

Aus dem Med. Zentrum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J.A. Werner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und  
Marburg GmbH, Standort Marburg

**Die prognostische Signifikanz eines perinodalen  
Wachstums bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im  
Kopf-Hals-Bereich**

**- Eine Metaanalyse -**

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
dem Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
Kristina Keßel  
aus Wiesbaden

Marburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am  
14.09.2006

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: PD Dr. A.A. Dünne

Korreferent: Prof. Dr. H. Schäfer

2. Korreferent: Prof. Dr. N. Donner- Banzhoff

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	4
2. Fragestellungen.....	7
3. Material und Methoden .....	8
3.1. Literaturrecherche.....	8
3.2. Statistische Analyse.....	9
4. Ergebnisse.....	12
4.1. Studie von Andersen (2002).....	13
4.2. Studie von Brasilino de Carvalho (1998) .....	15
4.3. Studie von Hirabayashi (1991).....	17
4.4. Studie von Mamelle (1994).....	19
4.5. Studie von Myers (2001).....	22
4.6. Studie von Pinsolle (1997) .....	24
4.7. Studie von Shingaki (1999).....	27
4.8. Studie von Steinhart (1994).....	29
4.9. Studie von Woolgar (2003) .....	30
4.10. Auswertung der Studienergebnisse .....	33
4.10.1. Untersuchung der Odds Ratios auf Heterogenität.....	33
4.10.2. Berechnung des Odds Ratio <sub>gesamt</sub> .....	34
5. Diskussion .....	37
6. Zusammenfassung .....	47
7. Literaturverzeichnis:.....	49
Verzeichnis akademischer Lehrer .....	56
Danksagung .....	57
Ehrenwörtliche Erklärung.....	58

## 1. Einleitung

Nach Herz-Kreislaufkrankungen sind bösartige Neubildungen geschlechtsunabhängig die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Momentan wird angenommen, dass ungefähr jeder Dritte an einer Krankheit des Kreislaufsystems und jeder Vierte an einer Krebserkrankung stirbt. Die Trendgraphiken zu den fünf häufigsten Todesursachengruppen in Deutschland lassen jedoch erkennen, dass in etwa 15-20 Jahren bösartige Neubildungen zur häufigsten Todesursache werden [11].

Maligne Tumoren der oberen Luft- und Speisewege stehen an 6. Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Hierbei handelt es sich histologisch zu über 90% um Plattenepithelkarzinome, deren biologisches Verhalten trotz der grundsätzlich ähnlichen Morphologie eine Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors zeigt.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gelingt es durch chirurgische Maßnahmen den Primärtumor vollständig zu entfernen. Die schlechte Prognose eines Teils der Patienten basiert zum einen auf der hohen lymphogenen Metastasierungsfrequenz und zum anderen auf der vorwiegend erst im Krankheitsverlauf auftretenden Fernmetastasierung, wobei erste Filiae meist in der Lunge gefunden werden [40].

Die Entstehung von Lymphknotenmetastasen setzt ein invasives Plattenepithelkarzinom als Primärtumor voraus, bei dem Tumorzellen in die Lymphbahnen einbrechen und mit dem Lymphstrom in den nächsten regionären Lymphknoten verschleppt werden. Während die meisten Tumorzellen bei diesem Prozess zugrunde gehen, bedingt durch Faktoren der Mikroumgebung und der Immunantwort, gelingt einigen, meist im subkapsulären Sinus des Lymphknotens, das Anwachsen und die Proliferation. So entsteht über das Stadium der Mikrometastase die Makrometastase [38]. Diese kann sich einerseits lokal fortentwickeln und extranodal ausbreiten, andererseits weiter metastatisch streuen und zu neuen lymphogenen Metastasen entlang der anatomischen Lymphknotenkette oder auch zu hämatogenen Metastasen führen. Als weiterer

prognostisch besonders ungünstiger Faktor gilt eine „Kapselspannung“ oder ein „extrakapsuläres Wachstum“ von Halslymphknotenmetastasen, da in diesem Fall häufiger Metastasenrezidive und Fernmetastasen beobachtet werden.

Extrakapsuläres Tumorwachstum tritt meist in einem fortgeschrittenen Stadium der Tumormetastasierung auf. Während anfangs der metastatische Tumor meist die Lymphknotenkapsel respektiert, kommt es später zu einer Invasion des Kapselbindegewebes und dann zum kompletten Durchbruch der Kapsel, dabei aber zunächst nur zu einer mikroskopisch fassbaren extrakapsulären Tumorausbreitung. In seltenen Fällen können sich bereits kleine, sehr peripher gelegene Metastasen früh extrakapsulär ausbreiten, zum Beispiel dann, wenn sich Tumorzellemboli primär in intra- oder juxtakapsulären Lymphgefäßen abgesiedelt haben [39].

In der Literatur schwanken die Angaben zur Inzidenz eines Kapseldurchbruchs zwischen 21 [19] und 85% [8], wobei in den letzten Jahren zunehmend höhere Werte angegeben werden. In größeren Serien wird die Häufigkeit einer Kapselruptur sogar mit bis zu 74- 85% von tumorpositiven Neck-dissection-Präparaten angegeben [9,4]. Die extrakapsuläre Ausbreitung ist dabei erwartungsgemäß mit der Größe des metastatischen Lymphknotens korreliert und findet sich charakteristischerweise bei mehr als 3cm großen Lymphknotenmetastasen [7]. Anzumerken sei jedoch hierbei, dass etwa 20% der Lymphknotenmetastasen mit nachgewiesenem perinodalen Wachstum einen Durchmesser kleiner als 1cm haben [7,35,36].

Der Nachweis oder der Ausschluss eines extrakapsulären Metastasenwachstums hat auch unmittelbare Konsequenzen für eine zusätzliche Therapie, sei dies eine Radiotherapie, eine Chemotherapie oder eine kombinierte adjuvante Therapie. Um die tatsächliche Bedeutung des Faktors Kapseldurchbruch für eine Prognose erfassen zu können, sind große Patientenkollektive erforderlich, die möglichst einheitlich therapiert und über einen möglichst langen Zeitraum beobachtet wurden.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es daher, mittels einer Metaanalyse die prognostische Signifikanz eines perinodalen Wachstums bei einer größeren Gruppe von Patienten im oberen Aerodigestivtrakt zu untersuchen. Besonderes Augenmerk sollte hier auf die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit

Halslymphknotenmetastasen gelegt werden, wobei hier zu unterscheiden wäre zwischen perinodalem Wachstum bei Kapselruptur und intranodalem Tumorwachstum bei intakter Lymphknotenkapsel.

## 2. Fragestellungen

Um die zahlreichen Veröffentlichungen zu einem perinodalen Wachstums bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich im Bezug auf eine mögliche prognostische Signifikanz zu beleuchten, war es das Ziel der vorliegenden Metaanalyse, einen möglichst genauen Schätzer anzugeben, um in Zukunft genauere Vorhersagen treffen zu können.

Mit der vorliegenden Dissertation sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie viele Arbeiten in der aktuellen Literatur befassen sich mit der prognostischen Signifikanz eines perinodalen Wachstums bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich?
2. Wie viele aktuelle Publikationen machen exakte Angaben zum histologischen Nachweis eines positiven oder eines negativen Lymphknotenbefundes?
3. Wie viele Publikationen unterscheiden zwischen einer mikroskopischen und einer makroskopischen Ruptur der Lymphknotenkapsel?
4. Wie viele Publikationen machen eine exakte Angabe zur Fünf-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von einem perinodalen Wachstum?
5. Welche prognostische Signifikanz kommt dem perinodalen Wachstum bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der oberen Luft- und Speisewege zu?
6. Welches Risiko ist mit dem Nachweis eines perinodalen Wachstums im Gegensatz zum intranodalen Tumorwachstum bei intakter Lymphknotenkapsel vergesellschaftet?

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

#### **3.1. Literaturrecherche**

Zur Metaanalyse aller international publizierten Originalarbeiten zum Nachweis eines perinodalen Wachstums bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich wurde eine Literaturrecherche mit der Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) durchgeführt. Alle Studien, die bis Ende September 2003 publiziert waren, wurden in die vorliegende Metaanalyse aufgenommen. Als Suchbegriffe wurden „extracapsular spread“, „perinodal spread“, „transcapsular spread“, „HNSCC“ (head and neck squamous cell carcinoma), sowie „prognostic significance“ definiert.

Die zu den Suchbegriffen gefundenen Studien aus der Datenbank wurden daraufhin folgenden Einschlusskriterien unterzogen:

1. Sowohl männliche, als auch weibliche Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Oropharynx, Larynx, Hypopharynx und in der Mundhöhle
2. Histologischer Nachweis eines positiven oder negativen Lymphknotenbefundes
3. Sowohl mikroskopische, als auch makroskopische Untersuchung der Lymphknotenkapsel bei positivem Lymphknotenbefund
4. Exakte Angaben zur 5-Jahresüberlebensrate bei Halslymphknotenmetastasen

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Parameter definiert:

1. Fehlende Angaben zum 5-Jahres Überleben
2. Unklare Definition des perinodalen Wachstums
3. Fehlende Angabe zum Tumor- und Lymphknotenbefund
4. Fehlende Angaben zu Patientenzahlen oder nicht verwertbare Angaben zur Erstellung der Vierfeldertafeln



Bei den durch die Literaturrecherche in der Datenbank erhaltenen Studien erfolgte zusätzlich eine weitere Durchsicht der Literaturverzeichnisse nach weiteren Untersuchungen zu der prognostischen Bedeutung des perinodalen Wachstums.

### 3.2. Statistische Analyse

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg erfolgte eine EDV-gestützte Auswertung (StatXact 5, Cytel Software Corporation, Cambridge, USA).

Die Resultate der verschiedenen, aber vergleichbaren Studien sollten in einer Metaanalyse ausgewertet werden, um durch Poolen der jeweiligen Daten möglichst hohe Patientenzahlen zu erhalten. Ziel einer Metaanalyse ist es, einen einzigen, möglichst genauen Schätzer für den quantitativen Effekt eines Risikos, z. B. für das relative Risiko, anzugeben. Zur Berechnung des Metaanalysenschätzers wurden in der vorliegenden Arbeit die Vorgehensweisen von Whitehead und Whitehead (1991) angewendet. Die in die Analyse einbezogenen Originaldaten wurden dazu in Vierfeldertafeln eingetragen. Die Vierfeldertafel ist eine Darstellung zweier Merkmale mit jeweils zwei Ausprägungen des Auftretens (Tabelle 1)

		<b>Krankheit</b>		
		<b>liegt vor</b>	<b>liegt nicht vor</b>	
Merkmal	<b>ausgeprägt</b>	richtig positiv a	falsch positiv b	Merkmal positiv a+b
	<b>nicht ausgeprägt</b>	falsch negativ c	richtig negativ d	Merkmal negativ c+b
		alle Erkrankten a+c	alle Gesunden b+d	alle Untersuchten a+b+c+d

Tabelle 1: Allgemeine Darstellung einer Vierfeldertafel in einer Diagnosestudie

Von den in die Vierfeldertafel überführten Ergebnissen der einzelnen Studien wurde dann das Odds Ratio berechnet. Die Odds eines Ereignisses entspricht der Zahl der Ereignisse oder Merkmale geteilt durch die Zahl fehlender Ereignisse oder Merkmale.

Das „Odds Ratio“ oder die „relative Odds“ gilt als ein Maß für die Assoziation zwischen einer Exposition und einem Ereignis oder Merkmal und beschreibt das Verhältnis zweier Odds zueinander:

$$\text{Odds Ratio} = a/b/c/d = a \times d / b \times c$$

Besteht kein Zusammenhang zwischen Merkmal und Erkrankung, so nimmt das Odds Ratio den Wert 1 an. Ist eine positive Beziehung zu konstatieren (je mehr Variable A, desto mehr Variable B), ergibt sich eine Zahl größer 1. Ist der Zusammenhang negativ (je mehr Variable A, desto weniger Variable B), so ist das Odds Ratio kleiner 1 und geht gegen 0.

Zu jedem Odds Ratio wurde das zugehörige 95%-Konfidenzintervall berechnet. Das Konfidenzintervall gibt den Bereich der Unsicherheit bzw. Ungenauigkeit des Studienergebnisses im Bezug auf die Grundgesamtheit wieder. Das Odds Ratio ist nur ein Schätzer für den wahren Wert in der Grundgesamtheit. Mit der Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls wird ermittelt, zwischen welchen Ausprägungen der unbekanntes wahre Wert in der untersuchten Population mit 95%-Wahrscheinlichkeit zu finden ist. Je größer die Patientenzahl in einer Studie und je geringer die Standardabweichung, desto enger wird das Konfidenzintervall. Auch die Lage des Konfidenzintervalls ist wichtig: Im Falle einer signifikanten Abweichung der Erkrankungswahrscheinlichkeit würde beispielsweise das Konfidenzintervall eines Odds Ratio die 1 (also die Annahme der Gleichheit zwischen den Gruppen) nicht beinhalten.

Anschließend wurden die Odds Ratios der Studien mit dem „test for homogeneity of odds ratio“ nach Zelen (1971) auf Homogenität getestet. Hierbei wird der p-Wert als deskriptives Maß ermittelt, wobei ein kleiner p-Wert mit größerer Inhomogenität (Heterogenität) einhergeht.

Schließlich wurde jeweils das gemeinsame Odds Ratio für alle Publikationen berechnet. Dies erfolgte zum einen nach dem Verfahren von Mehta et al. (1985), einem „fixed effect model“ (FE-Modell), welches von der Homogenität der einzelnen Studien ausgeht. Als einzige Quelle der Variabilität wird in FE-Modellen die Zufallsvariation innerhalb einer Studie angenommen. Das FE-Modell ist nicht geeignet, wenn eine Heterogenität der Studien vorliegt, die beispielsweise in unterschiedlichem Studiendesign begründet sein könnte. Daher erfolgte zusätzlich die Berechnung des gemeinsamen Odds Ratios unter Zugrundelegung des „random-effects-model“ (RE-Modell) von Whitehead und Whitehead (1991). Hierbei handelt es sich um ein Verfahren für die Berechnung des gemeinsamen Odds Ratios bei inhomogenen Studien. Das FE-Modell wird dadurch zum RE-Modell erweitert, dass eine zusätzliche Variabilität zwischen den einzelnen Studien postuliert und in das Modell mit aufgenommen wird. Die Berechnung nach dem RE-Modell kann als Sensitivitätsanalyse für die Ergebnisse des FE-Modells aufgefasst werden. Falls beide Ergebnisse stark differieren, kann dem FE-Modell nicht vertraut werden.

Um eine mögliche Heterogenität der publizierten Ergebnisse der einzelnen Studien graphisch zu veranschaulichen, wurde ein Forest-Plot angefertigt. Dabei werden die Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle der Einzelstudien und der Metaanalyse untereinander dargestellt. Der Forest-Plot erlaubt einen visuellen Vergleich der Ergebnisse und eine Abschätzung der Heterogenität.

## 4. Ergebnisse

Bei der Literaturrecherche wurden von zunächst über 100 gefundenen Publikationen zu der prognostischen Bedeutung des perinodalen Wachstums diejenigen aussortiert, die keine Informationen zu dem 5-Jahresüberleben lieferten, beziehungsweise kein Aufstellen der Vierfeldertafeln möglich machten, um danach das Odds Ratio zu berechnen.

Folgende 9 Studien erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden einer statistischen Auswertung unterzogen:

Erstautor	Jahr	Patientenanzahl	Lokalisation	5-J-Ü (in %)		
				NO	R-	R+
Andersen	2002	106	H, L, M, O	-	75,3	55,8
Brasilino d. C.	1998	170 (100)	H, L	56,8	50	18
Hirabayashi	1991	52 (30)	L	81	76	17
Mamelle	1994	914 (567)	H, L, M, O	71,1	46,9	27,3
Myers	2001	266 (120)	M	88	66	48
Pinsolle	1997	337 (183)	H, L, M, O	62,4	44,6	35,5
Shingaki	1999	61	M, O	-	72	40
Steinhart	1994	191 (112)	H, L, M, O	77	54	28
Woolgar	2003	173	M, O	-	70	33-36

Tabelle 2: Übersicht der Studien

Jahr = Erscheinungsjahr der Publikation

5-J-Ü = statistisch ermittelte Überlebensrate

NO = kein Anhalt für regionale Lymphknotenmetastasen

R- = Lymphknotenmetastasierung ohne perinodales Wachstum

R+ = Lymphknotenmetastasierung mit perinodalem Wachstum

Lokalisation: H = Hypopharynx, L = Larynx, M = Mundhöhle, O = Oropharynx

In Klammern angegeben sind die Patienten, bei denen eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen wurde und somit in die Vierfeldertafeln eingetragen werden konnten.

Insgesamt wurden 2573 Patienten untersucht, wobei der Primärtumor bei 424 Patienten im Hypopharynx, bei 662 Patienten im Larynx, bei 1041 Patienten in der Mundhöhle und bei 255 Patienten im Oropharynx auftrat. 191 Patienten konnten nicht exakt der Mundhöhle bzw. dem Oropharynx zugeordnet werden. Bei 1620 Patienten (u.a. oben in Klammern aufgeführt) wurden Halslymphknotenmetastasen gefunden und konnten so in die statistische Auswertung miteinbezogen werden.

Von diesen Patienten wiesen 997 ein perinodales Wachstum auf, wohingegen bei 623 Patienten histologisch eine intakte Lymphknotenkapsel festgestellt wurde.

#### 4.1. Studie von Andersen (2002)

Andersen und seine Mitarbeiter untersuchten 106 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx (7), des Larynx (20), der Mundhöhle (42) und des Oropharynx (37).

Klinisch wurden die Patienten folgendermaßen eingestuft:

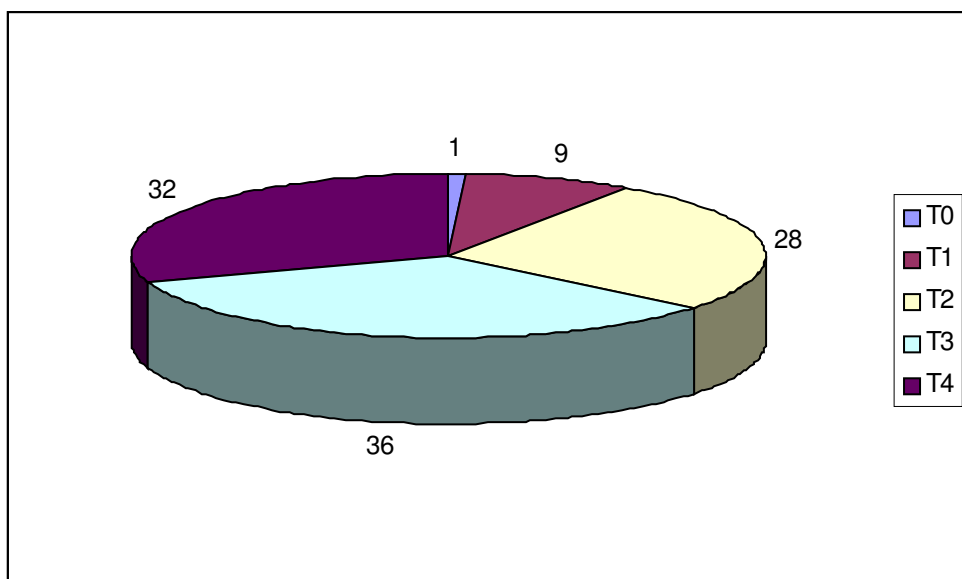


Abbildung 1: T-Klassifikation

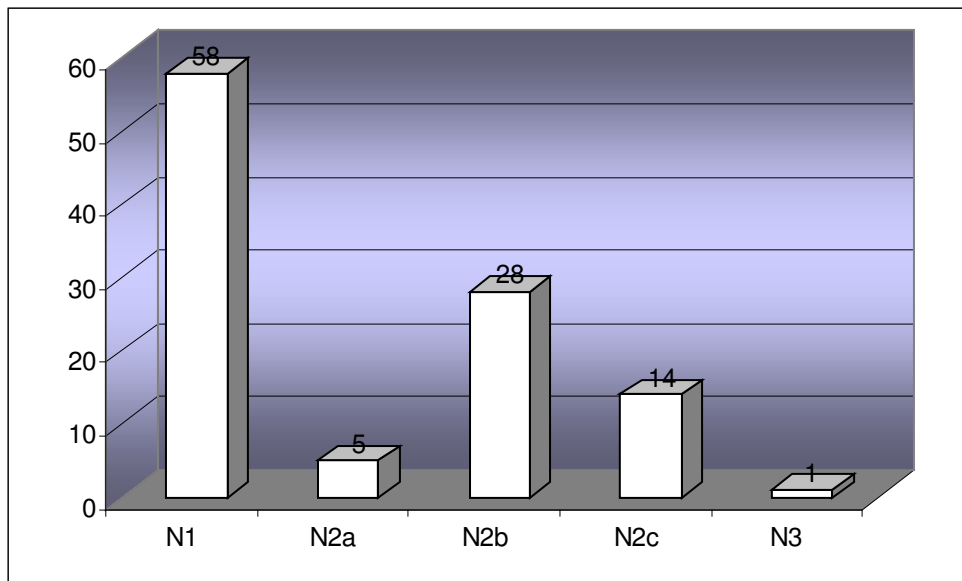


Abbildung 2: N- Klassifikation

Alle Patienten wurden einer selektiven Neck dissection unterzogen und anschließend die entnommenen Lymphknotenpakete vom Pathologen untersucht. Bei 36 Patienten wurde eine Kapselruptur festgestellt. Eine Angabe über das Staging der Patienten mit perinodalem Wachstum wurde jedoch nicht gemacht.

Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei Patienten mit perinodalem Wachstum 55,8% und bei Patienten mit intakter Lymphknotenkapsel 75,3%. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p=0,2$ ).

In dieser Studie wurden keine exakten Angaben zu dem Ausscheiden von Patienten gemacht.

5-Jahres- überleben	perinodales Wachstum	Kein perinodales Wachstum	total
positiv	20	53	73
negativ	16	17	33
total	36	70	106

Tabelle 3: Vierfeldertafel der Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung von perinodalem Wachstum der Studie von Andersen

#### 4.2. Studie von Brasilino de Carvalho (1998)

Brasilino d.C. untersuchte 170 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx (77) sowie des Larynx ( Supraglottis: 25, Glottis: 25, transglottische Tumoren: 43). Folgende Klassifikationen wurden vorgenommen:

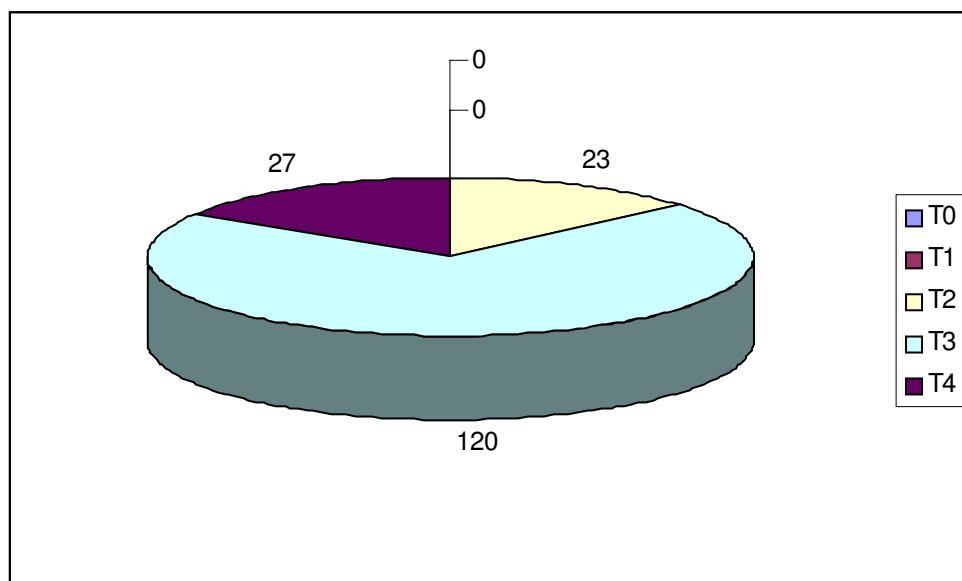


Abbildung 3: T- Klassifikation

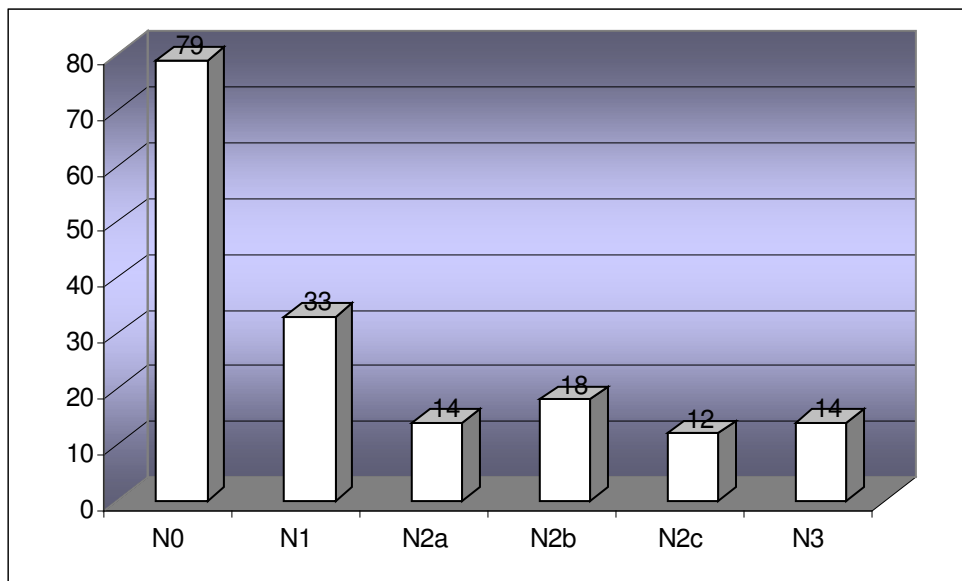


Abbildung 4: N- Klassifikation

Die Tumoren wurden chirurgisch komplett entfernt und je nach pathologischen Befunden postoperativ nachbestrahlt. Bei positivem Lymphknotenbefund wurde folgende Einteilung vorgenommen:

- 1) Kapsel ohne Invasion von Tumorzellen
- 2) Kapsel mit Invasion von Tumorzellen, aber ohne Ruptur
- 3) Kapsel mikroskopisch rupturiert

Lymphknotenmetastasen wurden bei 40,9% der Patienten mit Larynxkarzinom gefunden und bei 81,8% der Patienten mit Hypopharynxkarzinom. Insgesamt waren 100 Patienten betroffen und wurden somit in die Vierfeldertafel miteinbezogen.

Das Risiko einer Kapselruptur stieg mit der N- Kategorie der TNM- Klassifikation und der Größe des Lymphknotendurchmessers ab 3cm. Die Lokalisation des Primärtumors und das T- Stadium hatten keinen statistisch relevanten Einfluss auf das perinodale Wachstum.

