERS, L. J., O'SULLIVAN, B., GIRALT, J., FITZGERALD, T. J., TROTTI, A., BERNIER, J., BOURHIS, J., YUEN, K., FISHER, R. & RISCHIN, D. 2010. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol*, 28, 2996-3001.

- PEZZUTO, F., BUONAGURO, L., CAPONIGRO, F., IONNA, F., STARITA, N., ANNUNZIATA, C., BUONAGURO, F. M. & TORNESELLO, M. L. 2015. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology*, 89, 125-36.
- PIGNON, J. P., LE MAÎTRE, A. & BOURHIS, J. 2007. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69, S112-4.
- POPESCU, B., BERTEȘTEANU, S. V. G., GRIGORE, R., SCĂUNAȘU, R. & POPESCU, C. R. 2012. Functional implications of radical neck dissection and the impact on the quality of life for patients with head and neck neoplasia. *Journal of medicine and life*, 5, 410-413.
- POU, J. D., BARTON, B. M., LAWLOR, C. M., FREDERICK, C. H., MOORE, B. A. & HASNEY, C. P. 2017. Minimum lymph node yield in elective level I-III neck dissection. *Laryngoscope*, 127, 2070-2073.
- QIU, S. Q., ZHANG, G. J., JANSEN, L., DE VRIES, J., SCHRÖDER, C. P., DE VRIES, E. G. E. & VAN DAM, G. M. 2018. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 123, 83-94.
- RINALDO, A., FERLITO, A. & SILVER, C. E. 2008. Early history of neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 265, 1535-8.
- ROBBINS, K. T., MEDINA, J. E., WOLFE, G. T., LEVINE, P. A., SESSIONS, R. B. & PRUET, C. W. 1991. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 117, 601-5.
- ROBERTS, T. J., COLEVAS, A. D., HARA, W., HOLSINGER, F. C., OAKLEY-GIRVAN, I. & DIVI, V. 2016. Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*, 122, 1388-97.
- ROSENTHAL, D. I., LIU, L., LEE, J. H., VAPIWALA, N., CHALIAN, A. A., WEINSTEIN, G. S., CHILIAN, I., WEBER, R. S. & MACHTAY, M. 2002. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 24, 115-26.
- SCHILLING, C., STOECKLI, S. J., HAERLE, S. K., BROGLIE, M. A., HUBER, G. F., SORENSEN, J. A., BAKHOLDT, V., KROGDAHL, A., VON BUCHWALD, C., BILDE, A., SEBBESEN, L. R., ODELL, E., GURNEY, B., O'DOHERTY, M., DE BREE, R., BLOEMENA, E., FLACH, G. B., VILLARREAL, P. M., FRESNO FORCELLEDO, M. F., JUNQUERA GUTIÉRREZ, L. M., AMÉZAGA, J. A., BARBIER, L., SANTAMARÍA-ZUAZUA, J., MOREIRA, A., JACOME, M., VIGILI, M. G., RAHIMI, S., TARTAGLIONE, G., LAWSON, G., NOLLEVAUX,

- M. C., GRANDI, C., DONNER, D., BRAGANTINI, E., DEQUANTER, D., LOTHAIRE, P., POLI, T., SILINI, E. M., SESENNA, E., DOLIVET, G., MASTRONICOLA, R., LEROUX, A., SASSOON, I., SLOAN, P. & MCGURK, M. 2015. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer*, 51, 2777-84.
- SHEDD, D. P. 1997. The work of Henry T. Butlin, an early head and neck surgeon. *Am J Surg*, 173, 234-6.
- SHRIME, M. G., MA, C., GULLANE, P. J., GILBERT, R. W., IRISH, J. C., BROWN, D. H. & GOLDSTEIN, D. P. 2009. Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*, 31, 1129-36.
- SIEGEL, R., NAISHADHAM, D. & JEMAL, A. 2013. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*, 63, 11-30.
- SPOERL, S., GERKEN, M., MAMILOS, A., FISCHER, R., WOLF, S., NIEBERLE, F., KLINGELHÖFFER, C., MEIER, J. K., SPOERL, S., Ettl, T., REICHERT, T. E. & SPANIER, G. 2021. Lymph node ratio as a predictor for outcome in oral squamous cell carcinoma: a multicenter population-based cohort study. *Clin Oral Investig*, 25, 1705-1713.
- STERZING, F., SCHUBERT, K., SROKA-PEREZ, G., KALZ, J., DEBUS, J. & HERFARTH, K. 2008. Helical Tomotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 184, 8-14.
- STERZING, F., UHL, M., HAUSWALD, H., SCHUBERT, K., SROKA-PEREZ, G., CHEN, Y., LU, W., MACKIE, R., DEBUS, J., HERFARTH, K. & OLIVEIRA, G. 2010. Dynamic jaws and dynamic couch in helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76, 1266-73.
- STURGIS, E. M., WEI, Q. & SPITZ, M. R. 2004. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Seminars in Oncology*, 31, 726-733.
- TEAMRC. 2020. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Online]. Available: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/r-development-core-team-2006> [Accessed].
- TRIBIUS, S., DONNER, J., PAZDYKA, H., MÜNSCHER, A., GRÖBE, A., PETERSEN, C., KRÜLL, A. & TENNSTEDT, P. 2016. Survival and overall treatment time after postoperative radio(chemo)therapy in patients with head and neck cancer. *Head Neck*, 38, 1058-65.
- TRIBIUS, S., PAZDYKA, H., TENNSTEDT, P., BUSCH, C. J., HANKEN, H., KRÜLL, A. & PETERSEN, C. 2020. Prognostic factors for lymphedema in patients with locally advanced head and neck cancer after combined radio(chemo)therapy-results of a longitudinal study. *Oral Oncol*, 109, 104856.
- VAN DER ZEE, A. G., OONK, M. H., DE HULLU, J. A., ANSINK, A. C., VERGOTE, I., VERHEIJEN, R. H., MAGGIONI, A., GAARENSTROOM, K. N., BALDWIN,