Die Kapselruptur wurde als unabhängiger prognostischer Marker bestätigt ( $p=0,0001$ ). Auch in dieser Studie wurden keine eindeutigen Angaben zu dem Ausscheiden von Patienten gemacht.



5-Jahres- überleben	perinodales Wachstum	kein perinodales Wachstum	total
positiv	13	13	26
negativ	61	13	74
total	74	26	100

Tabelle 4: Vierfeldertafel der Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung von perinodalem Wachstum der Studie Brasilino de Carvalho

#### 4.3. Studie von Hirabayashi (1991)

In der Studie von Hirabayashi wurden insgesamt 52 Patienten untersucht, die alle einen Primärtumor im Bereich des Larynx aufwiesen. Nach der TNM- Klassifikation wurde folgende Einteilung vorgenommen.

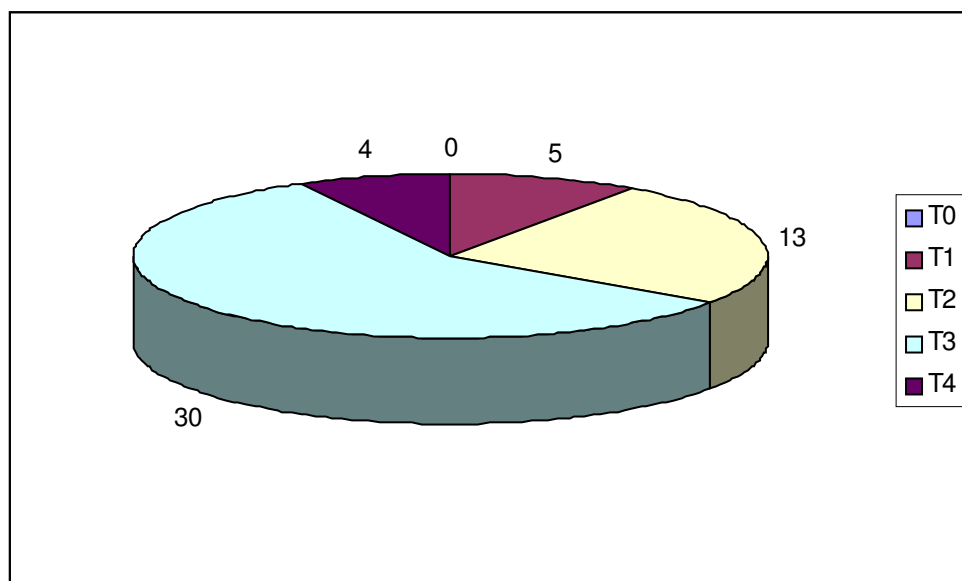


Abbildung 5: T- Klassifikation

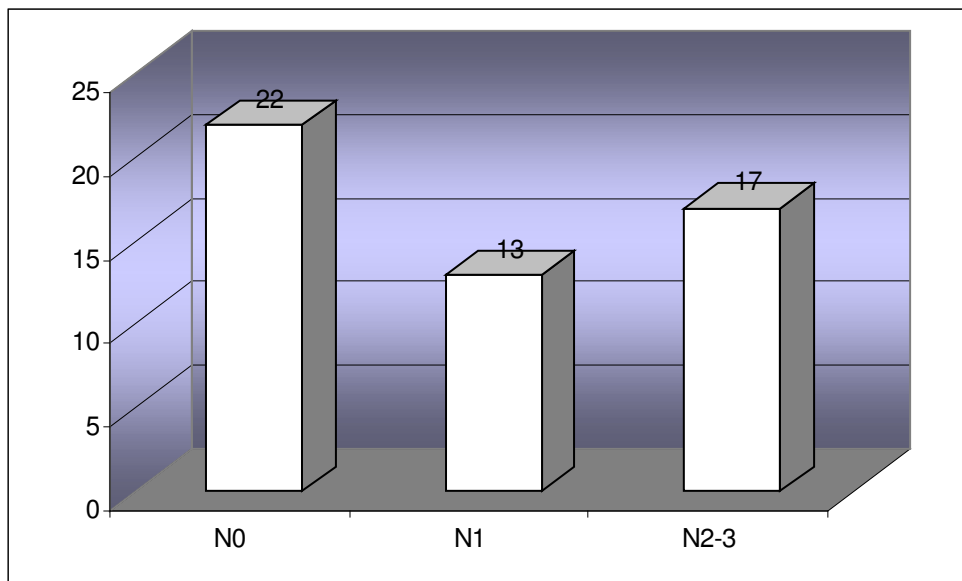


Abbildung 6: N- Klassifikation

22 der Patienten wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf und wurden somit nicht in die Vierfeldertafeln miteinbezogen.

Patienten, die große Tumoren des Hypopharynx oder des Zungengrundes mit Ausdehnung in den Larynx aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine radikale Neck dissection durchgeführt. Die entnommenen Lymphknoten wurden anschließend vom Pathologen untersucht, der nicht über den klinischen Zustand des Patienten informiert wurde. Der Pathologe nahm folgende Einteilung des Lymphknotenstatus vor:

- 1) Kein Tumor, d.h. keine pathologischen Anzeichen einer Halslymphknotenmetastase
- 2) Kein perinodales Wachstum, d.h. Tumor beschränkt auf den Lymphknoten
- 3) Perinodales Wachstum, d.h. Einbruch des Tumors in umgebendes Gewebe

Perinodales Wachstum wurde bei allen Primärtumoren (T1-T4) gefunden, sowie in 31% der Fälle bei einem N1 Lymphknotenstatus und in 72% der Fälle bei einem N2/N3 Lymphknotenstatus. Das 5-Jahresüberleben der Patienten, die keine

Lymphknotenmetastasen aufwiesen lag bei 81%. Wies der Patient eine Metastase auf den Lymphknoten beschränkt auf, lag das 5-Jahresüberleben bei 76% und bei nachgewiesenem perinodalen Wachstum nur noch bei 17%. Der T-Status hatte keinen statistisch relevanten Einfluss auf das Überleben.

Es konnte eine hohe Korrelation zwischen einem perinodalen Wachstum und der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden ( $p=0.001$ ).

5-Jahres- überleben	perinodales Wachstum	kein perinodales Wachstum	total
Positiv	3	9	12
Negativ	15	3	18
Total	18	12	30

Tabelle 5: Vierfeldertafel der Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung von perinodalem Wachstum der Studie von Hirabayashi

#### 4.4. Studie von Mamelle (1994)

In dieser Studie von Mamelle et al. wurden insgesamt 914 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der oberen Luft- und Speisewege untersucht. Bei 287 Patienten bestand ein Mundhöhlenkarzinom, bei 249 ein Hypopharynxkarzinom, bei 247 ein Larynxkarzinom, bei 131 ein Oropharynxkarzinom.

Nach der TNM- Klassifikation wurden die Patienten folgendermaßen eingeteilt:

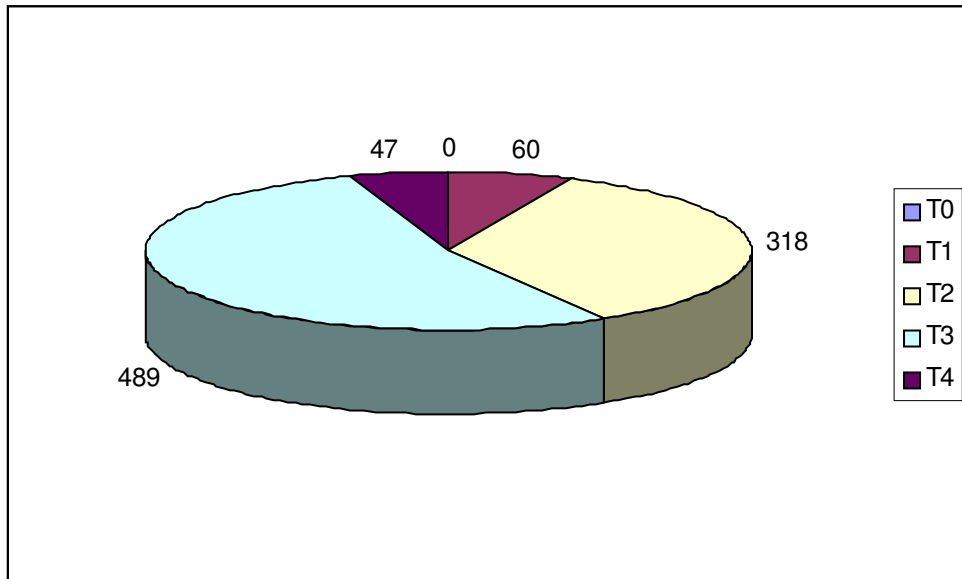


Abbildung 7: T- Klassifikation

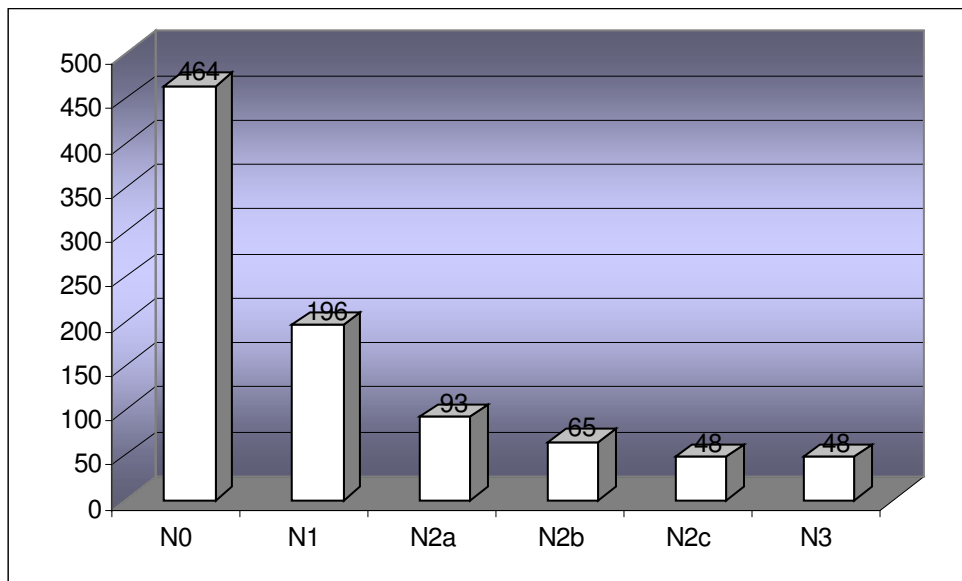


Abbildung 8: N- Klassifikation

Tatsächlich wurden bei 567 Patienten Lymphknotenmetastasen gefunden und konnten somit in die Vierfeldertafel aufgenommen werden. 397 der Betroffenen wiesen ein perinodales Wachstum auf. Bei 53% der Lymphknoten, die kleiner als 3cm waren, konnte ein perinodales Wachstum nachgewiesen werden.

Eine radikale Neck dissection wurde bei Patienten durchgeführt, die klinisch beurteilte Lymphknoten, größer als 3 cm aufwiesen, alle anderen Patienten unterzogen sich einer selektiven Neck dissection.

Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei Patienten mit perinodalem Wachstum 46,9% und bei Patienten ohne perinodales Wachstum 46,9%. Von allen Patienten überlebten insgesamt 47,2% die ersten 5 Jahre.

Die prognostische Signifikanz einer Kapselruptur wurde in dieser Studie nicht bestätigt ( $p= 0,09$ ). Hier wurde lediglich eine Signifikanz der Lymphknotengröße, der Anzahl und der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen zugeschrieben ( $p= 0,001$ ). Die Anzahl der Lymphknotenmetastasen korrelierte stark mit der Lokalisation des Primärtumors mit einem abnehmenden Risiko für Karzinome des Hypopharynx (86%), des Oropharynx (73%), der Mundhöhle (51%) und des Larynx (45%). Genaue Angaben zum Ausscheiden von Patienten wurden nicht gemacht.

5-Jahres- überleben	perinodales Wachstum	kein perinodales Wachstum	total
positiv	108	80	188
negativ	289	90	379
total	397	170	567

Tabelle 6: Vierfeldertafel der Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung von perinodalem Wachstum der Studie von Mamelle

#### 4.5. Studie von Myers (2001)

Myers et al. betrachteten respektiv alle Daten zu 266 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, bei denen sowohl eine komplette Resektion des Primärtumors, als auch eine Neck dissection durchgeführt worden war. Die entnommenen Lymphknoten wurden auf Metastasen sowie eine mögliche Kapselruptur untersucht. Nach der TNM-Klassifikation wurden die Patienten folgendermaßen eingestuft:

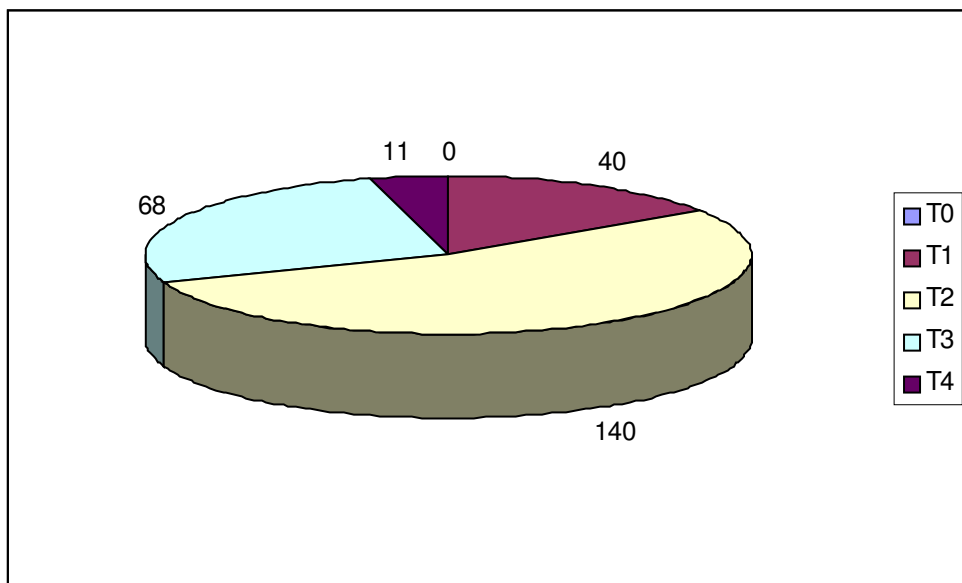


Abbildung 9: T- Klassifikation

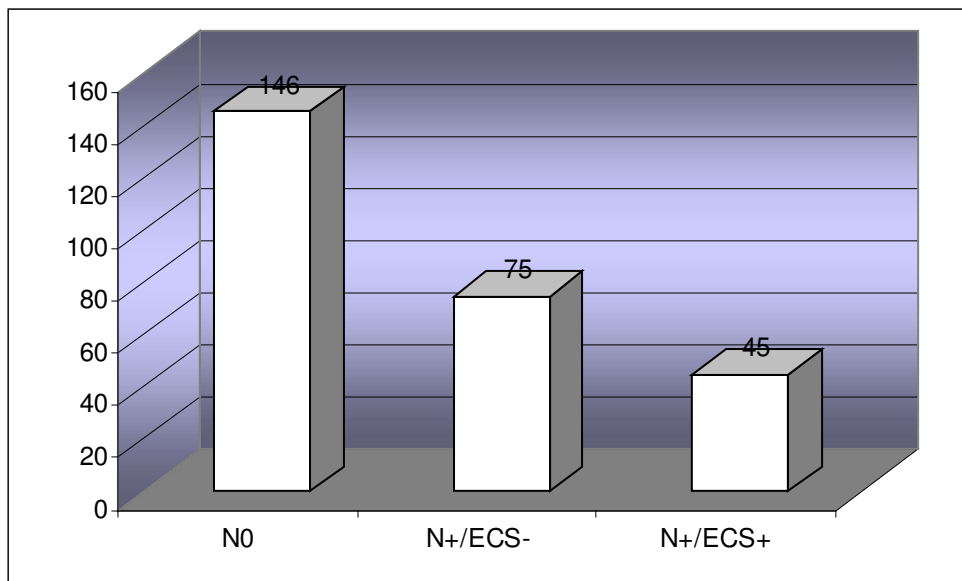


Abbildung 10: N-Klassifikation

Bei 146 (55%) der 266 Patienten konnten keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden und wurden somit nicht in die Vierfeldertafeln aufgenommen. 75 (28%) Patienten wiesen Metastasen auf, die jedoch auf den Lymphknoten beschränkt waren. Bei 45 (17%) wurde ein perinodales Wachstum entdeckt.

Die Überlebensdaten wurden verglichen zwischen Patienten mit und ohne perinodales Wachstum. Patienten ohne Kapselruptur überlebten die ersten 5 Jahre zu 66%, wohingegen die Patienten mit Kapselruptur ein 5-Jahresüberleben von 48% aufwiesen. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant. Zu der Anzahl der Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind, wurden keine Angaben gemacht.

5-Jahres- überleben	perinodales Wachstum	kein perinodales Wachstum	total
positiv	22	50	72
negativ	23	25	48
total	45	75	120

Tabelle 7: Vierfeldertafel der Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung von perinodalem Wachstum der Studie von Myers

#### **4.6. Studie von Pinsolle (1997)**

Pinsolle und seine Mitarbeiter untersuchten 337 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der oberen Luft- und Atemwege. Die Primärtumoren waren in der Mundhöhle (bei 246 Patienten), im Oropharynx (53), im Hypopharynx (21), im Larynx (17) lokalisiert.



Gemäß der TNM-Klassifikation wurden die Patienten klinisch folgendermaßen eingestuft:

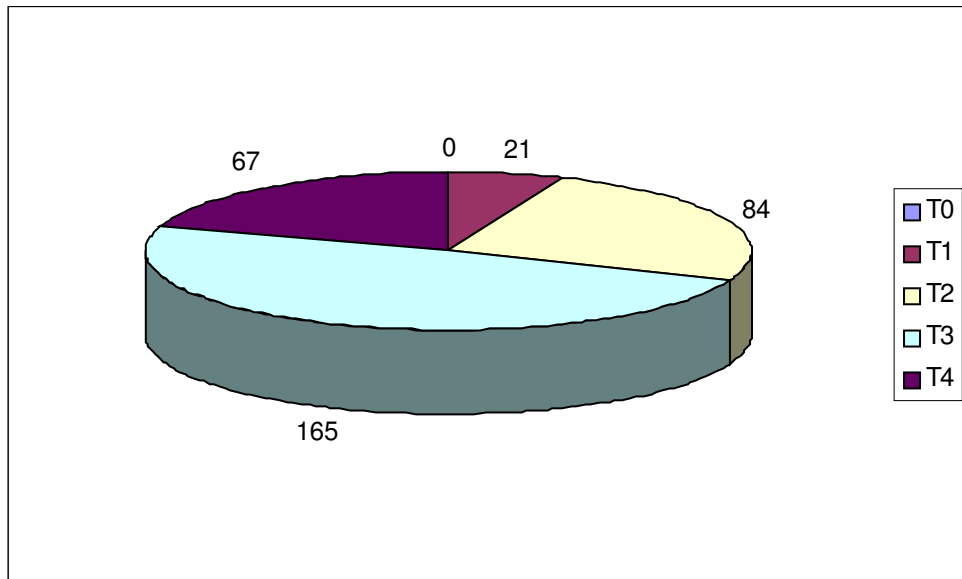


Abbildung 11: T- Klassifikation

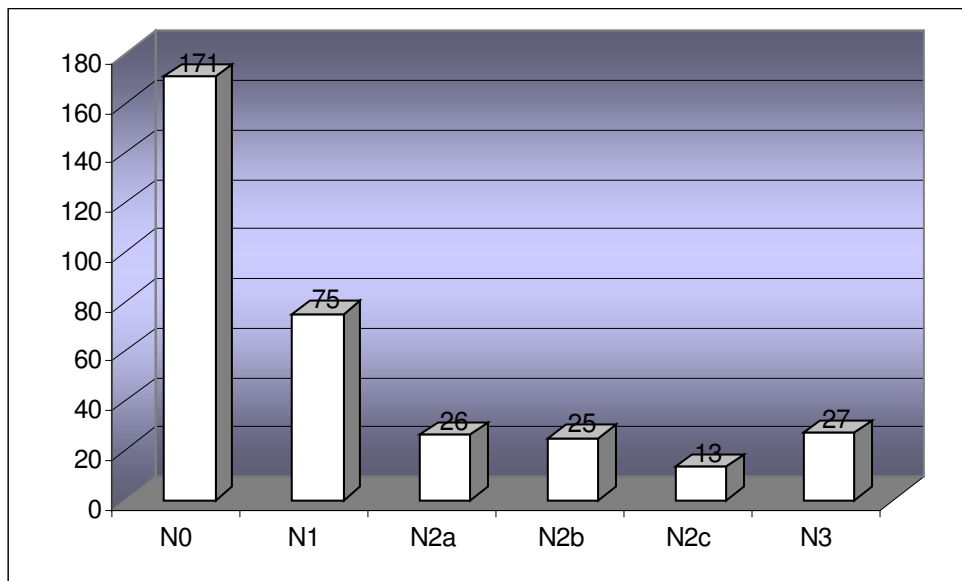


Abbildung 12: N- Klassifikation

Insgesamt wiesen 183 Patienten Lymphknotenmetastasen auf und konnten so in die Vierfeldertafel miteinbezogen werden.

Eine radikale Neck dissection wurde nur bei N3 Lymphknotenbefall durchgeführt, alle anderen Patienten mit Halslymphknotenmetastasen wurden einer funktionellen, bzw. ohne nachweisbaren Lymphknotenbefall einer supraomohyoidalen Neck dissection unterzogen.

Das Gesamtüberleben für 5 Jahre betrug für alle Patienten 50,8%. Für Patienten mit einer nachgewiesenen Kapselruptur wurde eine 5-Jahresüberlebenschance von 35,5% errechnet, wohingegen bei Patienten mit intakter Lymphknotenkapsel 44,6% die ersten 5 Jahre überlebten.

Bezogen auf die Fernmetastasierungsrate wurde in dieser Studie eine prognostische Bedeutung für perinodales Wachstum nachgewiesen ( $p < 0.05$ ), jedoch nicht für Überlebenschancen ( $p = 0.45$ ). Die geringe Anzahl der okkulten positiven Lymphknoten und das perinodale Wachstum führen Pinsolle et al. auf die hohe Anzahl von Patienten mit Primärtumor der Mundhöhle zurück, welche bekanntermaßen seltener metastasieren, als andere Tumoren.

Genaue Aussagen bezüglich Verluste beim Follow-up wurden keine gemacht und gehen aus der angefertigten Kaplan-Meier-Kurve nicht hervor.

5-Jahres- überleben	perinodales Wachstum	kein perinodales Wachstum	total
positiv	35	37	72
negativ	64	47	111
total	99	84	183

Tabelle 8: Vierfeldertafel der Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung von perinodalem Wachstum der Studie von Pinsolle

#### 4.7. Studie von Shingaki (1999)

In der Studie von Shingaki und seinen Mitarbeitern wurden 61 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Bereich des Oropharynx (4) und der Mundhöhle (57) untersucht, die sich einer radikalen Neck dissection unterzogen hatten und histologisch Lymphknotenmetastasen festgestellt worden waren.

Nach der TNM-Klassifikation wurden die Patienten folgendermaßen eingeteilt:

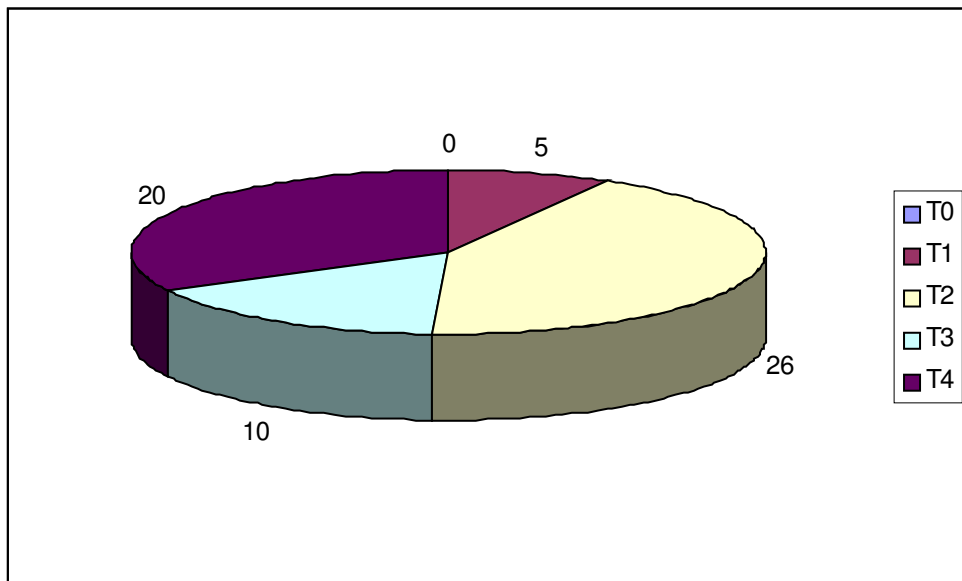


Abbildung 13: T- Klassifikation

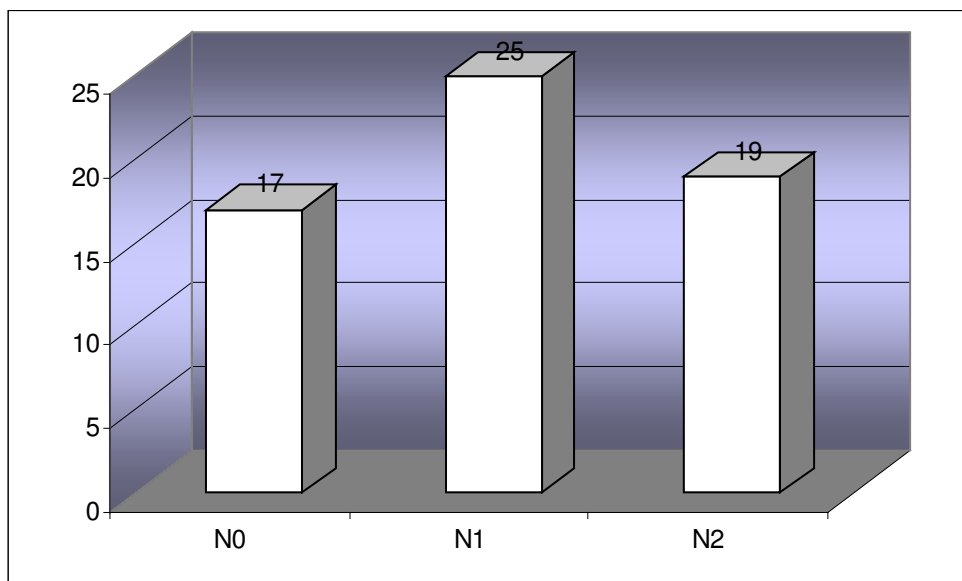


Abbildung 14: N- Klassifikation

Bei 18 Patienten wurde eine Lymphknotenmetastase nachgewiesen, bei 18 zwei, bei 9 drei und bei 16 Patienten wurden mehr, als vier befallene Lymphknoten gefunden.

Eine Kapselruptur wiesen 28 (46%) des gesamten Patientenkollektivs auf, wobei die Inzidenz für diese mit dem N- Stadium von 29 bis zu 68% anstieg. Das T- Stadium hingegen zeigte keine signifikante Korrelation im Hinblick auf die Inzidenz. Bezüglich des 5-Jahresüberlebens konnte eine Signifikanz des perinodalen Wachstums nachgewiesen werden ( $p=0.008$ ). Patienten ohne Kapselruptur überlebten die ersten 5 Jahre nach ihrer Diagnose zu 72%, wohingegen in dem Patientenkollektiv mit nachgewiesener Kapselruptur nur 40% diese Grenze erreichten. Der signifikanteste Unterschied zwischen Patienten mit perinodalem Wachstum und ohne perinodalem Wachstum bestand in dem Versterben aufgrund von Fernmetastasen (39% vs. 9%,  $p>0,05$ ).

Es wird postuliert, dass alle Patienten, die beim Follow-up verloren gingen, aus der Studie von Shingaki et al. ausschieden. Jedoch werden hierzu keine genauen Angaben gemacht.

5-Jahres- überleben	perinodales Wachstum	kein perinodales Wachstum	total
positiv	11	24	35
negativ	17	9	26
total	28	33	61

Tabelle 9: Vierfeldertafel der Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung von perinodalem Wachstum der Studie von Shingaki

#### 4.8. Studie von Steinhart (1994)

Die Studie von Steinhart et al. geht von 522 Patienten mit Plattenepithelkarzinom in Kopf-Hals-Bereich aus, bei denen eine Neck dissection (ein- oder beidseitig) erfolgte und deren Krankheitsverlauf über mindestens 5 Jahre zu verfolgen war. Alle anderen Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Primärtumoren waren in Larynx (233 Patienten), in Hypopharynx (70), in Oropharynx/ Mundhöhle (191), Nase/ NNH (6), Speicheldrüsen (9), Nasenrachen (13) lokalisiert. Eine Klassifikation der Primärtumoren wurde nicht vorgenommen.

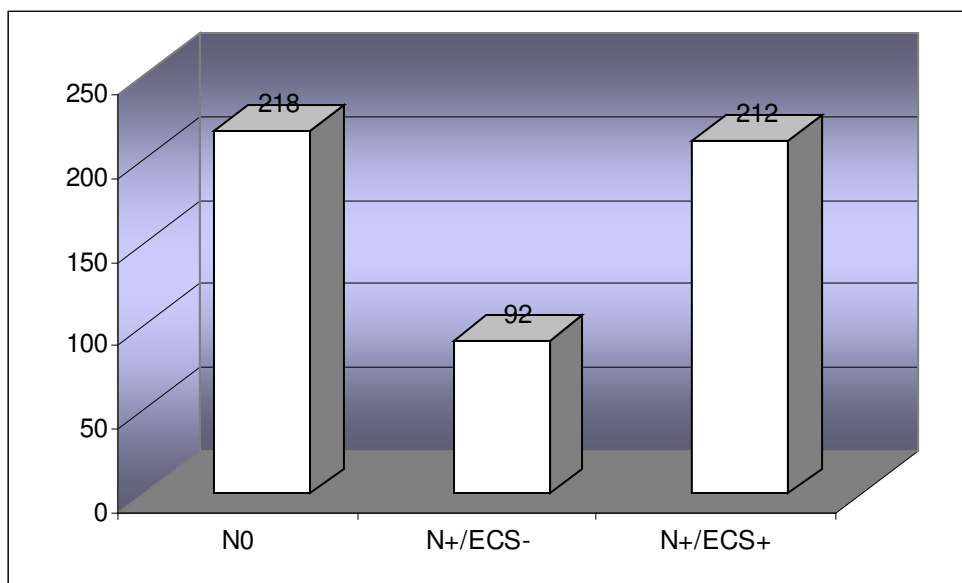


Abbildung 15: N-Klassifizierung

Die entnommenen Lymphknoten wurden histologisch untersucht und als Kapseldurchbruch gewertet, wenn Tumoranteile von befallenen Lymphknoten ausgehend das perilymphatische Fettgewebe infiltrierte, ohne erkennbare Abgrenzung durch die Lymphknotenkapsel. 304 Patienten wiesen eine (124 Patienten) oder mehrere (180 Patienten) Metastasen auf und wurden so in die Vierfeldertafel aufgenommen. Von diesen 304 Patienten wurde bei 212 eine (99 Patienten) oder mehrere (113 Patienten) Metastasen mit nachweisbarem perinodalen Wachstum gefunden. Je nach Lokalisation des Primärtumors fiel die Häufigkeit von Kapseldurchbrüchen sehr unterschiedlich aus: bei Hypopharynxkarzinomen: 70%, bei Oropharynxkarzinomen: 37%, Larynxkarzinome: 33%.

Tumorkorrigierte Überlebenskurven wurden sowohl für das gesamte Patientenkollektiv, als auch für einzelne Primärtumorlokalisationen aufgezeigt. Daraus konnten die 5-Jahresüberlebensraten abgelesen werden, jedoch nicht, wie viele Patienten in dieser Zeit aus der Studie ausschieden. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

5-Jahres- überleben	perinodales Wachstum	kein perinodales Wachstum	total
positiv	59	46	105
negativ	139	36	175
total	198	82	280

Tabelle 10: Vierfeldertafel der Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung von perinodalem Wachstum der Studie von Steinhart

#### **4.9. Studie von Woolgar (2003)**

Woolgar und seine Mitarbeiter untersuchten 173 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (143 Patienten) und des Oropharynx (30 Patienten). Im Anschluß an die Neck dissection wurden bei allen Patienten histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, wobei diese weiterhin auf mikroskopisches und makroskopisches perinodales Wachstum untersucht wurden. Gemäß der TNM-Klassifikation wurden die Patienten folgendermaßen eingestuft:

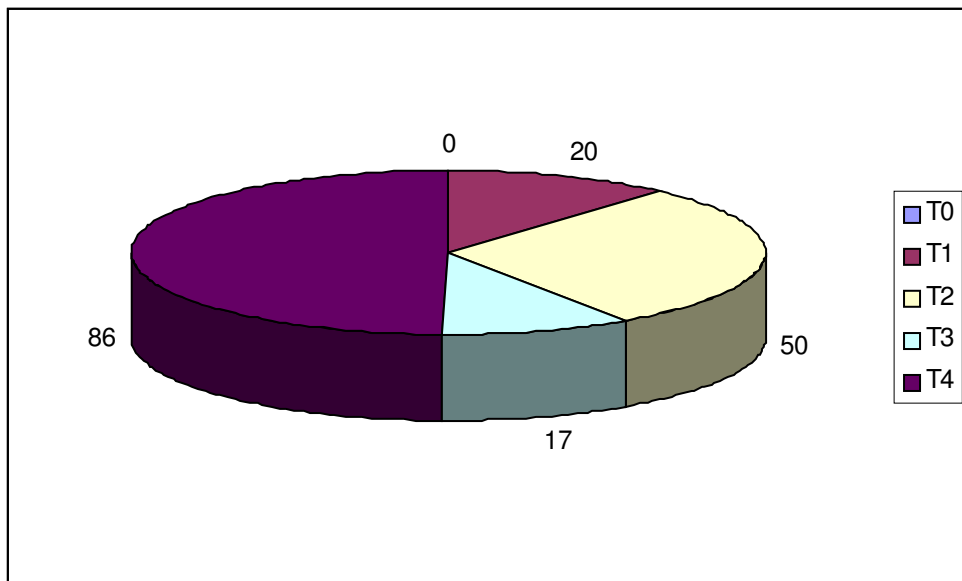


Abbildung 16: T- Klassifikation

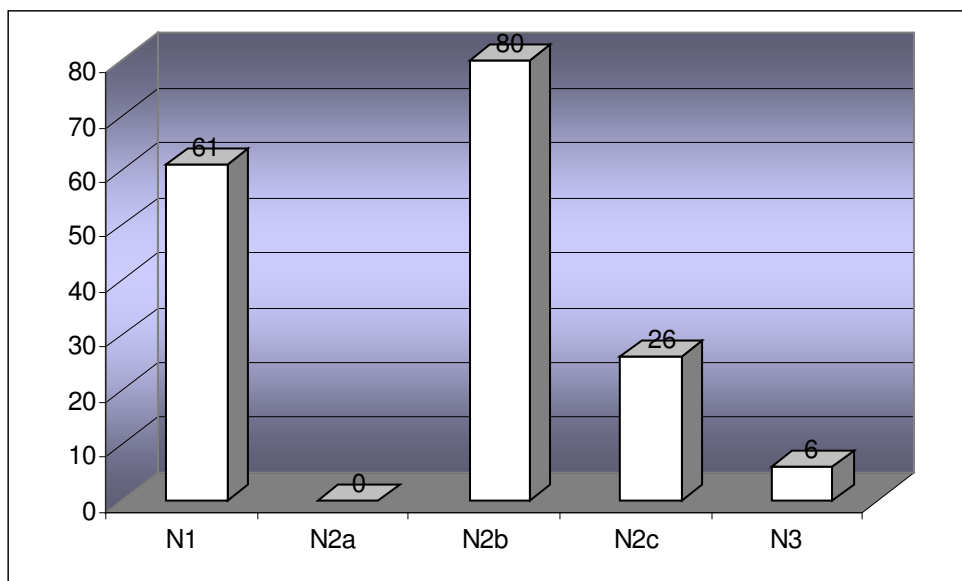


Abbildung 17: N- Klassifikation

Von 102 Patienten, bei denen eine Kapselruptur nachgewiesen wurde, wurde diese in 54 Fällen als makroskopisch und in 48 Fällen als mikroskopisch identifiziert.

Für Patienten mit makroskopischen perinodalen Wachstum betrug die 5-Jahresüberlebensrate 33%. Wurde lediglich ein mikroskopisches perinodales Wachstum nachgewiesen, überlebten 36% die ersten 5 Jahre. Bei Patienten, bei denen die

Metastasen auf die Lymphknoten beschränkt waren, bestand ein 70%ige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

Die Ergebnisse zeigen ebenso die Relevanz der mikroskopischen Kapselruptur. Obwohl Patienten mit makroskopischer Kapselruptur früher versterben, ist das outcome bei Patienten mit mikroskopischer Läsion ungeachtet der postoperativ vorgenommenen Strahlentherapie genauso schlecht.

Es wurde keine statistische Korrelation zu dem pathologischen T-Stadium nachgewiesen ( $p= 0,35$ ). Das perinodale Wachstum zeigte eine signifikante Korrelation im Bezug auf das Geschlecht ( $p= 0,047$ ), das Alter ( $p= 0,020$ ), den Zustand der Resektionsränder ( $p= 0,036$ ), die Anzahl der positiven Lymphknoten ( $p< 0,001$ ), sowie das pathologische N- Stadium.

Zu dem Ausscheiden von Patienten dieser Studie wurden keine Angaben gemacht und konnten anhand der Kaplan-Meier-Kurven nicht identifiziert werden.

5-Jahres- überleben	perinodales Wachstum	kein perinodales Wachstum	total
positiv	35	50	85
negativ	67	21	88
total	102	71	173

Tabelle 11: Vierfeldertafel der Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung von perinodalem Wachstum der Studie von Woolgar



#### 4.10. Auswertung der Studienergebnisse

Aus den in die Vierfeldertafeln überführten Ergebnisse wurden die zugehörigen Odds-Ratios und 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 12.

Erstautor	Anzahl der Patienten n= 1620	95%- KI: Untere Grenze	Odds Ratio	95%-KI: Obere Grenze
Andersen	106	0,97	<b>2,494</b>	6,38
Brasilino d.C.	100	1,58	<b>4,692</b>	13,85
Hirabayashi	30	1,94	<b>15,00</b>	132,5
Mamelle	567	1,61	<b>2,379</b>	3,51
Myers	120	0,92	<b>2,091</b>	4,77
Pinsolle	183	0,76	<b>1,440</b>	2,73
Shingaki	61	1,24	<b>4,121</b>	13,97
Steinhart	280	1,71	<b>3,010</b>	5,31
Woolgar	173	2,26	<b>4,558</b>	9,26

Tabelle 12: Odds Ratios und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle der Publikationen in der Übersicht

##### 4.10.1. Untersuchung der Odds Ratios auf Heterogenität

Die aus den Daten der Studien errechneten Odds Ratios wurden dem Homogenitätstest nach Zelen (1971) unterzogen, um zu prüfen, ob zwischen den einzelnen Studienergebnissen eine statistisch signifikante Heterogenität besteht.

Der errechnete p-Wert beträgt 0,1132 und spricht für Inhomogenität, weist diese aber nicht sicher nach. Deshalb wurde unter Annahme der Heterogenität zusätzlich der RE-Test durchgeführt. Die Werte stimmen inhaltlich mit dem FE-Modell überein, was zur Schlussfolgerung führt, dass das Ergebnis robust ist.

#### 4.10.2. Berechnung des Odds Ratio<sub>gesamt</sub>

Mit dem FE-Modell und dem RE-Modell wurden die Gesamtwerte für das Odds Ratio berechnet. Die Odds Ratios ergeben nach der Berechnung der beiden Verfahren sehr ähnliche Werte und die Konfidenzintervalle differieren ebenfalls nur geringfügig.

Anzumerken ist hierbei, dass aufgrund von teilweise unklaren Patientenangaben aus den Studien, das Konfidenzintervall zu breit ist: Da die 5-Jahresüberlebensraten meist in Prozent angegeben waren und häufig kein vollständiges follow-up beschrieben wurde, mussten Patientenzahlen geschätzt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass bei vollständigen Patientenangaben das Konfidenzintervall schmaler wäre, was wiederum für eine größere Homogenität des Ergebnisses sprechen würde.

Testverfahren	95%-KI:	<b>Odds Ratio</b>	95%-KI:
	Untere Grenze		Obere Grenze
FE-Modell	2,162	<b>2,696</b>	3,365
RE-Modell	2,053	<b>2,749</b>	3,681

Tabelle 13: Ergebnisse des FE- und RE- Modells für das Odds Ratio<sub>gesamt</sub>

Abbildung 18 zeigt einen Forest-Plot der neun Studien einschließlich der nach beiden Modellen berechneten Gesamtwerte für das Odds Ratio. Anhand der Breite und Lage der Konfidenzintervalle wird die Aussagekraft der publizierten Studien sowie die berechneten Gesamtwerte für das Odds Ratio veranschaulicht.

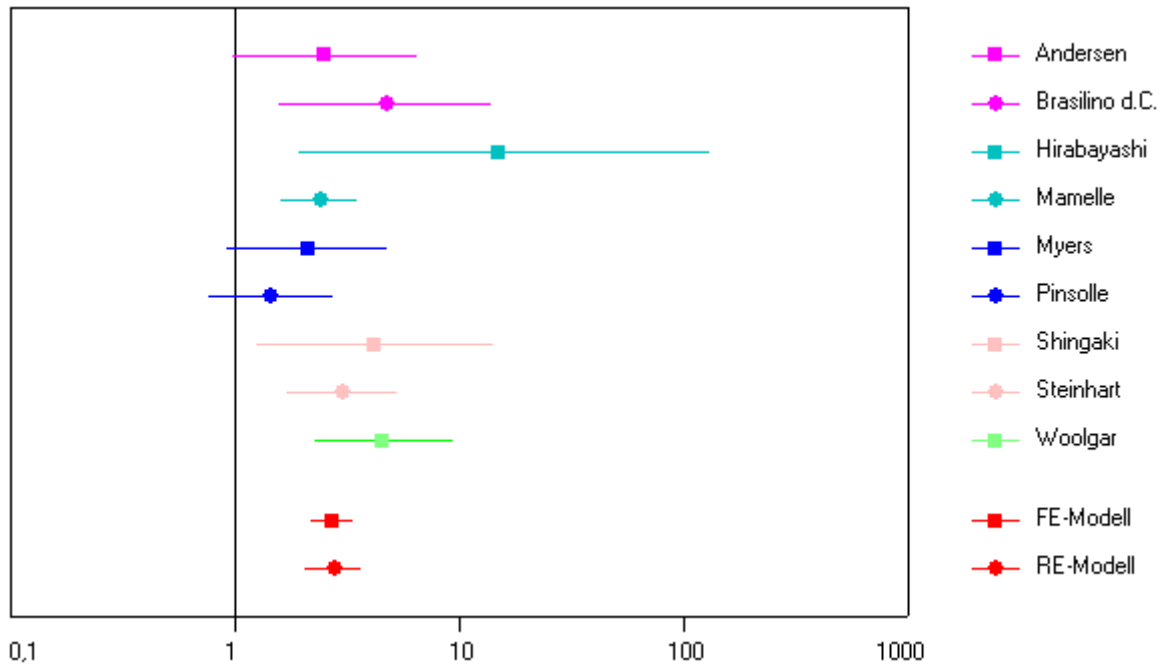


Abbildung 18 : Forest-Plot (Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall) der in die Analyse aufgenommenen Publikationen einschließlich der nach beiden Modellen errechneten Werte für das gemeinsame Odds Ratio

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse:

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass von den 1620 Patienten, die in diese Metaanalyse mit aufgenommen wurden, 668 die ersten fünf Jahre, nach ihrer Diagnose überlebten. Das entspricht einem 5-Jahresüberleben von 41,23%.

Von 623 Patienten, bei denen histologisch eine intakte Lymphknotenkapsel nachgewiesen wurde, überlebten 362 die ersten fünf Jahre. Das entspricht einem 5-Jahresüberleben von 58,1%. In der Gruppe der Patienten mit perinodalem Wachstum überlebten 306 von 997 Exponierten die ersten fünf Jahre. Das entspricht einem 5-Jahresüberleben von nur 30,7%.

Bei einem Odds Ratio<sub>gesamt</sub> von 2,749 muss davon ausgegangen werden, dass das perinodale Wachstum aus diagnostischer Sicht einen negativen Einfluss auf das 5-Jahresüberleben darstellt.

## 5. Diskussion

Eine Metaanalyse kann als eine extreme Form einer multizentrischen Analyse angesehen werden. Metaanalysen werden durchgeführt, wenn anhand mehrerer epidemiologischer Studien eine einheitliche Beurteilung von Risikofaktoren nicht möglich ist. Sie stellen eine Sekundäranalyse oder quantitative Zusammenfassung einzelner Studien mit statistischen Methoden dar, wobei besonders der Beurteilung von schwachen Risikofaktoren Bedeutung zukommt. Ziel einer Metaanalyse ist es, einen einzigen möglichst genauen Schätzer für den quantitativen Effekt eines Risikofaktors anzugeben, wenn Ergebnisse aus Einzelstudien eine einheitliche Beurteilung nicht ermöglichen. Die Beurteilung eines Risikofaktors wird häufig durch die Heterogenität der Studiendesigns, der Datenerhebung, der statistischen Auswertung und der Präsentation der Ergebnisse erschwert. Dies zeigt sich auch in Studien zur prognostischen Signifikanz eines perinodalen Wachstums.

Die Erstellung einer Metaanalyse macht darüber hinaus generelle Probleme der Studiendesigns noch einmal besonders deutlich. So ist bei jeder qualitativ hochwertigen Studie eine Verblindung der Auswertungen erforderlich. In den in die Metaanalyse aufgenommenen Studien wurde nur in einer Publikation eine Aussage über eine Verblindung der Präparateauswertung getroffen. In den übrigen Arbeiten wurde eine etwaige Verblindung nicht erwähnt, es bleibt also unklar, ob eine eben solche überhaupt erfolgte.

Bei einer kritischen Analyse der Arbeiten muss immer auch die *publication bias* beachtet werden. Studien mit einem positiven Ergebnis werden häufiger und schneller publiziert als solche, die ein negatives Ergebnis aufweisen, und sind aus diesem Grund einfacher wiederzufinden.

Vorgenannte Gesichtspunkte lassen sich auch in der vorliegenden Dissertationsschrift zur prognostischen Signifikanz des perinodalen Wachstums nachvollziehen.

Der Befall eines Lymphknotens mit malignen Zellen eines Tumors der oberen Luft- und Speisewege wurde erstmals 1930 von Willis [45] beschrieben. Seine

Untersuchungen basierten auf einer Serie Autopsien von Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom im Kopf-Hals-Bereich. Es ist bemerkenswert, dass bereits 1971 Bennett das perinodale Wachstum als einen unabhängigen prognostischen Marker bei Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinomen beschrieb[2].

Generell wird perinodales Wachstum dadurch definiert, dass der Tumor bei der mikroskopischen Untersuchung die fibröse Kapsel durchbrochen hat [10]. Allerdings besteht im Bezug auf die tatsächliche Definition der Kapselruptur Uneinigkeit, was sich auch an den unterschiedlichen Inzidenzangaben (zwischen 21% [20] - bis 85% [9]) bei bekannten Halslymphknotenmetastasen erkennen lässt. Deshalb forderte Snow 1982 eine eindeutige Definition des perinodalen Wachstums durch den Pathologen, nachdem er eine eindeutige prognostische Relevanz der Kapselruptur lymphogen metastasierter Plattenepithelkarzinome in einer grundlegenden Studie nachgewiesen hatte [35].

Die Terminologie der Kapselrupturen wird in der internationalen Literatur allerdings auf vielfältige Arten beschrieben, wie extrakapsuläres Wachstum, Kapselruptur, extranodale Ausbreitung, perinodales Wachstum etc. Damit assoziiert sind einige Probleme. Denn diese Begriffe beschreiben nicht den Grad der Ausbreitung einer tatsächlichen Ruptur.

Die transkapsuläre Tumorausbreitung erstreckt sich von der mikroskopischen Kapselinfiltration bis hin zur makroskopischen Infiltration in das zervikale Weichteilgewebe. Makroskopisches perinodales Wachstum ist mit dem bloßen Auge bereits während der Lymphknotendissektion sichtbar. Mikroskopisches perinodales Wachstum ist bei einer Ausdehnung des Tumors durch die Lymphknotenkapsel mit einer assoziierten Stromalen Reaktion zu finden [12].

Aus diesem Grund können Studien, die eine mikroskopische Kapselinfiltration beschreiben nicht mit solchen verglichen werden, die makroskopische Weichteilinfiltation als prognostisch wichtigen Faktor beschreiben. Diese Uneinigkeit bezüglich der Terminologie könnte zudem ein Grund für die unterschiedlichen Inzidenzangaben zu Kapselrupturen in den einzelnen Studien sein.

In verschiedenen Studien wurde in intra- und extranodales Wachstum unterschieden. Wobei sowohl die Differenzierungen in Kapselinfiltration versus Kapselruptur mit Kontakt zum perinodalen Gewebe [21], als auch mikroskopisches versus makroskopisches [9] transkapsuläres Wachstum eine stufenweise Verschlechterung der Prognose ergaben.

Unter diesem Aspekt empfiehlt sich eine einheitliche Definition für Chirurgen und Pathologen, um gemeinsam über die Thematik diskutieren zu können. Bereits bei der Definition der „Lymphknotengröße“ besteht eine gewisse Uneinigkeit. Im pathologischen Staging bedeutet Größe „den Durchmesser des metastatischen Konglomerats“, wohingegen das klinische Staging die tatsächliche Größe des betroffenen Lymphknotens betrachtet. Der Begriff „Größe“ ohne weitere Spezifizierung oder weiteres Wissen des Staging-Systems ist demnach nicht spezifisch genug. Eine klare Definition der Terminologie ist im interdisziplinären Kontext erarbeitet für Pathologen und Kliniker unabdingbar, um internationale Standards formulieren zu können.

Jose et al. kritisieren in ihrer Studie, dass in histologischen Untersuchungen häufig nur auf makroskopische Kapselrupturen geachtet wird [19], da das mikroskopische perinodale Wachstum in mehreren Studien als nicht signifikant für das Gesamtüberleben beschrieben wurde [4,8,37], was sie anhand ihrer Studie nicht bestätigen konnten. Hier wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mikroskopischem und makroskopischem perinodalem Wachstum festgestellt. Beide reduzieren das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten signifikant.

Vor dem Hintergrund dieser Diskussion stellten Wenzel et al. 1998 anhand von 355 untersuchten Lymphknotenmetastasen ein siebenstufiges histologisches Schema auf [42], um den metastatischen Lymphknotenbefall genauer beurteilen zu können. Die Typen I- IV beschreiben und subklassifizieren eine intranodale Metastasierung. Die Typen V- VII eine Kapselruptur bzw. extrakapsuläres Wachstum.

- Typ I: inselartige Metastase ohne direkten Kontakt zur Lymphknotenkapsel
- Typ II: inselartige Metastase mit direktem Kontakt zur Lymphknotenkapsel
- Typ III: Infiltration der Kapsel ohne Ruptur
- Typ IV: Desmoplasie (fibrotischer Umbau des Lymphknotens) bei intakter Kapsel
- Typ V: Desmoplasie mit Einbruch des Tumors in perinoduläres Fettgewebe
- Typ VI: rupturierte Kapsel mit Kontakt zum perinodalen Fettgewebe (ohne Desmoplasie)
- Typ VII: weitere Dissemination des Tumors in Form von Skelettmuskel- bzw. Knochenläsionen, Gefäß- oder Nerveninvasionen oder einer Lymphangiosis carcinomatosa

Wenzel et al. konnten in Untersuchungen die das siebenstufige histologische Modell zugrundelegten signifikante Unterschiede feststellen: Freiheit von Fernmetastasen (79% / 52%,  $p= 0,0044$ ), von Lokalrezidiven (72% / 38%,  $p= 0,0001$ ) und 3-Jahresüberlebensrate (64% / 29%,  $p= 0,0001$ ) [42].

Anhand umfangreicher, retrospektiver Studien konnten Snow und Johnson zu Beginn der 80er Jahre die Kapselruptur und eine extrakapsuläre Ausbreitung als wichtigste prognostische Einzelparameter für Kopf- Hals- Karzinome nachweisen ( $p > 10^{-7}$ ) [17,35]. Die prognostische Bedeutung der Kapselruptur und der extrakapsulären Ausbreitung ist in diesem Zusammenhang am deutlichsten abzugrenzen durch den Vergleich von Patienten gleicher Lokalisation und Größe des Primärtumors ohne versus intra- versus extranodalen Lymphknotenmetastasen. Mittels dieser Dreiteilung konnte ein annähernd gleicher postoperativer Verlauf für N0- Klassifizierte und Patienten mit intranodalen Metastasen ermittelt werden. Patienten mit nachgewiesener Kapselruptur wiesen eine signifikant höhere Rezidiv- und Sterberate auf.

Noone et al. ermittelten für Mundhöhlenkarzinome anhand dieser dreistufigen Einteilung eine 5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit von 70% / 48% / 27%. Wohingegen Carter, 1987 und Brasilino de Carvalho 1998 lediglich für die makroskopisch erfassbare extrakapsuläre Ausbreitung einen negativen Effekt im Bezug auf Rezidivfreiheit und Überlebensrate feststellen konnten, während intranodales



Wachstum und mikroskopisches perinodales Wachstum sich prognostisch ähnlich verhielten.

Snyderman zeigte bei 96 Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom eine 3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 71% bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen. Konnten Metastasen mit intranodalem Wachstum nachgewiesen werden, betrug die 3- Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit noch 79% und sank bei Kapselruptur drastisch ab auf 45% [36].

Ähnliche Ergebnisse konnten auch Jose et al. zeigen. Hier betrug die errechnete 5-Jahres- Überlebensrate für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen 68,5%, mit intranodalem Tumorbefall 62,1% und bei Kapselruptur nur noch 29,2%.

Bei Mundhöhlenkarzinomen wiesen Myers et al. für die Einteilung N0/intranodales Wachstum/extranodales Wachstum eine 5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit von 88% / 65% / 48% nach [17].

Zudem ist bekannt, dass perinodales Wachstum nicht nur in großen Lymphknotenmetastasen vorkommt, sondern sogar in Lymphknoten, die kleiner als 3mm sind und leicht übersehen werden. Diese können eventuell 1/3 der positiven Lymphknoten darstellen [19,20].

Ein ganz besonders für das Plattenepithelkarzinom der oberen Luft- und Speisewege zu erwähnender Aspekt sind bereits bei Patienten mit klinisch diagnostizierten N0-Hälsen auftretende mikroskopische Kapselrupturen und Infiltrationen in das umliegende Gewebe. Dieser Sachverhalt unterstreicht, dass eine Lymphknotenkapsel bereits sehr früh rupturieren und auch im klinisch unauffälligen Stadium eine deutliche Prognoseminderung - wenn auch unerkannt - vorliegen kann [19].

Die Inzidenz einer rupturierten Kapsel ist jedoch bei größeren Lymphknotenmetastasen wesentlich höher. So fanden Snow et al. bei 23% der Patienten mit Knoten kleiner, als 1 cm eine Kapselruptur, sowie bei 74% der Patienten, bei denen die betroffenen Lymphknoten bereits größer, als 3 cm waren [35].

Ähnliche Angaben macht auch Cole in seiner Arbeit. Er beschreibt eine Inzidenz von 39- 50% bei Lymphknotenmetastasen, die kleiner als 3 cm sind. In größeren positiven Knoten kann die Kapsel in 60- 100% durchbrechen [10].

Über die tatsächliche Ursache einer mikro- oder makroskopischen Kapselruptur gibt es verschiedene Vorstellungen: Toker vermutet eine frühzeitige Ruptur eines kleinen Lymphknotens durch den Verbleib der Tumorzellen in intra- bzw. in juxtakapsulären Lymphgefäßen [39].

Johnson und seine Mitarbeiter erklären die frühzeitige Ruptur durch aggressivere Tumorzellen oder einen geschwächten Immunstatus [17,18]. Hierfür würde auch die Tatsache sprechen, dass sowohl Fernmetastasen, als auch Rezidive bei vorhandenem perinodalen Wachstum häufiger gefunden werden, als bei N0- oder kapselrupturfreien Patienten [17,18,35].

Bei einer Ruptur eines größeren Lymphknotens existiert die Vorstellung, dass die Kapsel dem Druck der wachsenden Metastase nicht mehr standhalten kann und diesem dann nachgibt [43].

In einer retrospektiven Studie zeigten Mabelle et al. anhand 914 untersuchten Patienten mit Plattenepithelkarzinom im oberen Kopf- Hals- Bereich überraschenderweise einen nichtsignifikanten Wert für das perinodale Wachstum auf ( $p= 0,09$ ). Hier wurde vielmehr die Anzahl der Halslymphknotenmetastasen als prognostisch bedeutsam eingestuft ( $p < 0,001$ ) [25].

Auch Grandi und Pinsolle konnten nur für die Anzahl der positiven Lymphknoten im Dissektionspräparat, aber nicht für die Kapselruptur ein Einfluss auf den postoperativen Verlauf der Patienten demonstrieren [12,31], wobei Pinsolle in seiner Studie mit 373 Patienten im Hinblick auf ein perinodales Wachstum eine statistische Signifikanz für die Fernmetastasierung ( $p < 0,05$ ), nicht jedoch für das Überleben ( $p= 45$ ), nachweisen konnte [31].

Sowohl Wenzel et al, als auch Greenberg et al. konnten in ihren Studien nachweisen, dass sich mit Steigerung der Anzahl der Kapselrupturen die Prognose der Patienten

nochweiter verschlechtert (p-Werte von 0,0029 bis 0,0000) [13,42]. Hiervon ausgehend und mit dem von uns berechnetem Odds Ratio von 2.7, welches zusätzlich die prognostische Signifikanz einer Kapselruptur bestätigt, wird die Notwendigkeit von weiteren Studien zu diesem wichtigen Thema deutlich, die nach Möglichkeit multivariat angelegt werden sollten, um genauere Aussagen treffen zu können.

Die sich im Rahmen der vorliegenden Metaanalyse besonders herauskristallisierenden Schwächen der bisher publizierten Daten lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass zwar sehr viele Studien zur prognostischen Signifikanz des perinodalen Wachstums vorliegen, jedoch nur von wenigen vollständige Angaben gemacht werden, so dass die Berechnung eines metaanalytischen Schätzers möglich ist. Zu den häufig unvollständigen Angaben gehören die Lokalisation des Primärtumors, die Anzahl und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen, Angaben zum 5-Jahres-Überleben sowie ein nachvollziehbares Follow-up.

Vor genanntem Hintergrund konnte in der vorliegenden Dissertationsschrift keine Unterscheidung im Hinblick auf die Lokalisation des Primärtumors und die prognostische Signifikanz gemacht werden, da die für diese Berechnung notwendige Anzahl von Studien international nicht publiziert ist. An dieser Stelle muss auch darauf hingewiesen werden, dass die Inzidenzen der verschiedenen Primärtumoren einer Kapselruptur sehr heterogen sind, was aus den vorliegenden Ergebnissen aus oben genannten Gründen nicht hervorgeht. Dies gilt es ebenfalls in Zukunft in einer multivariaten Studie zu untersuchen.

So fand Johnson 1985 bei Patienten mit glottischen Tumoren wesentlich seltener ein perinodales Wachstum, als bei Patienten mit anderen Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich [18], was jedoch auch damit zusammenhängen kann, dass glottische Tumoren generell erst verhältnismäßig spät laterozervikale Metastasen bilden.

In der vorliegenden Dissertation mussten einige Patientendaten zur Erstellung der Vierfeldertafel aus Kaplan- Meier-Kurven abgelesen werden, da die Angaben zu dem Patientenkollektiv unvollständig waren. Aus diesen Kurven ging nicht eindeutig hervor, wie viele Patienten vorzeitig aus der jeweiligen Studie ausgeschieden sind. Hier

mussten deshalb Schätzungen vorgenommen werden, welche die Genauigkeit der Ergebnisse weiter in Frage stellen.

Von momentan etwa 100 publizierten Arbeiten konnten letztlich auch durch Schätzungen nur 9 in diese Metaanalyse aufgenommen werden, wovon nur in einer Studie zwischen mikroskopischer und makroskopischer Kapselruptur unterschieden wurde. Aufgrund dessen ließ sich trotz der enormen Anzahl an Publikationen keine Angabe machen hinsichtlich einer prognostischen Signifikanz eines mikroskopischen gegenüber eines makroskopischen Kapseldurchbruchs.

Von insgesamt 1620 erfassten Patienten mit Plattenepithelkarzinom im oberen Kopf-Hals-Bereich, die in die vorliegende Metaanalyse aufgenommen wurden, überlebten 668 die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung. Das entspricht einem 5-Jahres-Überleben von 41,23%. Bei den 623 Patienten mit histologisch intakter Lymphknotenkapsel konnte ein 5-Jahres-Überleben von 58,1% festgestellt werden (362 Patienten). Bei Kapseldurchbruch betrug die Wahrscheinlichkeit, die ersten fünf Jahre zu überleben nur 30,7%. Das heißt, von den ursprünglich 997 Patienten mit extrakapsulärem Wachstum waren nach fünf Jahren nur noch 306 am Leben.

Bei einem Odds Ratio von 2,749 muss davon ausgegangen werden, dass die 5-Jahres-Überlebensrate reduziert ist und ein perinodales Wachstum somit einen signifikanten Einfluss hat. Sowohl das FE-, als auch das RE- Modell beschreiben eine Homogenität der Ergebnisse. Da jedoch einige Angaben der eingeschlossenen Studien unvollständig waren bzw. aufgrund von Prozentangaben geschätzt werden mussten, erscheint das Konfidenzintervall breiter. Bei vollständigen Angaben wäre das Intervall schmalere und würde somit für eine noch größere Homogenität sprechen. Eine Einschätzung hinsichtlich einer Verdopplung oder einer Verdreifachung des Risikos, frühzeitig zu sterben, beim Nachweis eines perinodalen Wachstums ist aus selbigen Gründen nicht möglich. Es ist lediglich die Aussage zulässig, dass die 5-Jahres-Überlebensrate reduziert ist und ein perinodales Wachstum einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat.

Es gilt in Zukunft zu untersuchen, inwiefern auch minimale Durchbrüche das Überleben der Patienten beeinflussen können. Desweiteren müsste im Bezug darauf

eine genaue Definition bestimmt werden, welche es dem Pathologen erleichtert, eine genaue Zuordnung der tumorinfiltrierten Lymphknoten vorzunehmen (z.B. die Tiefe der Invasion in das perinodale Gewebe in Millimetern). Oft finden sich im Randsinusbereich große Ansammlungen von Tumorzellen, die an der Kapsel nur noch durch wenige Bindegewebsschichten vom umliegenden Fettgewebe abgegrenzt sind. Es liegt also offensichtlich noch keine Kapselruptur vor, jedoch müssen hier die angrenzenden Regionen durch zusätzliche Schnitte sehr genau untersucht werden, da anzunehmen ist, dass kleinere Tumorzellverbände die Kapsel bereits durchbrochen haben. Eine makroskopische extrakapsuläre Ausbreitung kann auch durch eine nichttumoröse perinodale Fibrose vorgetäuscht werden, die durch lokale Entzündungsprozesse oder vorherige Strahlentherapie bedingt sein kann. Die histologische Beschreibung sollte diese Gewebereaktion sowie auch Gefäßeinbrüche berücksichtigen [41].

In der Literatur gibt es, wie bereits beschrieben, sehr unterschiedliche Angaben zu der Inzidenz eines perinodalen Wachstums. Möglicherweise hängt dies unter anderem damit zusammen, dass zur Indikationsstellung einer Neck dissection abweichende Kriterien gestellt werden oder Unterschiede bei der histologischen Aufarbeitung und Wertung der Neck dissection bestehen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Kapseldurchbrüche in vielen Fällen nicht erfasst werden [37].

Um exakte Angaben zur Signifikanz einer Kapselruptur machen zu können, wären in Zukunft multivariate Studien nötig. Hier sollte von Anfang an festgelegt werden, welche Faktoren betrachtet werden. Wichtig ist die Unterscheidung in mikroskopisches und makroskopisches perinodales Wachstum. Dann sollten die verschiedenen Primärtumoren einzeln betrachtet werden, da die Inzidenzen, wie beschrieben auch mit diesen zusammen hängen [37]. Desweiteren sollte der Lymphknotenstatus, die jeweilige Behandlungsmethode sowie das 5- Jahres-Überleben bekannt sein, um die Patienten möglichst genau in bestimmte Kollektive einteilen zu können.

Die Ergebnisse einer derartigen Studie hätten unmittelbare Konsequenzen für die Therapie von Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege, welche ebenfalls international untersucht und im Anschluss daran standardisiert werden sollte, denn über

die Effizienz der postoperativen Strahlentherapie gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben.

Snyderman unterstrich die Wichtigkeit einer postoperativen Strahlentherapie mit der Aussage, dass diese mittlerweile zu der Standardtherapie für Patienten mit großen Tumoren gehöre [36].

So konnte auch Woolgar eine weitere interessante Beobachtung machen: Obwohl Patienten mit makroskopischer Kapselruptur früher versterben, ist das outcome bei Patienten mit mikroskopischer Läsion ungeachtet der postoperativ vorgenommenen Strahlentherapie genauso schlecht [47].

Andersen hingegen konnte in seiner 2002 publizierten Untersuchung bei Patienten mit Kapseldurchbruch und mehreren Lymphknotenmetastasen eine bis zu 15% sinkende Rezidivrate bei postoperativer Nachbestrahlung feststellen [1]. Myers und Alvi hingegen konnten kein reduziertes Auftreten von Fernmetastasen nach Strahlentherapie feststellen. Die Metastasierung konnte nur durch eine adjuvante Chemotherapie verringert werden [28].

Kokemüller et al. bestätigten hingegen die nach Mohr [27] empfohlene kombinierte präoperative Radiochemotherapie mit 36 Gy und Cisplatin als prognostisch günstig im Bezug auf Rezidivfreiheit des Halses und das Überleben. Allerdings wurden in den Operationspräparaten von Patienten mit präoperativen Behandlungsmaßnahmen durchschnittlich weniger Lymphknotenmetastasen gefunden, wobei retrospektiv nicht differenziert werden konnte, ob ursprünglich weniger Lymphknotenmetastasen vorgelegen hatten oder nur aufgrund der kombinierten Radiochemotherapie eine geringere Anzahl nachgewiesen werden konnte.

Die doch recht unterschiedlichen Ergebnisse im Bezug auf eine Therapie bei Vorhandensein einer Kapselruptur, verdeutlichen erneut die absolute Notwendigkeit, einen internationalen Konsens zu finden. Aufgrund der offensichtlichen Signifikanz stellt die Kapselruptur eine sinnvolle Ergänzung der gängigen TNM- Klassifikation dar. Anhand der jeweiligen Klassifikation könnte dann die prognosebestimmende Therapieplanung erfolgen.

## 6. Zusammenfassung

Eine Kapselruptur und perinodale Tumorausbreitung spielt eine wichtige Rolle im Bezug auf die prognostische Signifikanz bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. Dabei scheint das Vorliegen von perinodalem Tumorwachstum eine wesentlich entscheidendere Rolle zu spielen, als die Differenzierung zwischen negativem und positivem Lymphknotenstatus. Um der morphologischen Spannweite gerecht zu werden und nomenklatorischen Konsens zu erreichen, sollten allgemeingültige histologische Parameter definiert werden, insbesondere im Hinblick auf die pathologische Auswertung, denn die doch recht unterschiedlichen Inzidenzen der einzelnen Studien (zwischen 21 und 85%) postulieren Uneinigkeit über die Definition einer Kapselruptur.

Bei der intensiven Literaturrecherche wurden über 100 international publizierte Arbeiten hinsichtlich ihrer metaanalytischen Auswertbarkeit analysiert. Hierbei zeigte sich aufgrund von fehlenden Angaben bei der Publikation der Originaldaten, dass nur 9 Studien die definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die statistische Auswertung erfüllten. Insgesamt 2573 Patienten wurden in die statistische Analyse einbezogen, die die Berechnung des Odds Ratio, des Odds Ratio gesamt im FE- Modell und RE-Modell sowie einen Forest-plot der in die Analyse aufgenommenen Publikationen einschließlich der nach beiden Modellen errechneten Werte für das Gesamt-Odds-Ratio darstellte.

In der vorliegenden Studie konnte bei einem Odds Ratio<sub>gesamt</sub> von 2,749 im RE-Modell eine positive Korrelation zwischen prognostischer Signifikanz und perinodalem Wachstum bewiesen werden (Odds Ratio > 1 => positive Beziehung zwischen Merkmal und Erkrankung). Einerseits zeigte der Zelen-Test eine relativ hohe Inhomogenität der Studien untereinander ( $p=0,1132$ ), andererseits konnte diese durch die robusten Ergebnisse des RE-Modells und das schmale Konfidenzintervall (welches den Bereich der Ungenauigkeit des Studienergebnisses angibt, der hier demnach sehr klein ist) relativiert werden.

Um in der Zukunft exakte und vor allem zuverlässige Aussagen bezüglich der prozentualen Verschlechterung bei Kapseldurchbruch machen zu können, ist es unabdingbar, eine differenziertere Betrachtung von beobachteten Kapselrupturen im Hinblick auf deren Primärtumorlokalisation, Therapie, Erstdiagnose, und 5- Jahres-Überleben vorzunehmen. Ebenfalls entscheidend erscheint die Differenzierung zwischen mikro- und makroskopischem perinodalem Wachstum.

Da der Nachweis eines perinodalen Wachstums unmittelbaren Einfluss auf die Therapieentscheidung einer adjuvanten Chemotherapie nach operativer Therapie bedingt, ist die Schaffung eines einheitlichen Standards zur Aufarbeitung von Neck dissection Präparaten sowie deren Beurteilung hinsichtlich eines mikro- oder makroskopischen perinodalen Wachstums von besonderer Bedeutung.



## 7. Literaturverzeichnis:

1. Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, Wax MK, Shah JP, Cohen JI. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1180-1184
2. Bennett SH, Futrell JW, Roth JA, Hoye RC, Ketcham AS. Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. *Cancer* 1971; 28: 1255-1265
3. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075-1107
4. Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1998; 20: 16-21
5. Burman JF, Carter RL. Lysis of type I collagen by squamous carcinomas of the head and neck. *Int J Cancer* 1985; 36: 109-116
6. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12: 197-203

7. Carter RL. The pathologist's appraisal of neck dissections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 429-431
8. Carter RL, Barr LC, O'Brien CJ, Soo KC, Shaw HJ. Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *Am J Surg* 1985; 150: 495-499
9. Carter RL, Bliss JM, Soo K-C, O'Brien J. Radical neck dissections for squamous carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 825-832
10. Cole I, Hughes L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *Aust N ZJ Surg* 1997; 67: 860-865
11. Dünne AA. Experimental and clinical investigations on the value of the sentinel node in squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Laryngorhinootologie* 2004, 83: 247-248
12. Grandi C, Alloisio M, Moglia D, Podrecca S, Sala L, Salvatori P, Molinari R. Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: Therapeutic implications. *Head Neck Surg* 1985; 8: 67-73
13. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, Myers JN. Extent of extracapsular spread (a critical prognosticator in oral tongue cancer). *Cancer* 2003, 97: 1464- 1470

14. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, Syouno N, Hinohara T, Hirabayashi K. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1991; 101: 502-506
15. International Agency for research on cancer (IARC). (1986) Monographs on the evaluation of cancer to man. 38. Tobacco smoking. IARC, Lyon
16. International Agency for research on cancer (IARC). (1988) Monographs on the evaluation of cancer to man. 44. Alcohol drinking. IARC, Lyon
17. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL, Borochoviz D, Sigler BA. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastases. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 725-729
18. Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL Jr, Thearle PB. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 534-537
19. Jose J, Coatesworth AP, MacLennan K. Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: histopathologic analysis and reporting. *Head Neck* 2003; 25: 194-197
20. Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: The significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. *Head Neck* 2003; 25: 451-456

21. Kalnins IK, Leonard AG, Sako K, Razack MS, Shedd DP. Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1977; 134: 450-454
22. Keane WM, Atkins JP, Vidas M. Epidemiology of head and neck cancer. *Laryngoscope* 1981, 91: 2037- 2045
23. Kokemüller H, Brachvogel P, Eckhardt A, Hausamen JE. Effectiveness of neck dissection in metastasizing mouth carcinoma. Uni- and multivariate analysis of factors of influence. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2002; 6: 91-97
24. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, Snow GB. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in the head and neck carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 452-456
25. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg.* 1994; 168: 494-498
26. Mehta CR, Patel NR, Gray R. On computing an exact confidence interval for the common odds ratio in several 2x2 contingency tables. *J Am Stat Assoc* 1985; 80: 969- 973
27. Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Kimmig H, Kutzner J, Mühlhng J, Reuther J, Sack H, Schettler D, Stellmach R, Wagner W, Wannemacher MF. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23: 140-148

28. Myers EN, Alvi A. Management of carcinoma of the supraglottic larynx : evolution, current concepts, and future trends. *Laryngoscope* 1996; 106: 559-567
29. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001; 92: 3030-3036
30. Noone RB, Bonner H, Raymond S, Brown AS, Graham WP, Lehr HB. Lymph node metastases in oral carcinoma. *Plast Reconstruct Surg* 1974 53: 158- 166
31. Pinsolle J, Pinsolle V, Majoufre C, Duroux S, Demeaux H, Siberchicot F. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 145-148
32. Rothman KJ, Cann CJ, Flanders D, Fried MP. Epidemiology of laryngeal cancer. *Epidemiol. Rev.* 1980; 2: 1951-1209
33. Shingaki S, Nomura T, Takada M, Kobayashi T, Suzuki I, Nakajima T. The impact of extranodal spread of lymph node metastases in patients with oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28: 279-28
34. Shingaki S, Suzuki I, Kobayashi T, Nakajima T. Predicting factors for distant metastasis in head and neck carcinomas: an analysis of 103 patients with locoregional control. *J Oral Maxofac Surg* 1996; 54: 853-857

35. Snow GB, Annyas AA, Van Slooten EA, Bartelink H, Hart AM. Prognostic factors of neck node metastases. *Clin Otolaryngol* 1982; 7: 185-192
36. Snyderman NL, Johnson JT, Schramm VL, Myers EN, Bedetti CD, Thearle P. Extracapsular spread of carcinoma in cervical lymph nodes. Impact upon survival in patients with carcinoma of the supraglottic larynx. *Cancer* 1985; 56: 1597-1599
37. Steinhart H, Schroeder HG, Buchta B, Schmidt A, Kleinsasser O. Prognostic significance of extra-capsular invasion in cervical lymph node metastases of squamous epithelial carcinoma. *Laryngorhinootologie* 1994; 73: 620-625
38. Tarin D. (1996) Metastasis: Secondary proliferation in distant organs. In: Pusztaï L, Lewis CE, Yap E (eds) *Cell proliferation in cancer. Regulatory mechanisms of neoplastic cell growth*. Oxford University Press, Oxford, pp 316-341
39. Toker C. Some observations on the deposition of metastatic carcinoma within cervical lymph nodes. *Cancer* 1963; 16: 364-374
40. Vaidya AM, Petruzzelli GJ, Clark J, Emami B. Patterns of spread in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 393-396
41. Werner JA. *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich*; Springer Verlag 2002

42. Wenzel S, Kehrl W, Bräsen J-H, Niendorf A. Ein neues Schema zur Beurteilung des metastatischen Lymphknotenbefalls beim Plattenepithelkarzinom im HNO-Gebiet. *Laryngo- Rhino- Otol* 1998; 77: 657-662
43. Wenzel S, Koch U. Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes: Prognostische Signifikanz der Kapselruptur und extrakapsulären Tumorausbreitung von Lymphknotenmetastasen – Übersicht und Konsequenz. *Laryngorhinootologie* 2003 Oct; 82: 707-712
44. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Med* 1991; 10: 1665-1677
45. Willis RA. Epidermoid carcinoma of the head and neck, with special reference to metastasis. *J Pathol Bacteriol* 1930; 33: 501-526
46. Woolgar JA. Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37: 175-180
47. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39: 130-137
48. Zelen M. The analysis of several 2x2 contingency tables. *Biometrika* 1971; 58: 129-137

## Verzeichnis der Hochschullehrer

Meine akademischen Lehrer waren:

Im vorklinischen Abschnitt die Damen und Herren:

Hoffmann aus Köln.

Aumüller, Basler, Baum, Berndt, Bolm, Cetin, Daut, Eilers, Feuser, Frustorfer, Geus, Grau, Grezschick, Hasilik, Kaluza, Kern, Koolmann, Lammel, Lang, Löffler, Lührmann, Meinhardt, Müller, Mutters, Rausch, Richter, Röhm, Rogausch, Seitz, Steiniger, Voigt, Wagner, Weihe, Westermann aus Marburg.

Im klinischen Studienabschnitt:

Alfke, Arnold, Barth, Bartsch, Baum, Becker, Behr, Bertalanffy, Beyer, Bien, Böhringer, Boudriot, Brilla, Christiansen, Czubayko, Diedrich, Dobbelstein, Dünne, Eissele, Engenhardt-Cabillic, Fehmann, Fendrich, Folz, v. Garrel, Geks, Geldner, Gemsa, Gerdes, Görg, Gotthardt, Gotzen, Grimm, Griss, Gudermann, Happle, Hasilik, Hebebrandt, Hellinger, Hellwig, Herzum, Hesse, Höffken, Hörsch, Hofmann, Hoffmann, Holst, Jungclas, Kanngießer, Kienapfer, Kill, Kim-Berger, Klenk, Klose, Köhler, König, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhlmann, Kuhn, Langer, Lemke, Lennarz, Leppek, Lill, Lippert, Löffler, Lohoff, Maisch, Max, Mennel, Menz, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Nies, Oertel, Peter, Petermeyer, Pfab, Pfeiffer, Printz, Ramaswamy, Renz, Richter, Riegel, Risse, Rosenow, Rothmund, Schädel-Höpfner, Schäfer, Schnabel, Schneider, Schoppet, Seyberth, Slenczka, Stief, Stinner, Stiletto, Sure, Sturm, Tebbe, Vogelmeier, Vohland, Wagner, Werner, v. Wiechert, Wilke, Wirth, Zielke aus Marburg.

Fischbach, Uebis aus Würzburg.

Loock aus Stellenbosch.

Laffer aus Bern.



## **Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. JA Werner, Direktor des Zentrums für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, für die Überlassung des Themas, seine wertvolle fachliche Unterstützung und hervorragende wissenschaftliche Betreuung bei der Erstellung der Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. AA Dünne für die umfangreiche Betreuung während allen Phasen, ihr persönliches Engagement und die stetige Motivation, welche sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. HH Müller, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, für seine Beratung bei der Erstellung der Metaanalyse und seine Unterstützung bei den statistischen Berechnungen herzlich danken.

Meinen Eltern danke ich für ihre jahrelange, stetige Geduld, Aufmerksamkeit und Ermutigungen in allen Lebenslagen von meiner Kindheit bis zur Erstellung dieser Arbeit und darüber hinaus.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Die prognostische Signifikanz eines perinodalen  
Wachstums bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im  
Kopf-Hals-Bereich

-Eine Metaanalyse-

im Zentrum für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. JA Werner (Direktor der Universitäts-HNO-Klinik Marburg) mit Unterstützung durch Frau PD Dr. AA Dünne und Herrn PD Dr. HH Müller (Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 19. 04. 2006

Kristina Kessel

Publikation:

European Journal of cancer:

A.A. Dünne, H.H. Müller, D.W. Eisele, K. Kessel, R. Moll, J.A. Werner: Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in HNSCC patients