P. J., VAN DORST, E. B., VAN DER VELDEN, J., HERMANS, R. H., VAN DER PUTTEN, H., DROUIN, P., SCHNEIDER, A. & SLUITER, W. J. 2008. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*, 26, 884-9.

WIENECKE, A. & KRAYWINKEL, K. 2019. Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Der Onkologe*, 25, 190-200.

WISTERMAYER, P. & ANDERSON, K. G. 2021. Radical Neck Dissection. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.

WITTEKIND, C. 2017. *TNM classification of malignant tumours, 8th edition* [Online]. Available: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition> [Accessed].

WUTHRICK, E. J., ZHANG, Q., MACHTAY, M., ROSENTHAL, D. I., NGUYEN-TAN, P. F., FORTIN, A., SILVERMAN, C. L., RABEN, A., KIM, H. E., HORWITZ, E. M., READ, N. E., HARRIS, J., WU, Q., LE, Q. T. & GILLISON, M. L. 2015. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 33, 156-64.

## **15 Erklärung des Eigenanteils**

Die Arbeit wurde in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Sämtliche Patienten wurden dort behandelt und deren klinischen Daten erhoben.

Die Konzeption der Studie erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Frau Priv.-Doz. Dr. med. Silke Tribius und in Diskussion mit den Co-Autoren der Publikation. An sämtlichen Phasen der weiteren Datenakquise, Auswertung und Interpretation sowie der Literaturrecherche war ich beteiligt.

Insbesondere gehörten die aktive Beteiligung an der Patientenbetreuung, Nachsorge, die Pflege der Datenbank sowie Plausibilitätsprüfung und Interpretation der Daten zu meinen wissenschaftlichen Aufgaben im Rahmen meiner Doktorarbeit. Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Herrn Dr. rer. nat. Pierre Tennstedt, Martiniklinik, UKE Hamburg.

Ich versichere, das Manuskript (in Kooperation mit Frau Priv.-Doz. Dr. med. Silke Tribius) selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 16 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Silke Tribius. Sie hat mir vom ersten Tag meines Daseins als Assistenzärztin zur Seite gestanden. Sie hat mich fachlich sowohl als Chefin sowie als Doktormutter stets motiviert und gefördert. Ich bedanke mich auch für das mir täglich entgegengebrachte Vertrauen ihrerseits. Diese Dissertation wäre ohne sie nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. med. Dr. habil. Christopher Netsch danke ich für seine Unterstützung und Beratung. Er hat mir inhaltlich und moralisch intensiv beigestanden.

Meinen Eltern Roya und Klaus-Peter Schulz möchte ich für ihre Geduld und ihre stete Unterstützung danken. Meinem verstorbenen Vater möchte ich diese Arbeit widmen.

## 17 Lebenslauf

04.11.1986	geboren in Hamburg
07/1997 – 08/2006	Johannes-Brahms-Schule – Gymnasium, Pinneberg
10/2006 – 05/2013	Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf Humanmedizin
10/2008	1. Staatsexamen
07/2011 – 03/2012	Praktisches Jahr (1. und 2. Tertial)
10/2012 – 01/2013	Praktisches Jahr (3. Tertial)
05/2013	2. und 3. Staatsexamen
06/2013	Approbation
08/2013 – 07/2014	Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie – Assistenzärztin in Weiterbildung
08/2014 – 07/2016	Bereich Strahlentherapie des Ambulanzentrums des UKE GmbH
Seit 08/2016	Asklepios Klinik St. Georg, Hermann- Holthusen- Institut für Strahlentherapie
10/2019	Fachärztin für Strahlentherapie



## **18 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: