

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
(Prof. Dr. med. D. Beutner)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Metastasierungsmuster von Kopf-Hals-Karzinomen
bei Erstdiagnose und in der Rezidivsituation**

– Eine retrospektive Analyse –

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christina Gorka

aus
Hannover

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Referent/ in: Prof. Dr. med. F. Ihler

Ko-Referent/-in: PD Dr. Dr. Philipp Kaufmann

Drittreferent/-in: Prof. Dr. Ralf Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 17.08.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Metastasierungsmuster von Kopf-Hals-Karzinomen bei Erstdiagnose und in der Rezidivsituation –Eine retrospektive Analyse-" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den.....

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Maligne Kopf-Hals-Tumoren: Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.2 Lymphabfluss und regionäre Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich	2
1.3 Metastasierung und TNM-Klassifikation	3
1.4 Therapie	5
1.4.1 Operative Therapie des Primärtumors	5
1.4.2 Operative Therapie der regionären Lymphknotenmetastasen (Neck Dissection)..	6
1.4.3 Strahlentherapie	8
1.4.4 Chemotherapie.....	9
1.5 Rezidive.....	9
1.6 Fragestellung	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Ethik	12
2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs	12
2.3 Behandlungsablauf bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in der Klinik für HNO der Universitätsmedizin Göttingen.....	13
2.4 Statistik.....	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Geschlechterverteilung, Tumorverteilung, Altersverteilung	14
3.2 Mundhöhlenkarzinom.....	17
3.3 Oropharynxkarzinom.....	17
3.4 Hypopharynxkarzinom	18
3.5 Larynxkarzinom	18
3.6 Verteilung hinsichtlich pT zu pN im Gesamtkollektiv	19
3.7 Verteilung der Lymphknotenmetastasen.....	20
3.7.1 Mundhöhlenkarzinom.....	20
3.7.2 Oropharynxkarzinom.....	21
3.7.3 Hypopharynxkarzinom	23
3.7.4 Larynxkarzinom	24

3.7.5	Metastasierungsraten aller Tumorregionen	25
3.8	Rezidive.....	27
3.8.1	Rezidive Mundhöhle	27
3.8.2	Rezidive Oropharynx (Tonsille und Zungengrund).....	28
3.8.3	Rezidive Hypopharynx.....	29
3.8.4	Rezidive Larynx	30
4	Diskussion.....	32
5	Zusammenfassung.....	39
6	Anhang.....	41
7	Literaturverzeichnis	47

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
adj.	Adjuvant
DGHNOKHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Gl.	Glandula
HPV	humane Papillomviren
LK	Lymphknoten
M.	Musculus
Mm.	Musculi
MRND	modifizierte radikale Neck Dissection
N.	Nervus
Nn.	Nervi
ND	Neck Dissection
Proc.	Processus
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RND	radikale Neck Dissection
SND	selektive Neck Dissection
TNM	Tumor-Nodus-Metastase
UICC	Union for International Cancer Control
V.	Vena
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZFKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Altersverteilung im Patientenkollektiv.....	16
Abbildung 2:	Tumorverteilung im Patientenkollektiv	16
Abbildung 3:	Verteilung hinsichtlich pT und pN im Gesamtkollektiv	20
Abbildung 4:	Verteilung Lymphknotenmetastasen (Bereich Mundhöhle)	21
Abbildung 5:	Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Oropharynxkarzinomen (Bereich Tonsille).....	21
Abbildung 6:	Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Oropharynxkarzinomen (Bereich Zungengrund)	22
Abbildung 7:	Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei beidseitiger Tumorlokalisation Oropharynx (Bereich Zungengrund)	22
Abbildung 8:	Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Hypopharynxkarzinomen	23
Abbildung 9:	Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Hypopharynxkarzinomen bei beidseitiger Tumorlokalisation.....	23
Abbildung 10:	Anzahl der Lymphknotenmetastasen bei Larynxkarzinomen	24
Abbildung 11:	Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Larynxkarzinomen bei beidseitiger Tumorlokalisation.....	24
Abbildung 12:	Ergebnisse der Metastasierungsraten aller Tumorregionen	25
Abbildung 13:	Ergebnisse der Metastasierungsraten aller beidseitig lokalisierten Tumoren	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Inzidenzrate von Tumorrezidiven nach erfolgter simultaner primärer bzw. adjuvanter Radiochemotherapie, sowie alleiniger Radiotherapie	10
Tabelle 2:	Patientenkollektiv	15
Tabelle 3:	Verteilung hinsichtlich pT und pN (Mundhöhle).....	17
Tabelle 4:	Verteilung hinsichtlich pT und pN (Oropharynx).....	18
Tabelle 5:	Verteilung hinsichtlich pT und pN (Hypopharynx).....	18
Tabelle 6:	Verteilung hinsichtlich pT zu pN (Larynx).....	19
Tabelle 7:	Verteilung hinsichtlich pT und pN im Gesamtkollektiv	20
Tabelle 8:	Tumorrezidiv hinsichtlich die Größe des Primärtumors bei Erstdiagnose	27
Tabelle 9:	Lokoregionäre Rezidive der Mundhöhle nach initialer Therapie	28
Tabelle 10:	Lokoregionäre Rezidive des Oropharynx nach initialer Therapie	29
Tabelle 11:	Lokoregionäre Rezidive des Hypopharynx nach initialer Therapie.....	30
Tabelle 12:	Lokoregionäre Rezidive des Larynx nach initialer Therapie	31

1 Einleitung

1.1 Maligne Kopf-Hals-Tumoren: Epidemiologie und Ätiologie

Unter dem Begriff Kopf-Hals-Tumoren wird eine Vielzahl der im oberen Aerodigestivtrakt lokalisierten Neoplasien zusammengefasst. Mit einer Inzidenzrate von 15/100.000 pro Jahr stellen Kopf-Hals-Tumoren laut Robert Koch-Institut die sechsthäufigste Tumor-entität dar. Männer sind dabei dreieinhalbmal häufiger betroffen als Frauen (Reiter et al. 2009). Als bevorzugte Tumorlokalisation in Europa und Nordamerika ist der Larynx betroffen, gefolgt von Mundhöhle, Oropharynx und Hypopharynx (Rudert 1992). Auch Tumoren des Nasopharynx, der Nasennebenhöhlen sowie der Speicheldrüsen zählen zu den Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches. Über 90 % der Kopf-Hals-Tumoren sind Plattenepithelkarzinome, die nach WHO als maligne Tumoren mit höhergradiger Zelldifferenzierung des Plattenepithels eingestuft werden und histologisch betrachtet durch Hornbildung und Vorhandensein von Interzellularbrücken charakterisiert sind (Ihrler und Weiler 2009). Histologisch unterscheidet man zwischen lymphoepithelialen Karzinomen (Schmincke-Tumor), pleomorphen Karzinomen (Spindelzellkarzinom) sowie verrukösen Karzinomen. Weitere Subtypen sind außerdem das Adenokarzinom und adenoidzystische Karzinome der Speicheldrüsen (Riess und Wurst 1994). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen der 6. und 7. Lebensdekade. Im Jahr 2002 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 19.709 Malignome im Kopf-Hals-Bereich registriert. Der Anteil der männlichen Patienten lag mit 7,2 % deutlich höher als der Anteil der weiblichen Patienten mit 2,1 %. Dazu wird bei Frauen jeder vierte Tumor bereits im frühen Stadium (T1) diagnostiziert. Bei Männern hingegen kann dies nur für jede fünfte Erkrankung verzeichnet werden (Reiter et al. 2009). Sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden, verschlechtert sich die Prognose bei Tumoren der Oberen Luft- und Speisewege um 50 % (Ganzer et al. 1982, Leemans et al. 1994). Die Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen ist bedingt durch das Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren. Exogene Noxen, wie die im Zigarettenrauch enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe, N-Nitrosoverbindungen und aromatische Amine, aber auch Alkohol oder eine Vielzahl gewerblicher Noxen führen eine Epithelschädigung in Form einer Hyperplasie oder Hyperkeratose herbei. Eine kontinuierliche Reizung durch Noxen kann nachfolgend zu Epitheldysplasien führen und letztlich ein Carcinoma *in situ* verursachen. Im Lauf der Zeit wird ein Durchbruch der Basalmembran erfolgen und somit ein invasiv

wachsendes Karzinom entstehen (Heinrich und Waldfahrer 2008). Zudem können mechanische Irritationen entsprechende Neoplasien mit verursachen. Zu weiteren wichtigen Faktoren der Kanzerogenese zählen die genetische Prädisposition sowie virale Infektionen, wie zum Beispiel Epstein-Barr-Virus- und HPV-Infektionen (Henn und Zang 2006, Nola-Fuchs et al. 2012). Die Entstehung von Lippenkarzinomen wird zusätzlich durch die chronische Exposition der im Sonnenlicht enthaltenen UV-Strahlung begünstigt (Reiter et al. 2009).

1.2 Lymphabfluss und regionäre Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich

Das Lymphgefäßsystem der oberen Luft- und Speisewege besteht aus einem engmaschigen oberflächlichen und einem weitmaschigen tiefgelegenen Gefäßsystem. Es spielt eine entscheidende Rolle beim lymphogenen Metastasierungsprozess der in dieser Region lokalisierten Plattenepithelkarzinome. Grundsätzlich werden regionäre Lymphknoten von Sammelknoten unterschieden (Werner 2001). Die etwa 300 regionären Lymphknoten im oberen Aerodigestivtrakt, die einem Organ bzw. einer bestimmten Region zuzuordnen sind, stellen die erste Filterstation der Lymphflüssigkeit dar. Von dort wird die Lymphe anschließend in zentrale Lymphknoten oder Sammelknoten in relativ konstanter und vorhersehbarer Richtung weitergeleitet (Werner 2002a). Im Kopf-Hals-Bereich zählen beispielsweise die infraaurikulären, die okzipitalen oder parotidealen Lymphknoten zu den regionären Lymphknoten. Den Sammelknoten hingegen gehören die tiefen Halslymphknoten an, die entlang der großen Gefäße verlaufen (Reichert und Gosau 2011). Dem jugulofazialen Venenwinkel ist eine maßgebliche Bedeutung zuzusprechen, da die Lymphe hier von schräg-horizontal aus dem Kopfbereich nach vertikal in die tiefen Halslymphgefäße fließt (Reichert und Gosau 2011). Da die Lymphknoten dieser Region einen Großteil der Lymphe aus dem Kopf-Hals-Bereich erhalten, spielt der jugulofaziale Venenwinkel hinsichtlich der lymphogenen Metastasierung eine wichtige Rolle. Aus dem subklaviojugulären Venenwinkel fließt die Lymphe links weiterhin zusammen mit dem Ductus thoracicus sinister in die V. subclavia. Der Ductus thoracicus dexter mündet im Gegensatz dazu in den rechten Venenwinkel (Heinrich und Waldfahrer 2008). Die Grundlage für das Verständnis für den lymphogenen Metastasierungsprozess und eine klinisch relevante anatomische Unterteilung von Halslymphknoten bildete Henry Rouvière 1932. Mit seinem Schrifttum über die Anatomie der menschlichen Lymphknoten etablierte er eine Nomenklatur und Topographie der Kopf-Hals-Lymphknoten, die auch in den nachfolgenden Jahrzehnten im klinischen Alltag ihre Relevanz

behält (Lindberg 1972). 1972 gelang es Lindberg anhand einer retrospektiven Studie mit 2.044 Patientenakten, pathophysiologische Mechanismen hinsichtlich einer lymphogenen Metastasierungsfrequenz und -richtung von Kopf-Hals-Karzinomen zu beschreiben. Zusätzlich zu den parotidealen Lymphknoten unterschied er in diesem Zusammenhang auf jeder Halsseite neun Lymphknotenregionen. Diese Ergebnisse schufen die Grundlage einer klinisch praktikablen Systematik, die Lymphknoten im oberen Aerodigestivtrakt anhand von Levels zu differenzieren (Lindberg 1972). Anfang der 1980er Jahre überarbeiteten Shah et al. vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York die von Lindberg vorgenommene Lymphknotengruppierung und beschrieben eine Lymphknotenklassifikation, bei der sechs Halslymphknotenregionen entsprechend ihrer Level kategorisiert wurden. Da die Bezeichnung Level vornehmlich mit der Eindringtiefe von Tumoren assoziiert wird, galt es, diese durch den Begriff Region zu ersetzen (Shah et al. 1981). Diese Nomenklatur bildete 1991 den Grundstein der Halslymphknotenklassifikation der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery nach Robbins, die aus klinischen und chirurgischen Gesichtspunkten in sechs Lymphknotenlevel unterteilt ist (Robbins et al. 1991). Später verabschiedete das Committee for Neck Dissection Classification der American Head and Neck Society im Jahr 2002 eine optimierte Neufassung der Halslymphknoteneinteilung (Robbins et al. 2002). Auf Basis der Robbins-Klassifikation werden folgende Lymphknotengruppen unterschieden und entsprechend ihrer Level zugeordnet. Die Tabelle A.1 beschreibt in welchen anatomischen Strukturen sich die einzelnen Halslymphknotenregionen befinden. Die retroaurikulären, die subokzipitalen, die parotidealen und retropharyngealen Lymphknoten sind im Zuge dessen nicht erfasst (Reichert und Gosau 2011).

1.3 Metastasierung und TNM-Klassifikation

Malignome des oberen Aerodigestivtraktes metastasieren primär in die regionären Lymphknoten (Rudert 1992). Von einer Metastasierung spricht man dann, wenn sich Tumorzellen vom Primärtumor absiedeln und in die extrazelluläre Matrix gelangen. Durch veränderte Zell-Zell-Kontakte verlieren Tumorzellen zunächst ihre Adhäsion zum Primärtumor und lösen sich von diesem ab (Chambers et al. 2001). Tumorzellen besitzen neben ihrer angiogenetischen Fähigkeit auch das Bestreben, sowohl inner- als auch außerhalb des Tumors ein Netzwerk von Lymphgefäßen zu bilden. Des Weiteren können sie sich durch Intravasation dem Blut- und Lymphsystem anschließen (Chambers et al. 2001). Darüber gelangen die Tumorzellen zum Zielorgan, wo sie weiter proliferativ und

angiogenetisch wirksam werden. Die Ansiedelung der Tumorzellen vollzieht sich in einem mehrstufigen, komplexen Vorgang, der spezifisch für das Zielorgan ist (Howell und Grandis 2005). Das bedingt die Entstehung einer Metastase (Röper et al. 2009). Hämato-gene Metastasierungen spielen bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eine untergeordnete Rolle. Charakteristisch für diese Tumoren ist eine hohe Rate an lympho-genen Metastasen (ca. 60 %) (Lim et al. 2006). Da die Lymphe im Kopf-Hals-Bereich sowohl ipsi-, als auch kontralateral weitergeleitet wird, erhöht sich die Wahrscheinlich-keit einer bilateralen Lymphknotenmetastasierung (Rudert 1992). Rund 60 % der Patien-ten befinden sich bei Diagnosestellung in einem intermediären oder lokal fortgeschritte-nen Stadium (Stupp und Vokes 1998). Dies zeigt, dass sich mit zunehmender Primärtu-morgröße auch die Anzahl der zervikalen Metastasen häuft. Eine Übersicht von Werner aus dem Jahr 2002 soll in der Tabelle A.2 einen Überblick hinsichtlich der Metastasie-rungsfrequenz schaffen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen laut Werner Mund-bodenkarzinome eine Metastasierungsrate von 30 % bis 65 % auf und Zungengrundtu-moren eine Metastasierungsrate von 50 % bis 58 %. Bei Tumoren im Bereich des Sinus piriformis lassen sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 52 % bis 87 % der Erkrankten bereits Lymphknotenmetastasen ausmachen. Supraglottiskarzinome haben eine Metasta-sierungsrate von 31 % bis 70 % (Werner 2002b).

Die Prognose sowie der Erfolg von Therapiemaßnahmen werden insbesondere von der Größe des Primärtumors und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bestimmt (Stupp und Vokes 1998). Grundlage einer einheitlichen Tumor-Nodus-Metastase-Klassi-fikation (TNM-Klassifikation) bildeten 1943 Denoix und Baclesse zunächst für Brust- und Kehlkopftumoren, die 1955 von der Union for International Cancer Control (UICC) übernommen und veröffentlicht wurde. Das TNM-System stellt eine seither weltweit etablierte Klassifikation zur Stadieneinteilung maligner Tumoren dar, die regelmäßig überarbeitet und ergänzt wird (Sobin und Brierley 2010). Die aktuelle TNM-Klassifika-tion der UICC liegt seit 2017 in der 8. Auflage vor. Sie beschreibt die Ausdehnung eines Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose und beruht auf den Hauptkriterien der Krebserkran-kung. Das T-Stadium beschreibt den Primärtumor (T). Die Definitionen der T-Klassifi-kationen von Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen sind anhänglich in den Tabellen A.3-A.7 beschrieben. Mit der N-Klassifikation wird der Be-fund der regionären Lymphknoten (N) erfasst. Diese ist bei Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx einheitlich und wird im Anhang A.8 dargestellt. Die M-Kategorie erfasst Fernmetastasen (M) (Sobin und Brierley 2010). Wie Tabelle A.9 im Anhang zeigt, sollen zusätzliche Ziffern zu der jeweiligen Klassifikation Hinweise auf

die Ausdehnung des Tumorgeschehens geben (T1, T2, T3, T4/ N0, N1, N2, N3/ M0, M1) (Wittekind et al. 2015). Somit werden Tumoren wie folgt dargestellt, und stets entsprechend eines immer gleichen Musters beschrieben: Zum einen in die Anatomie der Bezirke, sowie in die Anatomie der Lymphknoten, zum anderen wird die pathologische Klassifikation des Primärtumors durch die Abkürzungen T/ pT formuliert. Die klinische Klassifikation (cTNM) wird getroffen auf Basis von prätherapeutisch erhobenen Befunden, bildgebenden Verfahren, endoskopischen Untersuchungen, Biopsien, einer chirurgischen Exploration und anderen Verfahren und unterschieden von der posttherapeutischen histopathologischen Klassifikation (pTNM), die wegweisend für die adjuvante Therapie ist (Robbins et al. 1991). Die Abkürzungen N/ pN stehen für die klinisch pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten und die Bezeichnung M/ pM beschreibt die klinisch pathologische Klassifikation der Fernmetastasen (Wittekind et al. 2015).

Die Einteilung der histomorphologischen Malignitätsgraduierung erfolgt nach vier unterschiedlichen Graden (Ihrler und Weiler 2009): Das Karzinomgewebe zeigt sich bei Grad 1 gut differenziert. Bei Grad 2 sind die Zellen mäßig differenziert und bei Grad 3 sind sie schlecht oder niedrig differenziert. Grad 4 weist eine undifferenzierte Zellstruktur auf. Das histopathologische Grading von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich gibt Aufschluss über den Grad der Differenzierung und somit über den Malignitätsgrad von Tumoren (Werner und Dünne 2002).

1.4 Therapie

1.4.1 Operative Therapie des Primärtumors

Bei einem kurativen Therapieansatz wird, wenn möglich, die operative Entfernung des Primärtumors als erste Wahl bevorzugt (Gore et al. 2015). Die Ziele einer operativen Therapie bestehen in der vollständigen Entfernung mit negativen Resektionsrändern einschließlich der Resektion regionärer Lymphknotenmetastasen (R0-Resektion). Zur Verbesserung der Überlebensrate wird ein Resektionsabstand des Primärtumors von mindestens 5 mm oder mehr empfohlen (Loree und Strong 1990).

Eine operative Behandlung der Tumoren im oberen Aerodigestivtrakt kann entweder über offene Zugangswege, transoral oder durch ein roboterassistiertes Verfahren durchgeführt werden (Mandapathil et al. 2014). Besonders günstig für den Funktionserhalt ist die Entfernung durch ein transorales chirurgisches Verfahren. Nach der Einführung des CO₂-Lasers zur Behandlung von gutartigen Tumoren und Kehlkopftumoren im sehr frühen Stadium gemäß Jako und Strong in den 1970er-Jahren (Strong und Jako 1972) weitete

Steiner die Indikation zur transoralen Lasermikrochirurgie Anfang der 1980er-Jahre auf nahezu alle Kategorien maligner Tumoren des oberen Aerodigestivtrakts aus (Steiner 1988). Die Verwendung der transoralen Laserchirurgie ermöglicht es, den Verlust von gesundem Gewebe zu reduzieren und umfangreiche Rekonstruktionsverfahren zu minimieren (Steiner et al. 2001). Weil funktionell wichtige Strukturen für den Schluckakt nicht so stark in Mitleidenschaft gezogen werden wie bei einem offenen chirurgischem Verfahren, wird die Zahl postoperativer Aspirationspneumonien gesenkt (Ambrosch et al. 2001). Weiterhin kann durch eine geringere Ödembildung während und nach der Operation auf eine Tracheotomie häufig verzichtet werden (Kutter et al. 2007). Aus dem Erhalt dieser funktionellen Strukturen resultiert eine verbesserte Lebensqualität der betroffenen Patienten. Zudem liegt die Morbiditätsrate bei der transoralen Lasermikrochirurgie niedriger als bei einer konventionellen offenen Operation (Steiner et al. 1991). Eine Sonderform der transoralen Tumorresektion stellt die transorale roboterassistierte Chirurgie (daVinci-Operationssystem) dar (Mandapathil et al. 2014). In den sehr fortgeschrittenen Tumorstadien stehen offene Verfahren zur Verfügung. Sie beinhalten die laterale Pharyngotomie für Tumoren des seitlichen Zungengrunds sowie der seitlichen Rachenwand, die mediane Pharyngotomie für ein- oder doppelseitige Zungengrundtumoren mit Ausdehnung bis zum Kehlkopfeingang, sowie die paramediane oder mediane Mandibulotomie für ausgedehnte Oropharynxkarzinome. Im Falle ausgedehnter Tumorresektionen ist aus funktionellen Gründen, in der Regel, eine plastische Defektdeckung unerlässlich. Diese kann beispielsweise durch einen Musculus-pectoralis-major-Lappen oder durch ein Radialistransplantat erfolgen (Brehmer und Lambert 2003). Die Laryngektomie als ablative Operation bedeutet den anatomischen und funktionellen Verlust des Kehlkopfes.

1.4.2 Operative Therapie der regionären Lymphknotenmetastasen (Neck Dissection)

Die zervikale Lymphadenektomie (Neck Dissection) bildet die Behandlungsmethode zur Entfernung von Halslymphknotenmetastasen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen. Im Jahre 1906 legte George Washington Crile die Grundlagen für diese Operationstechnik. Seine Erstbeschreibung der radikalen Neck Dissection brachte den entscheidenden Fortschritt in der Behandlung zervikaler Lymphknotenmetastasen (Rinaldo et al. 2008). Die RND wurde 1941 von Martin durch ein strahlentherapeutisch-chirurgisches Verfahren etabliert, um einen höheren therapeutischen Effekt zu erzielen und galt bis Ende der 60er-Jahre als Therapie der Wahl. In den darauffolgenden Jahrzehnten wurde die Neck Dissection weiter modifiziert. Im Vordergrund stand dabei die Erhaltung einer oder aller

nichtlymphatischen Strukturen, nämlich der V. jugularis, des N. accessorius und des M. sternocleidomastoideus, die bis zu diesem Zeitpunkt in der Regel ausnahmslos entfernt wurden. Zusätzlich wurden die Lymphknotenlevel I-V, die Gl. parotidea sowie die Gl. submandibularis reseziert. Ursache dieser Modifikation waren Bestrebungen, funktionelle und kosmetische Beeinträchtigungen zu reduzieren und damit die Lebensqualität der Patienten zu heben (Rudert 1992). Die im Jahr 2000 aktualisierte Neck Dissection-Klassifikation der American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery unterscheidet bis heute RND, erweiterte RND, MRND und SND (Robbins et al. 2002).

Die RND beinhaltet die vollständige Entfernung der Lymphknotenlevel I-V, einschließlich von N. accessorius, V. jugularis interna und M. sternocleidomastoideus. Die erweiterte RND enthält die zusätzliche Entfernung einer oder mehrerer weiterer Lymphknotengruppen und bzw. nicht lymphatischer Strukturen wie der A. carotis externa, des N. hypoglossus, des N. vagus oder der paravertebralen Muskulatur. Von einer MRND spricht man, wenn es darüber hinaus zu einer Entfernung der Lymphknoten der Level I-V kommt. Eine, mehrere oder alle nichtlymphatische Strukturen (N. accessorius und/ oder V. jugularis interna und/ oder M. sternocleidomastoideus) werden jedoch belassen. Als SND wird die Entfernung ausschließlich der tumordrainierenden Lymphknotenlevel bei einer intendierten Schonung der sonstigen Level bezeichnet. Zu klassischen SND-Typen zählen die SND I-III, die SND I-V, die SND II-IV und die SND II- (Robbins et al. 2002). Ein Vorteil, den ein operatives Vorgehen bieten kann, ist die histopathologische Verifizierung oder der Ausschluss von Tumorbefall bei zuvor klinisch unauffällig diagnostizierten Halslymphknoten (cN0). Damit ist auch bei noch sehr kleinen okkulten Metastasen anschließend die Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie möglich (Steiner und Hommerich 1992).

Die Indikation zur Neck Dissection bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich hängt ab von der Größe und Lokalisation des Primärtumors, sowie dem klinischen Verdacht einer regionalen Lymphknotenmetastasierung. Die therapeutische Neck Dissection dient der Entfernung von klinisch wahrscheinlichen Lymphknotenmetastasen (Kategorie cN1-cN3) im Kopf-Hals-Bereich. Eine elektive Neck Dissection wird zur Diagnostik und Entfernung von okkulten Metastasen bei zuvor klinisch unauffälligem Halslymphknoten (Kategorie cN0) durchgeführt (Byers et al. 1998). Grundlage hierfür ist die Annahme, dass bei frühen Tumorstadien eine bis zu 20 %-ige Wahrscheinlichkeit einer okkulten Lymphknotenmetastasierung bestehen kann (Weiss et al. 1994).

Die radikale Neck Dissection ist in Europa meist nur der Behandlung von Metastasen vorbehalten, die entweder die Größe N3 erreichen oder nicht-lymphatischen Strukturen infiltrieren. Die modifizierte radikale Neck Dissection ist bei klinisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen indiziert. Sie wird beidseitig durchgeführt, falls klinisch befundene Halslymphknoten der Kategorie cN2c vorliegen, also eine beidseitige lymphogene Metastasierung. Um eine Entstehung von Lymphödemen zu vermeiden, sollte der Erhalt der V. jugularis zumindest auf einer Halsseite angestrebt werden, soweit dies onkologisch vertretbar ist (Theissing et al. 2006). Eine selektive Neck Dissection kann auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium in Betracht gezogen werden (Canis et al. 2012).

1.4.3 Strahlentherapie

Besonders in frühen Tumorstadien (T0, T1) und bei kleinen Tumoren kann eine alleinige Strahlentherapie der operativen Therapievariante vorgezogen werden (Budach et al. 2001). Die primäre Radiotherapie stellt gerade dann eine Option dar, wenn eine operative Therapie kontraindiziert ist, oder eine Operabilität vor allem bei fortgeschrittenen Tumorstadien nicht gegeben ist (Leitlinie Larynxkarzinom 2019, Kalogeridi et al. 2014). In Abhängigkeit von Tumorgröße und Tumorlokalisation besteht eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 70 %, die lokale Tumorentwicklung langfristig zu kontrollieren. Gerade im Hinblick auf kosmetische und funktionelle Beeinträchtigungen insbesondere bei Zungen- und Larynxkarzinomen kann abgewogen werden, ob eine alleinige Strahlentherapie einer operativen Therapie vorgezogen werden sollte (Budach et al. 2001). Vor allem bei jungen Patienten muss jedoch bedacht werden, dass eine Radiotherapie nur einmal durchgeführt werden kann (Odell et al. 2008).

Indikation für eine adjuvante postoperative Radiotherapie stellt ein Tumor der Kategorie $\geq pT3$ und/ oder ein Tumor der Kategorie N2a-3 dar (Cooper et al. 2004). Eine weitere Indikation für eine adjuvante Radiotherapie ist die R1-R2 Resektion, d.h. wenn ein Residualtumor vorhanden ist (Forastiere 1999). Ein adjuvanter Strahlentherapiebeginn sollte unmittelbar nach Abschluss der Wundheilung erfolgen, also ca. sechs Wochen nach einem operativen Vorgehen. Dies soll die Gefahr einer postoperativen Tumorzellproliferation und eines möglichen Rückfallrisikos einschränken (Budach et al. 2001). Der Bestrahlungsfokus richtet sich neben der Primärtumorregion ebenso auf die regionären Lymphabflussbahnen, wobei die Gesamtdosis bei konventioneller Fraktionierung 70 Gy beträgt. Diese wird in mehreren Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy fünfmal pro Woche verabreicht (Wolff et al. 2012).

1.4.4 Chemotherapie

Eine alleinige Chemotherapie kann die lokale Tumorkontrolle hinsichtlich der Heilungschancen von Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt in der Regel nicht verbessern. Die Wirksamkeit ist stark abhängig vom Stadium der Erkrankung sowie von der Art und Effektivität der Primärtherapie. Eine Chemotherapie hat sich jedoch als palliatives Therapiekonzept etabliert (Pignon et al. 2009). So wird eine Hochdosis-Chemotherapie mit 5-Fluoruracil in Kombination mit Carboplatin bei nicht resektablen Tumoren empfohlen (Haddad et al. 2013).

1.5 Rezidive

Tumorrezidive im Kopf-Hals-Bereich entstehen in 80 % bis 90 % der Fälle innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre nach Auftreten des Primärtumors. In der Literatur finden sich, wie Tabelle 1 zeigt, in Abhängigkeit von Primärtherapie und Nachbeobachtungszeitraum unterschiedliche Angaben zum Auftreten von Lokalrezidiven. Diese schwanken je nach Autor zwischen 18 % und bis zu 52 %. Hervorzuheben ist hier, dass die Inzidenzrate von Tumorrezidiven durch ein chirurgisches Vorgehen in Kombination mit einer Radiochemotherapie in der Primärtherapie, im Vergleich zu einer primären Radiochemotherapie bzw. alleiniger Radiotherapie erheblich vermindert ist.

Tabelle 1: Inzidenzrate von Tumorrezidiven nach erfolgter simultaner primärer bzw. adjuvanter Radiochemotherapie, sowie alleiniger Radiotherapie

Referenz	Patienten (n)	Inzidenz Lokalrezidiv (%)	Primärtherapie
Bernier et al. (2004)	334	18	Chirurgie + adj. RCT/ RT
Budach et al. (2005)	384	50	Primäre RCT / RT
Cooper et al. (2004)	459	18	Chirurgie + adj. RCT/ RT
Dobrowsky und Naude (2000)	239	52	Primäre RCT / RT
Huguenin et al. (2004)	2242	49	Primäre RCT / RT
Jeremic et al. (2000)	130	50	Primäre RCT / RT

Die Manifestation von Rezidiven korreliert mit der Größe des Primärtumors (Dhooge et al. 1998, Hiratsuka et al. 1997), der Anzahl der initial tumorbefallenen Lymphknoten (> 3), dem Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa sowie mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen mit Kapselruptur. Etwa ein Viertel der auftretenden Rezidive gehen als Zweittumoren aus bereits vorbehandelten Regionen hervor (Henn und Zang 2006, Eckardt et al. 2004). Tumorrezidive werden hinsichtlich ihrer Lokalisation des Auftretens in Lokalrezidive (an gleicher Stelle wie der Primärtumor lokalisiert), in lokoregionäre Rezidive (bezeichnet das Auftreten eines Tumors in den regionären Lymphknoten des Primärtumors) und Fernrezidive (treten in einem anderen Organsystem auf) unterteilt (Nagata et al. 2013). Als Therapiemodalitäten können - je nach Ausmaß - ein operatives Vorgehen bzw. ein der Primärtherapie ähnliches radioonkologisches Therapiekonzept in Betracht gezogen werden (Brehmer und Lambert 2003). Da im Moment der Diagnose eines Tumorrezidivs die Möglichkeiten eines kurativen Therapieansatzes oft erschöpft sind, dürfen auch palliative Therapiekonzepte nicht außer Acht gelassen werden. In diesem Fall wird auf operative Eingriffe zugunsten nichtchirurgischer Therapiekonzepte verzichtet (Eckardt et al. 2004).

1.6 Fragestellung

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft ist noch nicht abschließend geklärt, wo in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung und -größe sowie vom klinischen Verdacht auf eine regionäre Metastasierung, die Grenzen für ein selektives Vorgehen bei der Neck Dissection zu ziehen sind. Daher soll die vorliegende Arbeit erstens Antwort auf die Frage liefern, in welchen Lymphknotenregionen Metastasen in Abhängigkeit vom Primärtumor bei einer operativen Therapie lokalisiert sind. Zum Zweiten soll gezeigt werden in welchem Ausmaß sich ein regionäres Rezidiv in operierten Lymphstationen nach selektiver Neck Dissection zeigt und drittens in welchem Ausmaß eine Kapselruptur ein Rezidiv beeinflusst.

2 Material und Methoden

2.1 Ethik

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer retrospektiven Auswertung von Patientendaten, die der zuständigen Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen zur Beurteilung vorgelegt wurde. Die ethische Unbedenklichkeit wurde mit dem Geschäftszeichen 12/11/16An bescheinigt. Die pseudonymisierte Bearbeitung und Auswertung dieser Patientendaten wurde ausschließlich durch medizinisches Personal vorgenommen.

2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

In der Studie wurden die Daten von 1.653 Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätsmedizin Göttingen aus papiergebundenen und elektronischen Patientenakten retrospektiv erfasst und ausgewertet. Jene Patienten wurden in den Jahren 1986 bis 2012 behandelt. Die Ergebnisse der lebenden oder bereits verstorbenen Patienten wurden in eine vorhandene Datenbank eingepflegt. Daraus wurden das Lymphknotenmetastasierungsmuster und die Rezidivhäufigkeit ermittelt. Alle Patienten wurden gemäß der 7. Auflage der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union for International Cancer Control (UICC) eingeordnet.

Es handelte sich um Patienten mit Mundboden-, Oropharynx-, Larynx- und Hypopharynxkarzinomen, die in kurativer Zielsetzung eine transorale lasermikrochirurgische Tumoresektion erhielten. Alle Patienten hatten einen positiven Halslymphknotenbefund während einer Neck Dissection oder es lag im weiteren Behandlungsverlauf ein regionäres ein Rezidiv vor. Alle Patienten waren zudem initial frei von Fernmetastasen. Von diesen Parametern ausgehend wurden die Ergebnisse tabellarisch zusammengefasst und ausgewertet. Hierbei wurden Patientendaten hinsichtlich des Alters, Geschlechts und der Tumorregion erfasst. Des Weiteren wurde unterschieden, ob es sich bei der Primärtherapie um eine ipsilaterale oder kontralaterale Neck Dissection handelte und in welchen Lymphknotenregionen die Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden. Hierbei konnte die Metastasierungsrate und somit die Anzahl der Lymphknotenmetastasen in den einzelnen Lymphknotenregionen bestimmt werden.

Weiterhin wurde anhand der 7. Version der TNM-Klassifikation der UICC/AJCC untersucht, wie sich die Größe des Primärtumors (pT) auf den Befund der regionären Lymph-

knoten (pN) auswirkt. Außerdem wurde der Zeitraum von der Erst-diagnose des Primärtumors bis zum Auftreten eines Rezidivs und die lokoregionäre Rezidivrate der einzelnen Tumorentitäten bestimmt.

2.3 Behandlungsablauf bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in der Abteilung für HNO der Universitätsmedizin Göttingen

Zur Diagnostik erfolgte in der Klinik für HNO der Universitätsmedizin Göttingen zunächst eine klinische Untersuchung mit Lupenlaryngoskopie und anschließend eine Panendoskopie in Intubationsnarkose. Dadurch sollte zum einen die Ausdehnung der Tumorerkrankung eingeschätzt und zum anderen die Verdachtsdiagnose durch Gewebeproben histopathologisch verifiziert werden. Zur bildgebenden Diagnostik zählten die Computertomographie des Halses und Thorax sowie eine Sonographie des Abdomens.

Zur chirurgischen Therapie in kurativer Zielsetzung erfolgte die Entfernung des Primärtumors bei allen in dieser Arbeit untersuchten Patienten durch transorale Lasermikrochirurgie. Im Falle einer präoperativ detektierten Lymphknotenmetastasierung wurde eine therapeutische uni- bzw. bilaterale Neck Dissection indiziert. Zeigte sich im präoperativen Staging kein Anhalt für eine Lymphknotenmetastasierung, so erfolgte eine elektive Neck Dissection unter bestimmten Voraussetzungen. Dazu zählten unter anderem supraglottische Karzinome und Tumoren größer als T3.

Eine adjuvante Radiochemotherapie wurde beim Nachweis von Halslymphknotenmetastasen bzw. einer Tumorausdehnung von pT3 oder größer vorgenommen. Die Tumornachsorge erfolgt in den ersten drei Jahren postoperativ alle drei Monate. In den anschließenden zwei Jahren reduzierte sich die Nachsorgehäufigkeit auf zwei Verlaufskontrollen pro Jahr.

2.4 Statistik

Die Bearbeitung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2008 für Mac OS. Zahlenwerte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Aufgrund des retrospektiven explorativen Charakters der Untersuchung erfolgte eine deskriptive Aufarbeitung der erhobenen Daten.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlechterverteilung, Tumorverteilung, Altersverteilung

Bei 789 von insgesamt 1.635 Patienten, die im Untersuchungszeitraum mit einem Kopf-Hals-Tumor behandelt wurden, wurde keine Neck Dissection in der Primärtherapie vorgenommen und auch kein Rezidiv im Behandlungsverlauf diagnostiziert. Bei 533 Patienten, die per Neck Dissection therapiert wurden, waren die Daten entweder durch die abgelaufene Aufbewahrungsfrist der Akten nicht mehr einsehbar, oder es fehlte in den pathologischen Befunden eine Angabe zur Lokalisation der Lymphknotenmetastasen. In der Gesamtheit war es so möglich, Daten von 313 Patienten mit Mundhöhlen-, Oro-pharynx, Hypopharynx- und Larynxkarzinom auszuwerten.

Bei 285 der 313 Patienten wurden während der Neck Dissection insgesamt 456 Lymphknoten reseziert, die histologisch tumorbefallen und die durch eine genaue Levelangabe eindeutig zuzuordnen waren. Von 313 Erkrankten hatten 28 Patienten initial klinisch unauffälligen Lymphknoten. Bei diesen wurde in der Primärtherapie keine Neck Dissection vorgenommen, sie bildeten jedoch im Verlauf der Erkrankung ein lokoregionäres Rezidiv.

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten lag der Altersdurchschnitt zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt. Der Anteil der männlichen Erkrankten war verglichen mit den weiblichen Erkrankten deutlich höher. Die Mehrzahl der Karzine im Kopf-Hals-Bereich wurden postoperativ als pT3-Tumoren diagnostiziert. Das entspricht einer Patientenanzahl von 126 (40 %). Bei 89 Patienten (28 %) lag ein Tumor der Größe pT2 vor, 58 Patienten (19 %) hatten einen Tumor der Größe pT4 und 40 Patienten (30 %) einen Tumor der Größe pT1. Hinsichtlich des postoperativen regionären Lymphknotenstatus (pN-Kategorie) wiesen 170 Patienten (54 %) einen Lymphknotenstatus von pN2 auf. Hinzu kamen 89 Patienten (28 %) mit einem Lymphknotenstatus von pN1. Bei 26 Patienten (8 %) lag ein Lymphknotenstatus von pN0 vor. Da bei 28 von 313 Patienten keine zervikale Lymphadenektomie in Form einer Neck Dissection durchgeführt wurde, existiert bei diesen Patienten kein regionärer Lymphknotenstatus und erklärt die Differenz in der Gesamtsumme hinsichtlich der pN-Kategorie. Tabelle 2 beschreibt wichtige Eckdaten des Gesamtpatientenkollektivs.

Tabelle 2: Patientenkollektiv

Charakterisierung	Anzahl der Patienten n=313	Prozentualer Anteil
Geschlecht		
m	256	82 %
w	57	18 %
Alter		
<50	74	23 %
50-60	106	34 %
60-70	96	31 %
>70	37	12 %
Tumorlokalisation		
Mundhöhle	57	18 %
Oropharynx	93	30 %
Hypopharynx	81	26 %
Larynx	82	26 %
pT-Kategorie		
pT1	40	13 %
pT2	86	27 %
pT3	123	40 %
pT4	64	20 %
pN-Kategorie		
pN0	26	8 %
pN1	89	28 %
pN2	170	54 %
pN3	0	0 %
ohne ND	28	9 %

Wie Abbildung 1 zeigt, lag bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Kopf-Hals-Tumoren der Erkrankungsgipfel zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade bei deutlich geringerem Anteil von weiblichen als männlichen Patienten.

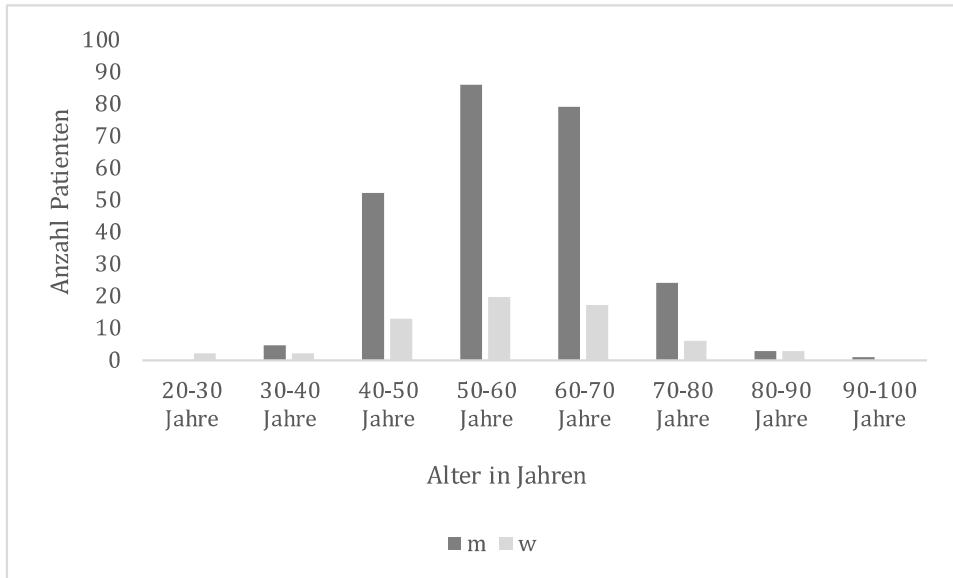


Abbildung 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv

Bei 57 Erkrankten handelte es sich um Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom. Bei 93 Patienten war der Tumor im Oropharynx (Zungengrund oder Tonsille) lokalisiert. Von 313 Patienten litten 81 an einem Hypopharynxkarzinom. 82 Erkrankte waren von einem Larynxkarzinom betroffen. Abbildung 2 zeigt die Anzahl der Tumorerkrankten.

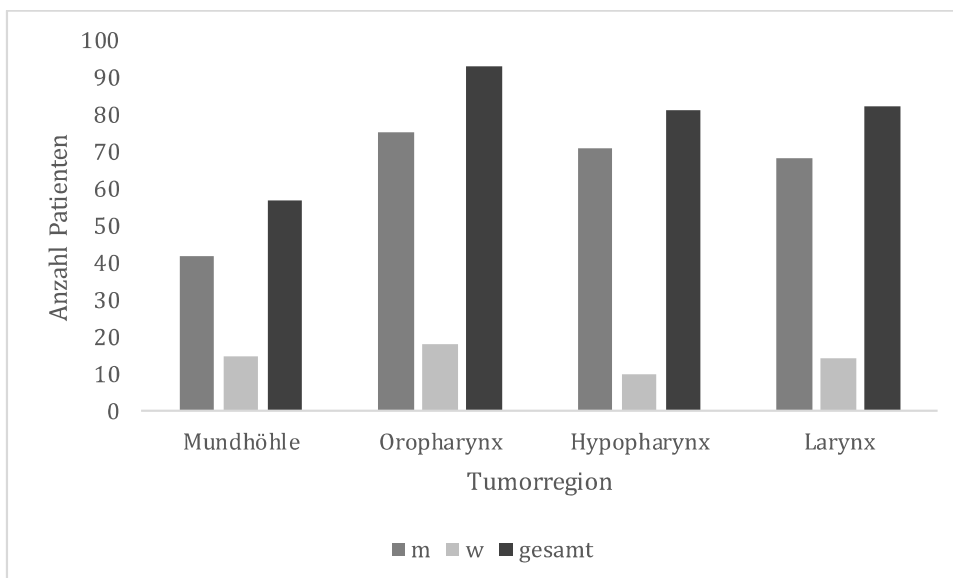


Abbildung 2: Verteilung der Tumorregion im Patientenkollektiv

3.2 Mundhöhlenkarzinom

Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom stellten sich überwiegend mit frühen Tumorstadien (pT1 und pT2) vor. Bei 15 Patienten lag ein Tumor der Größe pT3 vor und fünf Patienten hatten einen Tumor der Größe pT4. In der N-Kategorie zeigte sich ein positiver Lymphknotenbefall von pN1 bei 20 Erkrankten und pN2b bei 16 Erkrankten. Bei fünf Erkrankten lag ein regionärer Lymphknotenstatus von pN2c vor, bei einem Patienten ein Lymphknotenbefall der Kategorie pN2a. Bei vier Patienten wurde aufgrund klinisch unauffälliger Lymphknoten keine Neck Dissection durchgeführt, somit fehlte in vier Fällen die histologische Auswertung der pN-Kategorie. Tabelle 3 verdeutlicht die Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung von pT und pN bei Erkrankten mit einem Karzinom in der Mundhöhle.

Tabelle 3: Verteilung hinsichtlich pT und pN (Mundhöhle)

	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3	Keine ND	Total
pT1	1	6	0	1	0	0	2	10
pT2	6	8	1	8	2	0	2	27
pT3	3	4	0	6	2	0	0	15
pT4	1	2	0	1	1	0	0	5
Total	11	20	1	16	5	0	4	57

3.3 Oropharynxkarzinom

Die Patientengruppe mit den Oropharynxkarzinomen setzte sich aus Patienten mit einem Tumor im Bereich der Tonsille zusammen und aus Patienten, die von einem Karzinom im Bereich des Zungengrundes betroffen waren. Tabelle 4 zeigt, dass ein Großteil der Tumoren im lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (pT3/ pT4) wurde. Bei 48 Patienten lag ein Lymphknotenstatus von pN2b vor. Bei zwei Patienten wurde keine Neck Dissection durchgeführt. Somit blieb in zwei Fällen eine histologische Auswertung der pN-Kategorie aus.

Tabelle 4: Verteilung hinsichtlich pT und pN (Oropharynx)

	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3	Keine ND	Total
pT1	0	6	0	6	0	0	0	12
pT2	2	2	1	15	4	0	0	24
pT3	3	5	3	19	3	0	2	35
pT4	0	6	4	8	4	0	0	22
Total	5	19	8	48	11	0	2	93

3.4 Hypopharynxkarzinom

Bei einem Großteil der Patienten (55) mit einem Hypopharynxkarzinom lag ein Tumor im lokal fortgeschrittenen Stadium vor. Bei 38 Patienten wurde ein Lymphknotenstatus der Kategorie pN2b diagnostiziert. Bei vier Patienten wurde auf eine Neck Dissection verzichtet. Somit gab es in diesen vier Fällen keine histologische Auswertung der pN-Kategorie. Tabelle 5 verdeutlicht die Verteilung von pT und pN bei den Erkrankten mit einem Tumor im Bereich des Hypopharynx.

Tabelle 5: Verteilung hinsichtlich pT und pN (Hypopharynx)

	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3	Keine ND	Total
pT1	1	5	1	5	0	0	0	12
pT2	3	5	0	5	1	0	0	14
pT3	0	7	1	18	3	0	4	33
pT4	0	9	0	10	3	0	0	22
Total	4	26	2	38	7	0	4	81

3.5 Larynxkarzinom

Die Diagnose der Larynxtumoren erfolgte häufig im fortgeschrittenen Stadium. Bei 27 Erkrankten wurde der Tumor im frühen Stadium festgestellt. Bei 55 Patienten befand sich der Tumor im fortgeschrittenem Stadium. Der Lymphknotenstatus wurde bei 24 Patienten mit einem Larynxkarzinom in die Kategorie pN1 eingeordnet. Ein Lymphknotenbefall der Kategorie pN2b lag bei 22 Patienten vor. Da bei 18 Patienten keine Neck Dissection durchgeführt wurde, erfolgte in diesen Fällen keine histologische Auswertung der

pN-Kategorie. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Verteilung von pT zu pN bei Patienten mit Larynxkarzinomen.

Tabelle 6: Verteilung hinsichtlich pT zu pN (Larynx)

	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3	Keine ND	Total
pT1	0	0	0	0	1	0	5	6
pT2	3	3	0	7	1	0	7	21
pT3	3	17	1	9	4	0	6	40
pT4	0	4	0	6	5	0	0	15
Total	6	24	1	22	11	0	18	82

3.6 Verteilung hinsichtlich pT zu pN im Gesamtkollektiv

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der 313 Patienten mit Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen, traten Malignome des oberen Aerodigestivtraktes überwiegend im fortgeschrittenen Tumorstadium auf. Bei 123 Patienten wurde die Größe des Karzinoms der Kategorie pT3 zugeordnet. Bei 64 Erkrankten lag ein Tumor der Größe pT4 vor. Bei 40 Patienten wurde eine Tumorgröße in die Kategorie pT1 bestimmt und 86 hatten einen Tumor der Größe pT2. Bei 124 Patienten lag ein Lymphknotenstatus von pN2b vor. 89 Patienten waren von einem Lymphknotenbefall der Kategorie pN1 betroffen. Bei 34 Erkrankten ließ er sich als Kategorie pN2c definieren, bei 26 Patienten als Kategorie pN0 und bei zwölf Patienten als Kategorie pN2a. Kein Patient im vorliegenden Patientengut hatte einen Lymphknotenstatus der Kategorie pN3. 28 Patienten blieben zwar ohne Neck Dissection, entwickelten jedoch im Verlauf ein regionäres Rezidiv. Somit konnte in 28 Fällen keine histologische Auswertung der pN-Kategorie erhoben werden. Die Ergebnisse der Auswertung von pT und pN werden nachfolgend in Abbildung 3 bzw. Tabelle 7 dargestellt.

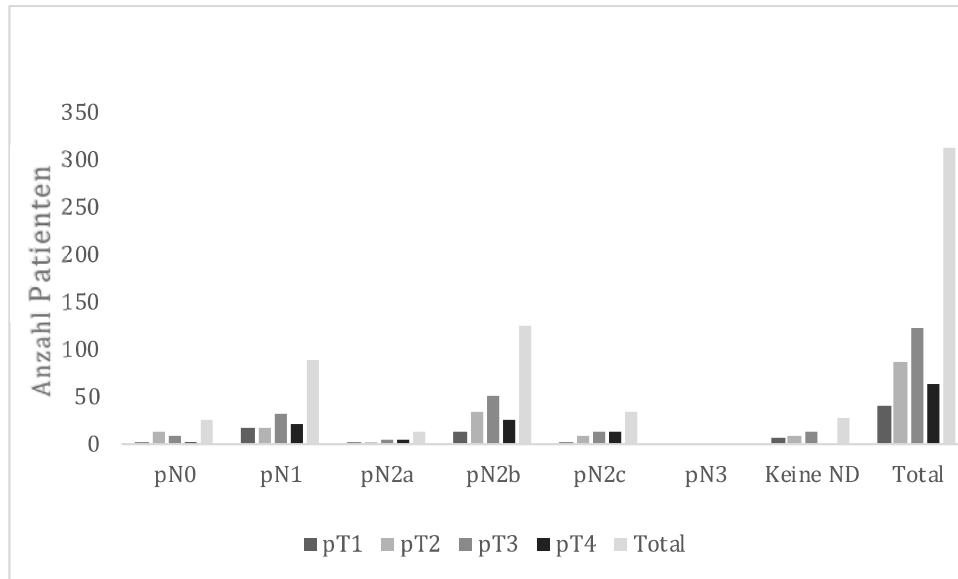


Abbildung 3: Verteilung hinsichtlich pT und pN im Gesamtkollektiv

Tabelle 7: Verteilung hinsichtlich pT und pN im Gesamtkollektiv

	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3	Keine ND	Total
pT1	2	17	1	12	1	0	7	40
pT2	14	18	2	35	8	0	9	86
pT3	9	33	5	52	12	0	12	123
pT4	1	21	4	25	13	0	0	64
Total	26	89	12	124	34	0	28	313

3.7 Verteilung der Lymphknotenmetastasen

3.7.1 Mundhöhlenkarzinom

Bei den 57 Patienten mit einem Tumor im Bereich der Mundhöhle lag der häufigste positive Lymphknotenbefall in Level I (14 Metastasen) und II (64 Metastasen) vor (Abbildung 4). In Level III fanden sich 20 Metastasen und Level IV vier Metastasen. In Level V konnte keine Metastase detektiert werden. Bei drei Patienten war der Tumor beidseits lokalisiert. Hier fanden sich drei Metastasen in Level II rechts, eine Metastase in Level III rechts, zwei Metastasen in Level I links und vier Metastasen in Level III links. Bei vier Patienten wurden Lymphknotenmetastasen mit Kapselruptur festgestellt.

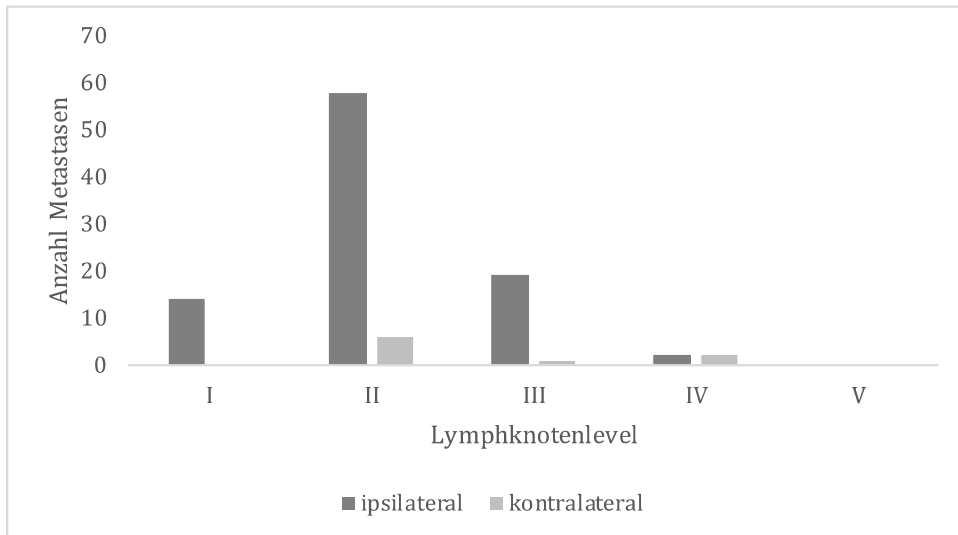


Abbildung 4: Verteilung Lymphknotenmetastasen (Mundhöhle)

3.7.2 Oropharynxkarzinom

Bei 56 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom im Bereich der Tonsille wurden Lymphknotenmetastasen hauptsächlich in Level II (32 Metastasen) und Level III (19 Metastasen) erkannt, in Level IV wurden acht Metastasen aufgespürt, in Level V eine Metastase und Level I zwei Metastasen (Abbildung 5). Lymphknotenmetastasen mit Kapselruptur wurden bei zwölf Patienten diagnostiziert.

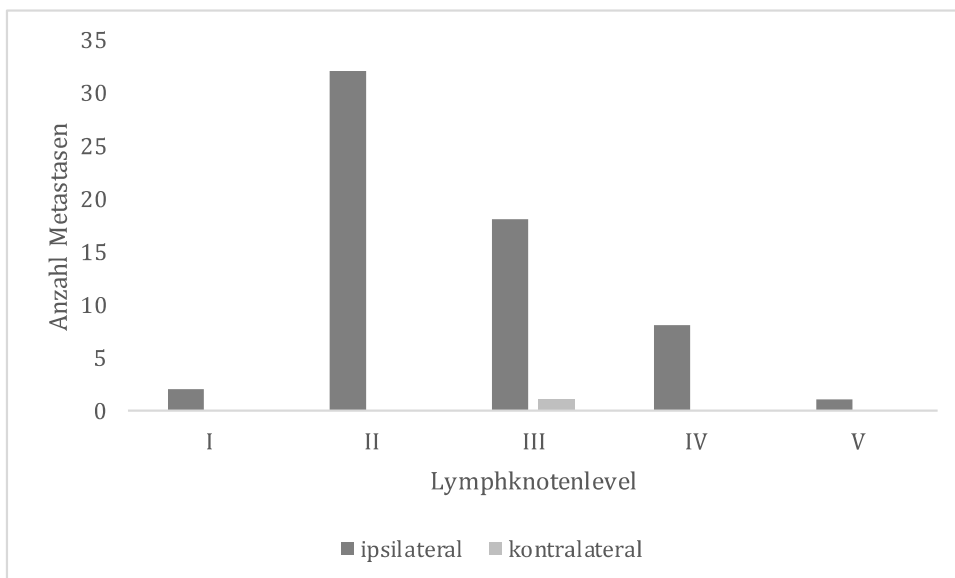


Abbildung 5: Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Oropharynxkarzinomen (Bereich Tonsille)

Abbildung 6 zeigt, dass sich bei 37 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom im Bereich des Zungengrundes die Lymphknotenmetastasen in Level II (31 Metastasen) und III (sieben Metastasen) befanden. Bei elf Patienten wurden Lymphknotenmetastasen mit Kapselruptur diagnostiziert.

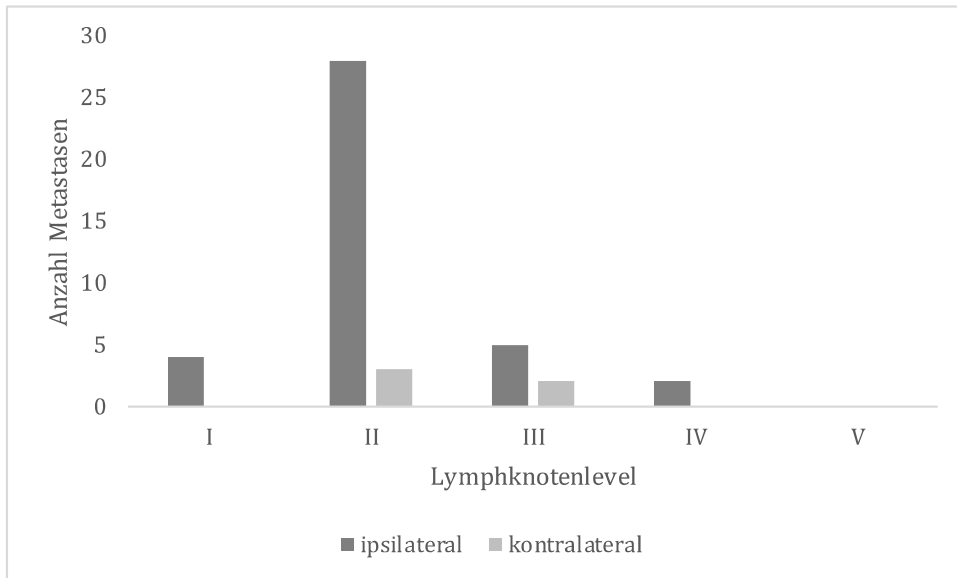


Abbildung 6: Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Oropharynxkarzinomen (Bereich Zungengrund)

Bei fünf Patienten war der Tumor beidseits lokalisiert. Hier wurden neun Metastasen in Level II rechts gezählt, sechs Metastasen in Level III rechts, vier Metastasen in Level II links und drei Metastasen in Level III rechts (Abbildung 7).

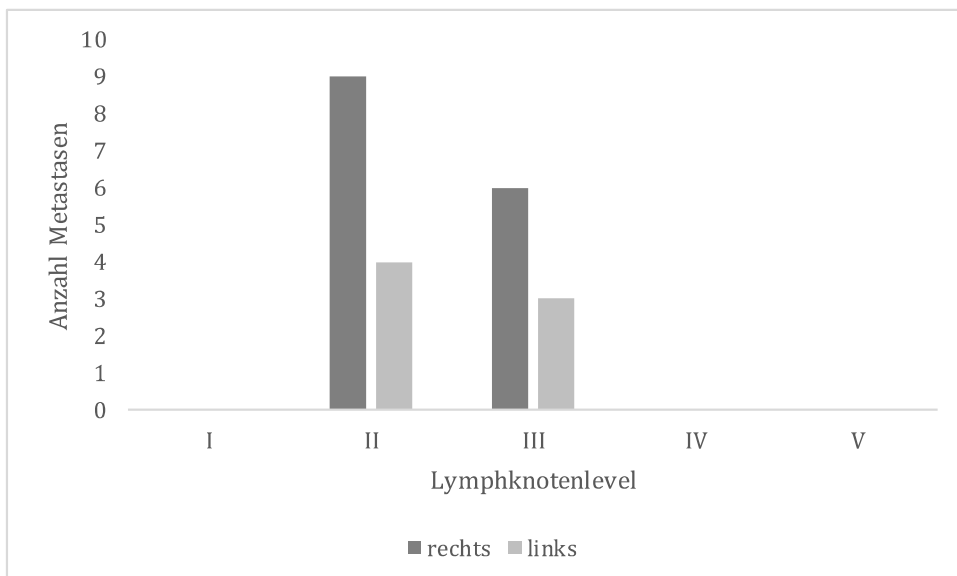


Abbildung 7: Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei beidseitiger Tumorlokalisation Oropharynx (Bereich Zungengrund)

3.7.3 Hypopharynxkarzinom

Bei 81 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom häuften sich die Metastasen besonders in Level II (48 Metastasen) und III (33 Metastasen). In Level IV wurden sechs Metastasen detektiert und in Level I eine Metastase. In Level V befanden sich keine Metastasen (Abbildung 8). Bei 13 Patienten wurden Metastasen mit Kapseldurchbruch entdeckt.

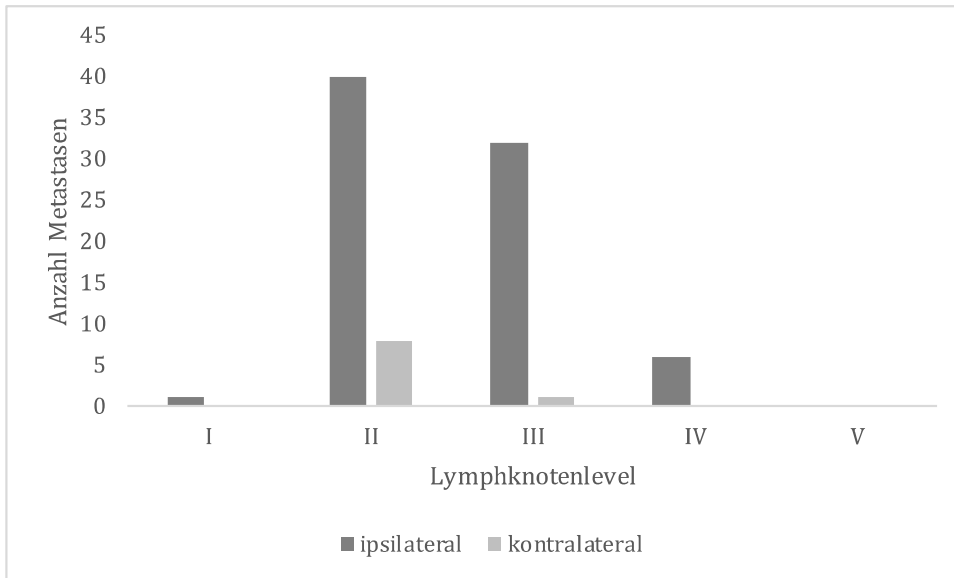


Abbildung 8: Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Hypopharynxkarzinomen

Bei neun Patienten, die an einem beidseitigen Tumorbefall im Hypopharynx litten, ließen sich die Metastasen in Level II (elf Metastasen), III (sechs Metastasen) und IV (vier Metastasen) ausmachen (Abbildung 9).

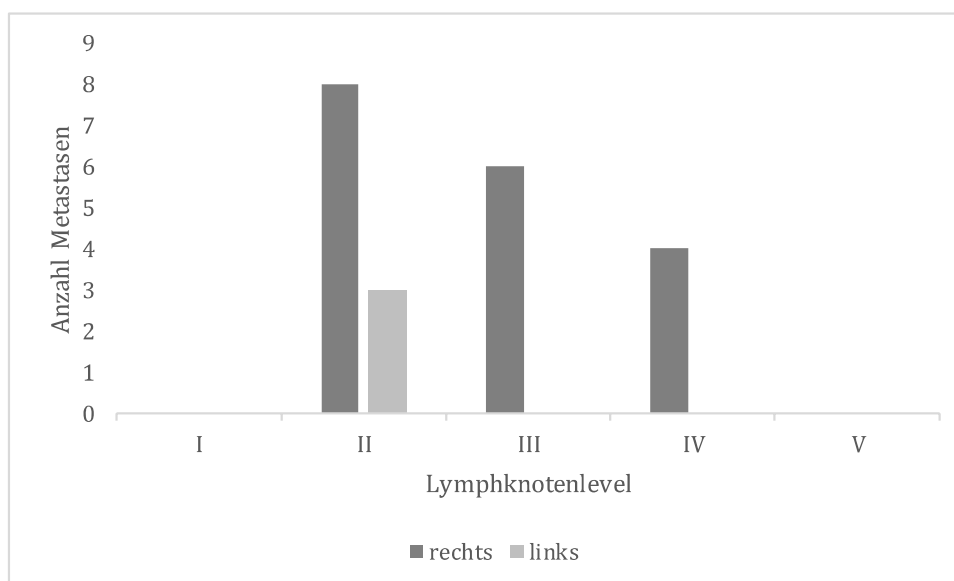


Abbildung 9: Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Hypopharynxkarzinomen bei beidseitiger Tumorlokalisierung

3.7.4 Larynxkarzinom

Bei 35 der 82 der an einem Larynxkarzinom erkrankten Patienten mit einer Tumorlokalisation rechts oder links saßen die regionären Metastasen hauptsächlich in Level II (24 Metastasen) und Level III (20 Metastasen). Jeweils eine Metastase wurde in Level IV und V nachgewiesen. Es konnten keine Metastasen in Level I diagnostiziert werden.

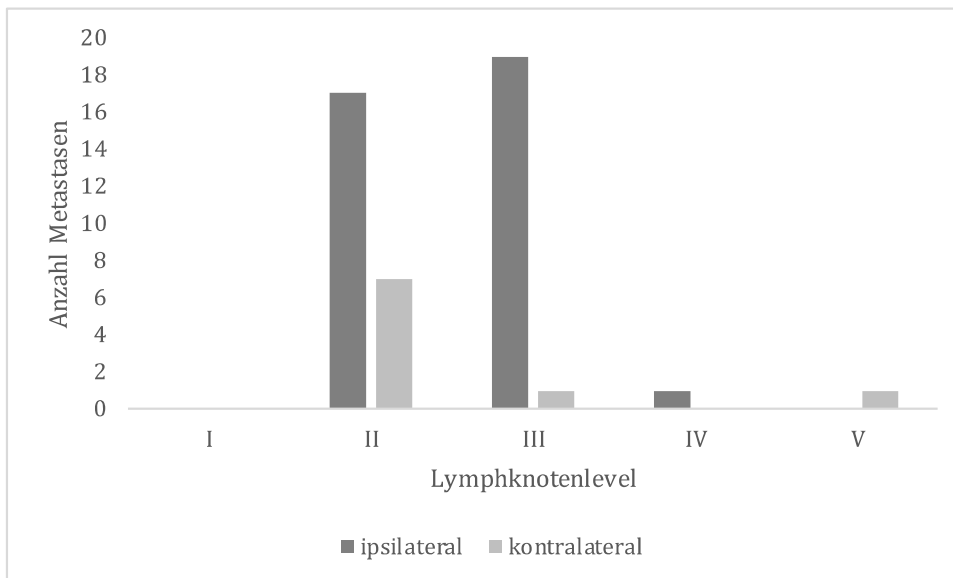


Abbildung 10: Anzahl der Lymphknotenmetastasen bei Larynxkarzinomen

Bei 45 Erkrankten lag ein beidseitiger Tumorbefall des Larynx vor. Hier wurden die Lymphknotenmetastasen in Level II (27 Metastasen) und Level III (22 Metastasen) gefunden. In Level IV wurden neun Metastasen gezählt, keine in den Leveln I und V.

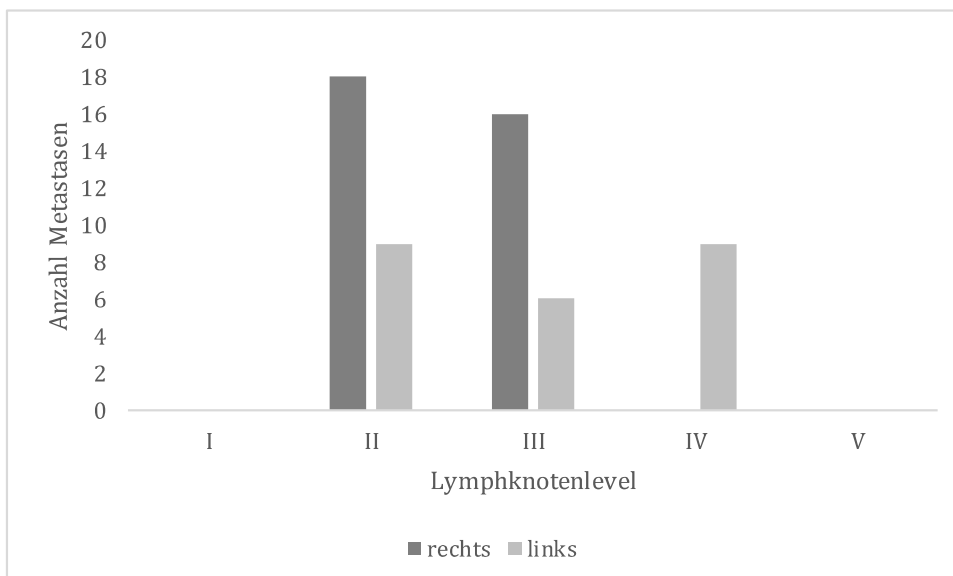


Abbildung 11: Verteilung der Lymphknotenmetastasen bei Larynxkarzinomen bei beidseitiger Tumorlokalisation

Bei zwei Patienten war der Tumor mittig im Bereich des Larynx. Hier ließen sich drei Metastasen in Level II lokalisieren. Bei 14 Patienten wurden Metastasen mit Kapselruptur nachgewiesen.

3.7.5 Metastasierungsraten aller Tumorregionen

Insgesamt wurden 456 Metastasen während eine Neck Dissection reseziert. Hinsichtlich aller links oder rechts lokalisierten Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich ergab die Studie, wie Abbildung 12 zeigt, eine gehäufte Metastasierungsrate in Level II (175 Metastasen ipsilateral/ 24 Metastasen kontralateral) und in Level III (95 Metastasen ipsilateral/ sechs Metastasen kontralateral).

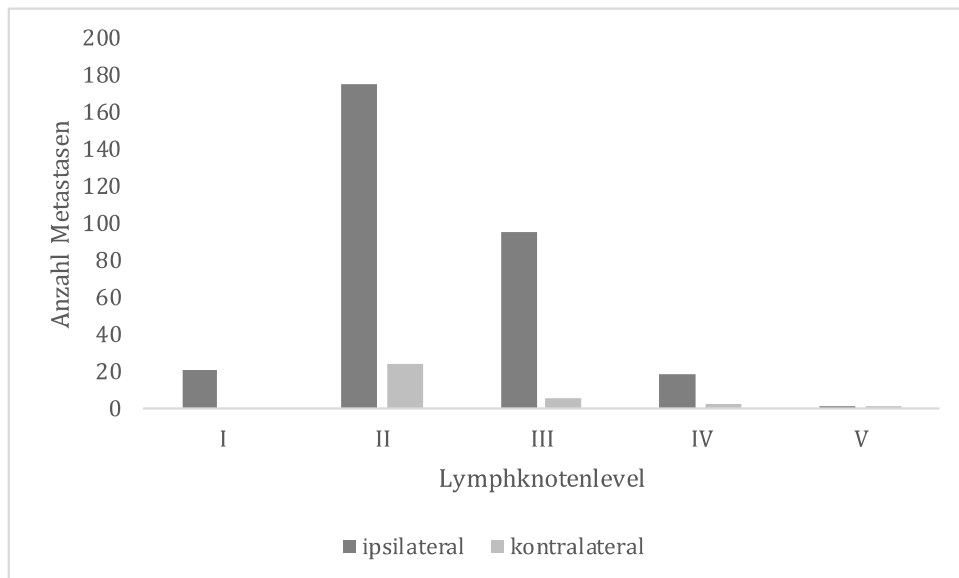


Abbildung 12: Ergebnisse der Metastasierungsraten aller Tumorregionen

Abbildung 13 führt die Ergebnisse der Metastasierungsraten aller beidseitig lokalisierten Tumoren auf. In Level II befanden sich hier insgesamt 55 Metastasen und in Level III 42 Metastasen. In Level V ließen sich 13 Metastasen und Level I zwei Metastasen ausmachen.

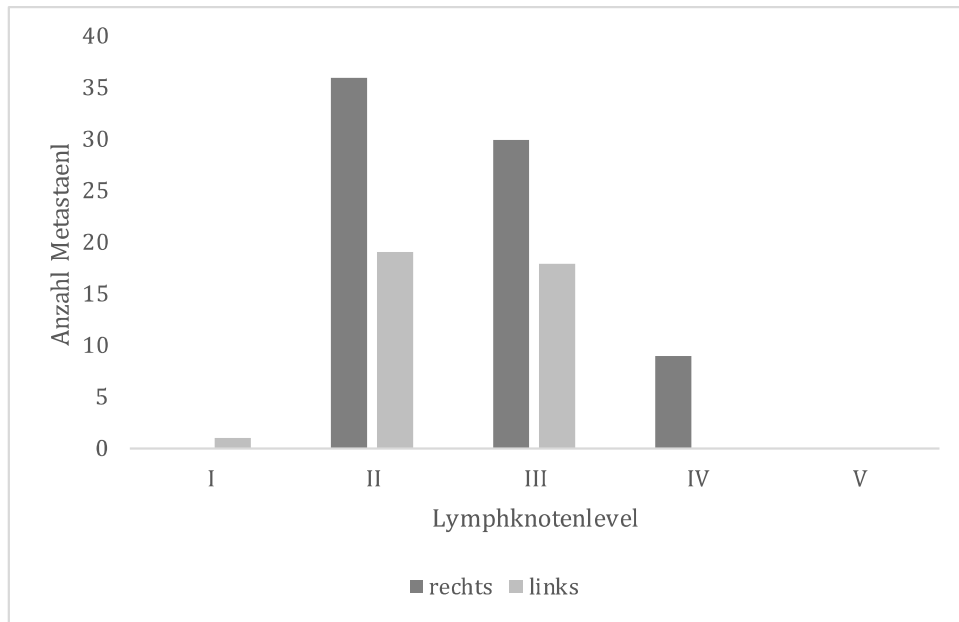


Abbildung 13: Ergebnisse der Metastasierungsraten aller beidseitig lokalisierten Tumoren

3.8 Rezidive

Von den untersuchten 313 Patienten entwickelten 132 ein Lokalrezidiv. Bei 73 Patienten trat ein Lokalrezidiv innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung auf, bei 41 Patienten zwischen dem ersten und dritten Jahr nach Diagnosestellung und bei 18 Patienten innerhalb von fünf Jahren oder länger. Bei 80 von 313 Patienten wurden erneut regionäre Metastasen diagnostiziert. Bei 27 von 52 Patienten mit einer Lymphknotenmetastasierung mit Kapselruptur entwickelte sich im Verlauf ein Tumorrezidiv.

Betrachtet man, welche Größe des Primärtumors ein Rezidiv am ehesten nach sich zieht (Tabelle 8), so ergab die Studie, dass Patienten mit einem pT3-Tumor mit einer Wahrscheinlichkeit von 42 % im Verlauf ein Rezidiv entwickeln. Bei Patienten mit Tumoren der Kategorie pT2 entwickelten 31 % ein Rezidiv. Tumoren der Kategorie pT4 machten ein Fünftel des Gesamtkollektivs aus und wiesen eine Rezidivrate von 14 % auf. Dies könnte dadurch begründet sein, dass die Überlebensrate bei einem Tumor dieser Kategorie vermindert ist und die Patienten das Auftreten eines Rezidivs nicht mehr erlebten.

Tabelle 8: Häufigkeit eines Tumorrezidivs in Bezug auf Größe des Primärtumors bei Erstdiagnose

	pT1	pT2	pT3	pT4	Total
Mundhöhle	6 (5 %)	19 (14 %)	6 (5 %)	1 (1 %)	32 (24 %)
Oropharynx	3 (2 %)	6 (5 %)	11 (8 %)	4 (3 %)	24 (18 %)
Hypopharynx	4 (3 %)	5 (5 %)	18 (13 %)	9 (7 %)	36 (27 %)
Larynx	4 (3 %)	11 (8 %)	21 (16 %)	4 (3 %)	40 (30 %)
Total	17 (13 %)	41 (31 %)	56 (42 %)	18 (14 %)	132 (100 %)

3.8.1 Rezidive Mundhöhle

Rezidive traten bei 32 von 57 Patienten mit Tumoren der Mundhöhle auf, von denen 19 Patienten ein regionäres Rezidiv hatten. Von diesen 32 Patienten war es bei neun Patienten möglich, die Rezidivmetastasen genauer zuzuordnen: acht Rezidivmetastasen wurden auf der ipsilateralen Seite diagnostiziert. Bei drei Rezidivmetastasen handelte es sich um

einen Befund der kontralateralen Seite. In zwei Fällen zeigten Patienten bei einem initialen T1cN0-Status im Verlauf multiple Metastasen bei zuvor nicht durchgeführter Neck Dissection. Von den vier Patienten, die unter zervikalen Metastasen mit Kapselruptur litten, entwickelten zwei Patienten im Verlauf ein Rezidiv.

Tabelle 9: lokoregionäre Rezidive der Mundhöhle nach initialer Therapie

		Anzahl entfernter LK-Regionen während initialer operativer Therapie	Anzahl Rezidivmetastasen nach initialer operativer Therapie	Anzahl der Rezidivmetastasen ohne vorherige operative Therapie
LK-Region ipsilateral	I	6	5	3
	II	8	1	2
	III	8	0	1
	IV	0	2	3
	V	0	0	0
LK-Region kontralateral	I	5	0	0
	II	4	1	0
	III	4	1	0
	IV	0	1	0
	V	0	0	0

3.8.2 Rezidive Oropharynx (Tonsille und Zungengrund)

Von den insgesamt 93 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom entwickelten 19 Patienten mit einem Tumor im Bereich der Tonsillen im Laufe ihrer Erkrankung ein Rezidiv, von denen bei elf ein regionäres Rezidiv diagnostiziert wurde. In fünf Fällen war es möglich, das Rezidiv genauer zuzuordnen: sechs Rezidivmetastasen wurden bei zuvor durchgeführter Neck Dissection ipsilateral und eine Rezidivmetastase kontralateral diagnostiziert. Von den zehn Patienten, bei denen initial positive Lymphknoten mit Kapselruptur detektiert wurden, entwickelten drei Patienten im Verlauf ein Tumorrezidiv. Bei den Zungengrundtumoren zeigten sich bei elf Patienten nach initialer Therapie positive Lymphknoten mit Kapselruptur, von denen bei fünf Patienten ein Rezidiv auftrat. Rezidive ohne initiale Neck Dissection kamen nicht vor.

Tabelle 10: Lokoregionäre Rezidive des Oropharynx nach initialer Therapie

		Anzahl entfernter LK-Regionen während initialer operativer Therapie	Anzahl Rezidivmetastasen nach initialer operativer Therapie	Anzahl der Rezidivmetastasen ohne vorherige operative Therapie
LK-Region ipsilateral	I	1	2	0
	II	4	2	0
	III	4	0	0
	IV	2	0	0
	V	1	2	0
LK-Region kontralateral	I	0	1	0
	II	0	0	0
	III	0	0	0
	IV	0	0	0
	V	0	0	0

3.8.3 Rezidive Hypopharynx

Bei 36 von 82 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen trat ein Rezidiv auf. Bei 22 von 36 Patienten kam es erneut zu einem regionären Lymphknotenbefall. In Bezug auf das Metastasierungsmuster konnten die Rezidivmetastasen bei elf von 22 Patienten genauer zugeordnet werden: sieben Rezidivmetastasen wurden bei zuvor durchgeführter Neck Dissection auf der ipsilateralen Seite diagnostiziert. Bei fünf Metastasen handelte es sich um ein regionäres Rezidiv auf der kontralateralen Seite. An acht von 13 Patienten, die bei der Erstdiagnose einen Kapseldurchbruch zeigten, wurde ein Rezidiv nachgewiesen. Bei einem Patienten ohne initiale Neck Dissection wurde ein Rezidiv diagnostiziert. Dieser entwickelte im Laufe seiner Erkrankung zwei Rezidivmetastasen auf der ipsilateralen Seite.

Tabelle 11: Lokoregionäre Rezidive des Hypopharynx nach initialer Therapie

		Anzahl entfernter LK-Regionen während initialer operativer Therapie	Anzahl Rezidivmetastasen nach initialer operativer Therapie	Anzahl der Rezidivmetastasen ohne vorherige operative Therapie
LK-Region ipsilateral	I	0	0	0
	II	9	2	2
	III	9	3	0
	IV	5	1	0
	V	1	1	0
LK-Region kontralateral	I	0	1	0
	II	2	0	0
	III	3	3	0
	IV	2	5	0
	V	0	0	0

3.8.4 Rezidive Larynx

Bei 40 von insgesamt 82 Patienten dieser Tumorgruppe entstand ein Rezidiv. Regionäre Rezidive wurden bei 28 der 40 Patienten festgestellt. Bei 13 dieser 28 Patienten war es möglich, die Lokalisation der Rezidive genauer zu bestimmen: vier Rezidivmetastasen befanden sich nach initialer operativer Therapie auf der ipsilateralen Seite. Zwei Metastasen wurden als Rezidivmetastasen der kontralateralen Seite diagnostiziert. Bei 14 Patienten, die bei Erstdiagnose einen positiven Lymphknotenbefund mit Kapselruptur hatten, entwickelte sich bei neun Patienten im Verlauf ein Tumorrezidiv. Bei sieben Patienten wurde keine initiale Neck Dissection durchgeführt. Hier befanden sich 14 Rezidivmetastasen ipsilateral und sieben Metastasen auf der kontralateralen Seite.

Tabelle 12: Lokoregionäre Rezidive des Larynx nach initialer Therapie

		Anzahl entfernter LK-Regionen während initialer operativer Therapie	Anzahl Rezidivmetastasen nach initialer operativer Therapie	Anzahl der Rezidivmetastasen ohne vorherige operative Therapie
LK-Region ipsilateral	I	0	1	0
	II	5	1	8
	III	5	1	5
	IV	0	0	1
	V	0	1	0
LK-Region kontralateral	I	0	0	0
	II	1	2	1
	III	1	0	1
	IV	0	0	0
	V	0	0	5

4 Diskussion

Bei den Tumoren im vorliegenden Patientenkollektiv handelte es sich um Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx. Die Ergebnisse der Datenerhebung an 313 Patienten zeigen, dass diese Tumoren des oberen Aerodigestivtrakts vornehmlich in die Lymphknotenregion II und III metastasieren. Das Auftreten von regionären Rezidiven steht in Abhängigkeit zur Größe des Primärtumors. Sind die Tumoren bei Erstdiagnose der Kategorie pT2 oder pT3 zuzuordnen, so weisen diese in den vorliegenden Ergebnissen eine Rezidivrate von 31 % bis 42 % auf. Zudem korreliert das Auftreten von Lymphknotenmetastasen mit Kapselruptur stark mit der Entstehung von Tumorrezidiven (45 %).

Einen limitierenden Faktor zur Auswertung der Daten stellt die retrospektive Ausrichtung dar. Ebenso ist herauszustellen, dass bei 533 Patienten die entnommenen Lymphknotenmetastasen nicht eindeutig einem einzelnen Lymphknotenlevel zuzuordnen waren. Die Daten dieser Patienten konnten dadurch nicht in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. Grund hierfür ist, dass entweder die Dokumentation nicht detailgenau war oder eine Blockresektion der Lymphknotenmetastasen vorgenommen wurde, sodass eine Zuordnung nicht mehr möglich war.

Unter den untersuchten Patienten ist die Anzahl der männlichen Erkrankten mit 82 % verglichen zu den weiblichen Erkrankten mit 18 % deutlich höher. Dies ist eine typische Konstellation bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, ein Vergleich mit dem deutschen Krebsregister des Robert Koch-Instituts zeigt eine ähnliche Geschlechterverteilung (Krebs in Deutschland 2017). Auch dort dominiert mit 9130 Neuerkrankungen der Anteil der männlichen Patienten im Vergleich zu 3700 Neuerkrankungen der weiblichen Patienten und ergibt ein stark polarisiertes Verhältnis zu Ungunsten der männlichen Patienten. In einer weiteren Studie, die sich mit dem Einfluss höhergradiger akuter Organtoxizität während adjuvanter Radio(chemo)therapie auf die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren befasste, lag ebenso ein vergleichbares Verhältnis von Männern mit 85 % im Vergleich zu 15 % weiblichen Patienten vor (Daldrup 2012). Aufgrund des steigenden Konsums der Hauptrisikofaktoren wie Alkoholgenuss, vor allem in Kombination mit Tabakrauch auch bei der weiblichen Bevölkerung, ist jedoch die Tendenz der Karzinominzidenzrate bei Frauen steigend (Robert Koch-Institut 2017). Auch der Erkrankungsgipfel zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade deckt sich mit einer Vielzahl von vorangegangenen Studien. In einer Studie, die sich mit Lymphknotenmetastasierungsprozessen von Karzinomen im Bereich der Tonsille beschäftigt,

lag der Altersdurchschnitt bei 61,5 Jahren (Da Mosto et al. 2009). Bei einer Studie, die sich den Mundhöhlenkarzinomen widmete, lag der Altersgipfel zwischen dem fünften und siebenten Lebensjahrzehnt (Moore et al. 1987).

Als Therapie der Wahl kommen bei den Malignomen des oberen Aerodigestivtrakts stadienabhängig die Strahlentherapie und die chirurgische Therapie in Betracht. Beide Verfahren dienen der Therapie regionärer Lymphknotenmetastasen, vor allem aber prätherapeutisch unauffälliger Mikrometastasen. Jedoch hat eine Neck Dissection der Strahlentherapie gegenüber den Vorteil, dass Mikrometastasen entnommen und histopathologisch ausgewertet werden können. Der histopathologische Befund der entnommenen Lymphknoten ermöglicht eine eindeutige Aussage zum tatsächlichen Metastasierungsprozess. In der Konsequenz kann eine entscheidende Richtung für die nachfolgenden Therapiemaßnahmen vorgegeben werden. So besteht bei einer durch den Histopathologen bestätigten regionären Metastasierung die Indikation zur nachfolgenden Radio(chemo)therapie. Im Vergleich dazu kann bei einem negativen Lymphknotenstatus darauf verzichtet werden (Werner 2002b). Als Primärtherapie erhielten die Patienten in unserer Studie eine Neck Dissection sowie eine anschließende Radio- und/ oder Chemotherapie bei histologisch verifizierten Lymphknotenmetastasen.

Trotz zahlreicher Vorteile, die eine chirurgische Therapie in Form einer Neck Dissection mit sich bringt, ist eine Aussicht auf Heilung nach operativer Therapie stark von der Tumorgöße und dem klinischen Lymphknotenbefund abhängig (Cooney und Poulsen 1999). So verschlechtert sich die Prognose im fortgeschrittenen Tumorstadium und durch eine regionäre Metastasierung signifikant und zeigt, wie bedeutend eine genaue Untersuchung hinsichtlich des Metastasierungsmusters ist (Richard et al. 1987). Auch im vorliegenden Patientenkollektiv besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausdehnung des Primärtumors und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen insbesondere mit Kapselruptur und Tumorrezidiven. Die Datenerhebung zeigte, dass 52 % der Patienten mit einem kapselüberschreitenden Lymphknotenbefall im weiteren Verlauf ein Rezidiv entwickelten. Ebenfalls zeigten die Ergebnisse, dass Rezidivmetastasen häufig ipsilateral auftraten. Glanz und Kollegen stellten 1989 in ihrer Untersuchung an 584 Patienten mit Larynxkarzinomen fest, dass sich ein operatives Vorgehen gegenüber der primären Strahlentherapie etabliert hat, da durch dieses das Auftreten von Lokalrezidiven deutlich reduziert wurde. Die Entstehung von Metastasen und Rezidiven minimiert neben dem Primärtumor die 5-Jahresüberlebensrate signifikant (Glanz et al. 1989). Laut Stupp und Vokes haben etwa 60 % der Patienten bei Diagnosestellung ein intermediäres (T2N1, T3N0)

oder ein lokal fortgeschrittenes Stadium (T3-4 N2-3 M0) (Stupp und Vokes 1998). Vergleichbare Ergebnisse konnten bei der zugrundeliegenden Studie erzielt werden, bei der sich die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium T2-3 N1-2b befanden. Die Ergebnisse hinsichtlich der pT-Kategorie sind vergleichbar mit denen, die Ambrosch und seine Kollegen in ihrer Studie über SND aus den Jahren 1987 bis 1997 veröffentlichten. Hier wurde der Großteil der Tumoren im Stadium T2 (Mundhöhle), T2-3 (Oropharynx), T2 (Hypopharynx) und T3 (Larynx) diagnostiziert (Ambrosch et al. 2001). Entsprechende Werte lieferte ebenfalls die Studie von Canis et al., die die Auswirkung einer elektiven Neck Dissection bezüglich der Überlebensrate von Patienten mit cN0-Stadium untersuchten (Canis et al. 2012). Angesichts vorliegender Ergebnisse scheint eine fortgeschrittene Tumorgroße stark mit der Ausbildung von Lymphknotenmetastasen vergesellschaftet. Howaldt et al. zeigten, dass die erhöhte T-Kategorie eines Primärtumors und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen nicht immer mit einer Verschlechterung der Überlebensrate zusammen hängt. Laut ihrer Studie hat die Tumordicke und die Infiltrationstiefe des Tumors einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenschance der betroffenen Patienten. Sie schlugen eine veränderte Beschreibung der T-Kategorie vor, die sowohl die Tumordicke als auch den Tumordurchmesser berücksichtigen soll. Allerdings stellten sie durch die anspruchsvolle Beschreibung des Präparats die Praktikabilität im Alltag in Frage (Howaldt et al. 1993). Lindberg beschrieb in einer Studie bei Patienten mit Karzinomen von Tonsille, des Zungengrundes, Supraglottis und Hypopharynx, dass die Größe des Primärtumors keine Auswirkung auf einen lymphogenen Metastasierungsprozess hat. Darüber hinaus erläuterte er jedoch, dass die Tumorgroße bei Zungen- und Mundhöhlenkarzinomen sowie bei Tumoren des retromolaren Dreiecks und des weichen Gaumens durchaus mit der Ausbildung von multiplen Lymphknotenmetastasen in Verbindung steht (Lindberg 1972). Laut der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery metastasieren Mundhöhlenkarzinome vorwiegend in Level I-III, Tumoren, die im Oropharynx, Hypopharynx und Larynx entstehen, in Level II-IV (Deschler et al. 2014). Werner et al. untersuchten 2002 in einer umfangreichen Studie 850 Präparate von Neck Dissections von Patienten mit identischen Primärtumorlokalisationen. Ihre Untersuchungen ergaben, dass im lymphatischen System der Mundhöhle einzelne Lymphgefäße vom anterioren Mundboden in Richtung submentale Lymphknoten und den posterioren Mundboden drainieren und von dort in Richtung des mandibulären Dreiecks und in den Oropharynx geleitet werden. Der Lymphabfluss vom Zungengrund ist direkt in die Lymphknoten der Level I und II gerichtet. Das Lymphsystem des Oropharynx wird über die Tonsilla palatina zu den Kollektoren geleitet, die nachfolgend in die kraniojuguläre Region münden. Die Lymphe des kranialen Anteils des Hypopharynx vereinigt sich mit

den Lymphen der Glottis und Supraglottis und wird dann dorsoventral weitergeleitet in Richtung der Lymphgefäße, die sich nahe der A. laryngea sup. befinden. Betrachtet man diese Zusammenhänge, so erklärt sich, warum die Metastasen bei Mundhöhlenkarzinomen überwiegend in den Leveln I und II entdeckt werden. Tumoren im Bereich des Oropharynx werden in den Leveln II und III detektiert, die im Bereich des Hypopharynx in den Leveln III und IV. Da der Lymphabfluss im Larynx supraglottisch in Level II und III gerichtet ist, subglottisch jedoch in die Level II und IV drainiert, können Metastasen in allen diesen Regionen ausgemacht werden, wobei der überwiegende Anteil initial in den Leveln II und III histopathologisch verifiziert werden konnte (Werner 2002b). In der vorliegenden Studie wurden bei den Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen Lymphknotenmetastasen ebenfalls in Level II und III nachgewiesen. Innerhalb dieser Level wurden die Metastasen auch bei Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen diagnostiziert. Shah fand in einer retrospektiven Studie über zervikale Lymphknotenmetastasierungen von Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt heraus, dass sich regionale Lymphknotenmetastasen bei Mundhöhlentumoren vermehrt in Level I, II und III finden ließen. Metastasen bei Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen kamen hingegen in den Leveln II, III, IV vor (Shah 1990). Anhand dieser Ergebnisse sprach sich der Verfasser für eine Sanierung von Level I, II und III auch bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus bei Patienten mit Mundhöhlentumoren aus. Ebenso empfohlen wurde eine SND (II-IV) bei einem cN0-Status bei Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxtumoren. Ähnliche Resultate konnten durch die vorliegende Studie ermittelt werden und sind daher mit den dargestellten Ergebnissen vergleichbar.

In der vorliegenden Studie konnten die meisten Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle in Level II (62 %), III (20 %) und I (14 %) nachgewiesen werden. Eine ähnliche Meinung vertreten Lim et al. (2006), die in ihrer prospektiven Studie das Metastasierungsmuster von 104 Patienten mit Oropharynxkarzinomen untersuchten. Der Hauptteil der Metastasen wurde in den Leveln II und III lokalisiert. Bei keinem der Patienten, die einen initial einen klinisch unauffälligen Hals der Kategorie cN0 aufwiesen, lagen histopathologisch positive Lymphknoten in Level I vor. Zusätzlich fanden die Autoren heraus, dass sich bei Patienten mit regionären Metastasen in Level IV eine schlechtere Prognose hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate ergibt. Basierend auf diesen Erkenntnissen empfehlen sie, bei Patienten mit einem cN0-Status eine SND der Level II, III und IV eher der der SND der Level I, II und III vorzuziehen (Lim et al. 2006). Unsere Ergebnisse zeigten, dass sich der Hauptteil der Metastasen bei Mundhöhlentumoren in Level I-III befand. Zusätzlich wurden vereinzelt histopathologisch positive Lymphknoten

in Level IV (4 %) erkannt. Bei den Tumoren im Oropharynx, Hypopharynx und Larynx wurden Metastasen hauptsächlich in Level II und III, seltener in Level IV und nur vereinzelt in Level I und V diagnostiziert. In Bezug auf das Metastasierungsmuster von Oropharynxkarzinomen decken sich die Ergebnisse unserer Studie mit denen von Lim et al. (2006). Dies bedeutet, dass eine SND der Level II-IV angestrebt werden kann. Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse der Patienten mit Oropharynxkarzinomen, so sind diese ebenfalls vergleichbar mit vorangegangenen Studien, bei denen sich Lymphknotenmetastasen eher in Level IV als in Level I fanden. Aus diesem Grund sollte eine laterale Neck Dissection (Level II-IV) einer supraomohyoiden Neck Dissection (Level I-III) vorgezogen werden (Da Mosto et al. 2009). Laut Teymoortash und Werner sollte sich das Ausmaß einer selektiven Neck Dissection bei klinisch unauffällig diagnostizierten Halslymphknoten (cN0) bei Mundhöhlenkarzinomen auf die Level I-III beschränken, bei Oropharynxkarzinomen auf Level II-III. Bei Hypopharynxkarzinomen sind es Level IIA-IV und bei Larynxkarzinomen Level IIA-III (Teymoortash und Werner 2012). In einer Studie über das Metastasierungsverhalten von cN0 und cN+ Larynxkarzinomen fanden Chone et al. (2012) heraus, dass bei einer Neck Dissection die Entfernung von Level IV bei klinisch unauffälligen Lymphknoten nicht zwingend notwendig ist, da nach der Resektion in diesem Level histologisch keine Metastasen nachweisbar waren. Vielmehr ließen sich bei einem cN0-Status positive Lymphknoten in den Leveln II und III feststellen. Auch bei klinisch positiven Lymphknoten konnte eine Metastasierung hauptsächlich in die Level II und III verifiziert werden (Chone et al. 2012). Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigten einen Metastasierungsprozess bei Patienten mit Larynxkarzinomen in den Leveln II (49 %), III (41 %) und IV (10 %). Somit scheinen sich eher selten Lymphknotenmetastasen in Level I zu befinden, wie bereits in zahlreichen Studien belegt wurde. Vor allem bei Patienten mit klinisch unauffälligen Halslymphknoten ist die Metastasierungsrate in dieser Region insgesamt gering. Wahrscheinlich bedingt durch eine hohe Dichte an Lymphgefäßen im Bereich des Hypopharynx, ist bei Hypopharynxkarzinomen eine rasche und erhöhte Anzahl an Lymphknotenmetastasen zu verzeichnen. Daher bestehen bei dieser Tumorentität hohe Inzidenzraten hinsichtlich einer lymphogenen Metastasierung (Li et al. 1996), die 55 % betragen kann (Byers et al. 1988). In der untersuchten Studie metastasierten ein- und beidseitige Hypopharynxtumoren vorwiegend in Level II (55 %) und Level III (37,5 %). Keine Metastase befand sich in Level V. Ähnliche Ergebnisse lieferte das Tumorzentrum München, bei dem die lymphogene Metastasierung sowohl in die Level II, III, IV und V erfolgte als auch in den retropharyngealen Raum (Röper et al. 2009). Studien, die sich ebenfalls mit den Metastasierungsprozessen

von Tumoren im oberen Aerodigestivtrakt befassten, verzeichneten eine erhöhte Metastasierungsrate in die Lymphknotenlevel II-IV (Li et al. 1996). Vergleichbar sind diese Ergebnisse mit denen, die Wenig und Applebaum in ihrer Studie beschrieben. Sie untersuchten 1991 an der Universität von Illinois, Chicago 239 Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen. Die Metastasen befanden sich in 70 % der Fälle ebenfalls in Level II und III. Lediglich 2 % der Metastasen lagen im submandibulären Dreieck. Hinsichtlich der potentiellen Komplikationsgefahr, die die Entfernung von Level I insbesondere im Sinne einer dauerhaften Nervenschädigung des R. mandibularis des N. facialis und des N. hypoglossus verursachen kann, gilt es abzuwägen, ob die Dissektion von Level I bei diesen Tumorpatienten mit einem onkologischen Nutzen einhergeht (Wenig und Applebaum 1991). Vorangegangene Studien belegten, dass eine selektive Neck Dissection eine effektive Methode ist, um klinisch unauffällige Lymphknoten histologisch zu untersuchen. Aufgrund der Tatsache, dass sich bei einer RND bzw. MRND die meisten zervikalen Metastasen in den Leveln II und III (bei Larynxkarzinomen) befanden, etablierte sich die SND mit dem Ziel, sich auf die Entfernung von Hochrisikolymphknoten- gruppen zu beschränken und nicht-lymphatische Strukturen zu erhalten. Ebendiese Behandlungsstrategie etablierte sich seit 1986 auch an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen. Bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, die ein Karzinom mit einem klinischen Lymphknotenbefund von cN+ - cN2 aufweisen, erfolgt hier eine SND bei zuvor durchgeführter Entfernung des Primärtumors durch transorale Lasermikrochirurgie (Ambrosch et al. 2001).

Das Vorhandensein einer extrakapsulären Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen hat einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose von Kopf-Hals-Tumoren (Maran et al. 1993, Woolgar et al. 2003) und ist insbesondere mit einer erhöhten lokoregionären Rezidivrate, der Ausbildung von Fernmetastasen und einer verminderten 5-Jahresüberlebensrate vergesellschaftet (Myers et al. 2001). Auch Carter et al. sind der Meinung, eine extrakapsuläre Ausbreitung von Tumorzellen habe eine entscheidende Auswirkung auf die Ausbildung von Rezidiven (Carter et al. 1987). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte belegt werden, dass eine kapselüberschreitende Ausbreitung von Tumorgewebe mit dem Auftreten von Rezidiven korreliert. Von 52 Patienten, deren Metastasen eine Kapselruptur aufwiesen, entwickelten 27 Patienten (52 %) im Verlauf ein Rezidiv. Einen ebenso entscheidenden Einfluss auf die Rezidivbildung hat, wie in dieser Studie gezeigt werden konnte, die Größe des Primärtumors. Bei Tumoren der Kategorie pT1 wurde bei 13 % der Patienten im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv diagnostiziert. Pa-

tienten mit einem Tumor der Kategorie pT2 entwickelten zu 31 % und Patienten mit einem Tumor der Kategorie pT3 entwickelten zu 42 % im Verlauf ihrer Erkrankung ein Rezidiv. Die Rezidivrate der Patienten mit einem Tumor der Kategorie pT4 betrug lediglich 14 %. Dies könnte dadurch begründet sein, dass die Überlebensrate stark von der Tumorgröße abhängt und Patienten mit einem Tumor der Kategorie pT4 frühzeitig versterben, bevor sich ein Rezidiv entwickeln kann. Da die Prognosen früh diagnostizierter Tumorstadien signifikant günstiger sind als bei lokal fortgeschrittenen Tumoren kommt der Frühdiagnostik eine zentrale Bedeutung zu.

5 Zusammenfassung

Der Lymphknotenstatus ist ein maßgeblich prognostischer Faktor bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und beeinflusst die 5-Jahresüberlebensrate der Erkrankten entscheidend. Durch die vorliegende Untersuchung an 313 Patienten mit Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen sollte die Frage beantwortet werden, inwiefern ein selektiveres tumorchirurgisches Vorgehen bei Kopf-Hals-Karzinomen für einen Therapieerfolg weiter etabliert werden kann.

In der Studie handelte sich um 313 Patienten mit Mundboden-, Oropharynx-, Larynx- und Hypopharynxkarzinomen. Alle Patienten hatten einen positiven Halslymphknotenbefund während einer Neck Dissection oder es lag ein Rezidiv vor. Von diesen Parametern ausgehend wurden die Ergebnisse retrospektiv erfasst und ausgewertet.

Die Studie zeigte eine gehäufte Metastasierungsrate aller Tumorregionen mit einem Anteil von 56 % vor allem in Level II. In Level III wurden 31 % der zervikalen Metastasen detektiert, in Level IV 6 % der Metastasen. In Level I konnten 5 % der Metastasen nachgewiesen werden. Von 313 Erkrankten entwickelten 132 (42 %) Patienten ein Rezidiv. Bei 42 % der Patienten, die unter einem Primärtumor der Größe pT3 litten, wurde im Verlauf ihrer Tumorerkrankung ein Rezidiv diagnostiziert. Zudem wird auch deutlich, dass die Tumoren, die eine regionäre Lymphknotenmetastasierung mit einer Kapselruptur aufwiesen, eine erhöhte Rezidivneigung hatten. Ein lokoregionäres Rezidiv entwickelten 27 (52 %) von 51 Patienten, deren Tumor eine kapselüberschreitende Metastasierung aufwies. Es finden sich Hinweise, dass die Tumorgöße einen Einfluss auf die Entstehung von Rezidiven hat. Im vorliegenden Untersuchungsgut wurde bei 13 % der Patienten mit einem Tumor der Kategorie pT1 im Verlauf ein Rezidiv diagnostiziert, 31 % hatten einen Tumor der Kategorie pT2 und 42 % einen Tumor der Kategorie pT3. Die Rezidivrate bei Patienten mit einem Tumor der Kategorie pT4 betrug lediglich 14 %.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit vorangegangenen Studien und zeigten ähnliche Resultate bezüglich epidemiologischer Daten. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich vergleichbar mit anderen Autoren, dass Männer mit 85 % häufiger an Kopf-Hals-Tumoren erkrankten als Frauen, die 15 % des Patientenkollektivs ausmachten. Angesichts der Ergebnisse ist auch im vorliegenden Patientenkollektiv eine fortgeschrittene Tumorgöße stark mit der Ausbildung von Lymphknotenmetastasen vergesellschaftet. Es zeigte sich, dass das Tumorstadium, das lymphogene Metas-

tasierungsmuster und ein kapselüberschreitendes Wachstum einen wesentlichen prognostischen Faktor darstellen und die Ausbildung von Rezidiven begünstigt. Um genaue Angaben sowohl zum Metastasierungsprozess als auch zum Auftreten lokoregionärer Rezidive machen zu können, ist eine exakte Beschreibung des entnommenen Neck-Dissection-Präparats seitens des Operateurs notwendig. Es ist sinnvoll, die entnommenen Lymphknotengruppen einzeln nach Halsseite und Leveln zu kennzeichnen und die Gesamtanzahl der entnommenen Lymphknoten zu benennen.

6 Anhang

Tabelle A.1: Einteilung der Level und Sublevel am Hals nach Robbins-Klassifikation (Robbins et al. 2002):

Lymphknoten- gruppe	Lymphknoten- region	Anatomische Grenzen
Submentale Gruppe	Level IA	Zwischen den vorderen Bäuchen der Mm. digastrici und Zungenbein
Submandibuläre Gruppe	Level IB	Zwischen den vorderen Bäuchen des M. digastricus, dem M. stylohyoideus und dem Unterkieferast
Kraniojuguläre Gruppe	Level II	Reicht von der Schädelbasis bis zur Karotisbifurkation. Nach dorsal begrenzt durch die Hinterkante des M. sternocleidomastoideus und nach ventral durch die laterale Grenze des M. sternocleidomastoideus. Durch den schräg verlaufenden N. accessorius unterteilt in Level IIA unterhalb dieses Nerven und in Level IIB oberhalb davon
Mediojuguläre Gruppe	Level III	Zwischen der Unterkante des Zungenbeins und der Unterkante des Ringknorpels um das mittlere Drittel der V. jugularis interna lokalisierte LK. Die Anteriore (mediale) Grenze ist die laterale Kante des M. sternohyoideus; posteriore Grenze: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus
Kaudojuguläre Gruppe	Level IV	Zwischen der Unterkante des Ringknorpels und Klavikula um das untere Drittel der V. jugularis interna lokalisierte LK. Anteriore (mediale) Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus; posteriore (laterale) Grenze: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus
Lymphknoten- gruppe	Lymphknoten- region	Anatomische Grenzen
Gruppe des hinteren Halsdreiecks	Level V	Durch eine horizontal verlaufende Linie auf Höhe des Ringknorpels unterteilt in Level VA oberhalb dieser Linie und in VB unterhalb davon

Anhang

dorsal des M. stem- ocleido-mastoideus		
Gruppe des vorderen Kompartiments	Level VI	Prä- und paratracheale LK, prä-krikoidaler LK (Delphischer LK), peritracheale LK einschließlich des LK entlang des N. recurrens. Obere Grenze: Zungenbein; untere Grenze: Sternumoberkante; laterale Grenzen: Aa. carotidae communes

Tabelle A.2: Metastasierungsfrequenz von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (Werner et al. 2002b)

Primärtumor-Lokalisation	Okkulte Metastasierung(%)	Metastasierungsrate (%)	Bilaterale Metastasierung (%)
Mundboden	10-31	30-65	8-12
Zunge	20-36	34-75	10-15
Zungengrund	22-38	50-58	20-50
Weicher Gaumen	22-30	30-68	20-32
Sinus Piriformis	30-50	52-87	8-15
Supraglottis	16-43	31-70	20-32
Glottis	0,5-12	0,5-39	7-16

Tabelle A.3: T-Klassifikation Mundhöhle (Edge und Compton 2010)

Klassifikation	Beschreibung
----------------	--------------

T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
4a	Tumor infiltrierte durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus, M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
4b	Tumor infiltrierte Spatium masticatorium, Proc. Pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle A.4: T-Klassifikation Oropharynx (Edge und Compton 2010)

Klassifikation	Beschreibung
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
4a	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen wie Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medianis des Proc. Pterygoideus, harter Gaumen und Unterkiefer
4a	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus lateralis oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle A.5: T-Klassifikation Hypopharynx (Edge und Compton 2010)

Klassifikation	Beschreibung
-----------------------	---------------------

T1	Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx beschränkt und 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, keine Fixation des Hemilarynx
T3	Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung mit Fixation des Hemilarynx
4a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen z.B. Schild- und Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses
4a	Tumor infiltriert prävertebrale Faszien, umschließt A. carotis interna oder infiltriert Strukturen des Mediastinums

Tabelle A.6: T-Klassifikation Supraglottis (Edge und Compton 2010)

Klassifikation	Beschreibung
T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis beschränkt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
T2	Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Anteils außerhalb der Supraglottis (z.B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus Piriformis), keine Fixation des Larynx
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt mit Stimmlippenfixation und/oder Tumor mit Infiltration des Postericoidbezirks oder des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
4a	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
4a	Tumor infiltriert Prävertebralraum oder mediastinale Strukturen oder umschließt A. carotis interna

Tabelle A.7: T-Klassifikation Glottis (Edge und Compton 2010)

Klassifikation	Beschreibung
-----------------------	---------------------

T1	Tumor auf Stimmlippen begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen), mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
T1a	Tumorbefall auf eine Stimmlippe begrenzt
T1b	Tumorbefall beider Stimmlippen
T2	Tumor breitet sich auf Supraglottis und/ oder Subglottis aus und/ oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt mit Stimmlippenfixation und/oder Infiltration des Postcricoidbezirks und/ oder des präepiglottischen Gewebes und/ oder des paraepiglottischen Raumes mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
4a	Tumor infiltrierte durch den Schildknorpel und oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
4b	Tumor infiltrierte Prävertebralraum oder mediastinale Strukturen oder umschließt A. carotis interna

Tabelle A.8: N-Klassifikation Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx (Edge und Compton 2010)

N	Klassifikation
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Ipsilateraler solitärer Lymphknoten, maximal 3 cm
N2	N2a: ipsilateraler, solitärer Lymphknoten, 3-6 cm N2b: ipsilateraler multiple Lymphknoten befallen, nicht größer als 6 cm N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, nicht größer als 6 cm
N3	Lymphknotenmetastasen \geq 6 cm

Tabelle A.9: Stadieneinteilung (Edge und Compton 2010)

Stadium	Tumorgröße	Lymphknotenbefall	Metastasen
----------------	-------------------	--------------------------	-------------------

Anhang

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N1, N0	Mo
Stadium IVa	T1, T2, T3, T4a	N0, N1, N2, N3	Mo
Stadium IVb*	alle T, T4b	N3, alle N	M0
Stadium IVc	alle T	alle N	M1

7 Literaturverzeichnis

- Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W (2001): Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124, 180-187
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giral J; Maingon P, Rolland F, Bolla M et al. (2004): Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350, 1945-1952
- Bogenrieder T, Herlyn M (2003): Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene* 22, 6524-6536
- Brehmer D, Lambert A: Chirurgische Therapie bei Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen. In: Adamietz IA, Knecht R, Lambert A, Schlicher RB (Hrsg.): Maligne Rezidive in:Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik-Therapie-Pflege und soziales Umfeld. Schattauer, Stuttgart 2003, 90-110
- Budach W, Belka C, Budach V (2001): Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx. *Onkologie* 7, 550-556
- Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T et al. (2005): Hyperfractionated accelerated chemo-radiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 23, 1125-1135
- Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, Sample D, Hankins P, Smith TL and Wolf PJ (1998): Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 20, 138-144
- Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ (1988): Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 10, 160-167

- Canis M, Plüquett S, Ihler F, Matthias C, Kron M, Steiner W (2012): Impact of elective neck dissection vs observation on regional recurrence and survival in cN0-staged patients with squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138, 650-655
- Carter RL, Bliss JM, Soo K, O'Brien CJ (1987): Radical neck dissections for squamous carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13, 825-832
- Chambers AF, Naumov GN, Varghese HJ, Nadkarni KV, MacDonald IC, Groom AC (2001): Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. *Surg Oncol Clin N Am* 10, 243-255
- Chone CT, Kohler HF, Magalhães R, Navarro M, Altemani A, Crespo AN (2012): Levels II and III neck dissection for larynx cancer with N0 neck. *Braz J Otorhinolaryngol* 78, 59-63
- Cooney TR, Poulsen MG (1999): Is Routine Follow-up useful after Combined-Modality Therapy for Advanced Head and Neck Cancer? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125, 379-382
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M et al. (2004): Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350, 1937-1944
- Da Mosto MC, Zanetti F, Boscolo-Rizzo P (2009): Pattern of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsil: Implication for selective neck dissection. *Oral Oncol* 45, 212-217
- Daldrup B (2012): Einfluss höhergradiger akuter Organtoxizität während adjuvanter Radio(chemo)therapie auf die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. *Med. Diss. Göttingen* 2012
- Deschler DG, Moore MG, Smith RV: Quick Reference Guide to TNM-Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification, 4th ed. Alexandria, VA: American academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation 2014
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie 2019: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. S3-Leitlinie (im

- Leitlinienprogramm Onkologie) der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>; abgerufen am: 15.02.2019
- Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB (1998): Multiple primary tumors in patients with head and neck cancer. Results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 108, 250-256
- Dobrowsky W, Naude J (2000): Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin c in head and neck cancers. *Radiother Oncol* 57, 119-124
- Eckardt A, Barth E, Janssen S, Wegener G (2004): Lokoregionäre Tumorrezidive im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich - Ergebnisse und Therapiestrategien in 20 Jahren. *Mund Kiefer Gesichtschir* 8, 217-222
- Edge SB, Compton CC (2010): The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 17, 1471-1474
- Forastiere AA (1999): Induction and adjuvant chemotherapy for head and neck cancer: Future perspectives. *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica* 53, 277-280
- Ganzer U, Meyer-Breiting E, Ebbers J, Vosteen KH (1982): Der Einfluß von Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Behandlungsart auf die Prognose des Hypopharynxkarzinoms. *Laryngol Rhinol Otol* 61, 622-628
- Glanz H, Kimmich T, Eichhorn T, Kleinsasser O (1989): Behandlungsergebnisse bei 584 Kehlkopfkarzinomen an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Marburg. *HNO* 37, 1-10
- Gore SM, Crombie AK, Batstone MD, Clark JR (2015): Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 37, 518-523
- Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, Clark J, Sarlis N, Lorch J, Beitler JJ (2013): Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14, 257-264

- Heinrich I, Waldfahrer F: Hals. In: Grevers G, Iro H, Probst R (Hrsg.): Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. 3. korrigierte und aktualisierte Auflage; Thieme, Stuttgart 2008, 282-304
- Henn W, Zang KD: Genetische Prädisposition. In: Schmoll H, Höffken K, Possinger K (Hrsg.): Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie, Therapie von Leukämien, Lymphomen, soliden Tumoren, speziellen Therapiemoalitäten, Regionale Chemotherapie, Notfälle. 4. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 2006, 241-247
- Hiratsuka H, Miyakawa A, Nakamori K, Kido Y, Sunakawa H, Kohama G (1997): Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 80, 351-356
- Howaldt HP, Frenz M, Pitz H (1993): Proposal for a modified T-classification for oral cancer. *The DOSAK. J Craniomaxillofac Surg* 21, 96-101
- Howell GM, Grandis JR (2005): Molecular mediators of metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 27, 710-717
- Huguenin P, Beer K, Allal A (2004): Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 22, 4665-4673
- Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B (2000): Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18, 1458-1464
- Ihrler S, Weiler C: Tumorentitäten und pathohistologische Grundlagen. In: Mast G (Hrsg.): Kopf-Hals-Malignome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 4. Auflage; Zuckerschwerdt-Verlag München 2009, 1-8
- Kalogeridi MA, Kouloulis V, Zygogianni A, Kyrgias G (2014): Short-course hypofractionated radiochemotherapy for unresectable locally advanced cancer of the base of tongue: palliation only? A case report and short review of the literature. *J Radiat Oncol* 32, 99-102

- Krebs in Deutschland. GEKID, ZFKD: 12. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin 2019, 24-27
- Kutter J, Lang F, Monnier P, Pasche P (2007): Transoral Laser Surgery for Pharyngeal and Pharyngolaryngeal Carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 133, 139-144
- Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van den Waal I, Snow GB (1994): Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. Cancer 73, 187-190
- Leitlinie Larynxkarzinom siehe DGHNOKHC
- Li XM, Wei WI, Guo XF, Yuen PW, Lam LK (1996). Cervical lymph node metastatic patterns of squamous carcinomas in the upper aerodigestive tract. J Laryngol Otol 110, 937-941
- Lim YC, Koo BS, Lee JS, Lim JY, Choi EC (2006): Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. Laryngoscope 116, 1148-1152
- Lindberg R (1972): Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 29, 1446-1449
- Loree TR, Strong EW (1990): Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. Am J Surg 160, 410-414
- Mandapathil M, Teymoortash A, Güldner C, Wiegand S, Mutters R, Werner JA (2014): Establishing a transoral robotic surgery system in an academic hospital in Germany. Acta Otolaryngol 134, 661–665
- Maran AG, Wilson, JA, Gaze MN (1993): The nature of the head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 250, 127-132
- Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D (2001): Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Cancer 92, 3030–3036
- Moore C, Flynn MB, Greenberg RA (1987): Evaluation of size in prognosis of oral cancer. Cancer 58, 158-162

- Nagata M, Noman AA, Suzuki K, Karuita H, Ohnishi M, Ohyama T, Kitamura N, Kobayashi T, Uematsu K, Takashi K et al. (2013): ITGA3 and ITGB4 expression biomarkers estimate the risk of lokoregional and hematogenous dissemination of oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 13, 410
- Nola-Fuchs P, Boras VV, Plecko V, Plestina S, Milenovic A, Susic M, Brailo V (2012): The prevalence of human papillomavirus 16 and Epstein-Barr virus in patients with oral squamous cell carcinoma. *Acta Clin Croat* 51, 609-614
- Odell MJ, Walz BJ, Reimers HJ, Varvares MA: Carcinoma of the oropharynx. In: Genden E, Varvares M (Hrsg.): *Head and Neck Cancer: An Evidence-Based Team Approach*. Thieme, Stuttgart 2008, 24-43
- Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E, Bourhis J (2009): Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer(MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 Patients. *Radiother Oncol* 92, 4-14
- Reichert TE, Gosau M: Grundlagen der Tumorchirurgie. In: Hausamen JE, Machtens E, Reuther JF, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H (Hrsg.): *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie: Operationslehre und –atlas*. 4. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 2011, 441-460
- Reiter M, Harréus U, Matthias C, Hölzel D: Epidemiologie. In: Mast G, Tumorzentrum München (Hrsg.): *Kopf-Hals-Malignome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 4. Auflage; Zuckerschwerdt-Verlag, München 2009, 9-13
- Richard JM, Sancho-Garnier H, Micheau C, Saravane D, Cachin Y (1987): Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: study of 1,713 cases during a 15-year period. *Laryngoscope* 97, 97-101
- Riess H, Wurst P: Tumoren des Kopf- und Halsbereiches. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K: *Internistische Onkologie*. 2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1994, 643-656
- Rinaldo A, Ferlito A, Silver CE (2008): Early History of Neck Dissection. [Eur Arch Otorhinolaryngol](#) 265, 1535-1538

- Robbins KT, Medina J, Wolfe G, Levine P, Sessions R, Pruet C (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, 601-605.
- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Peter Som P, Wolf GT and the Committee for Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (2002): Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128, 751-758
- Röper B, Matthias C, Panzer M, Zimmermann F: Malignome des Hypopharynx und oberen Ösophagus. In: Mast G, Tumorzentrum München (Hrsg.): *Manual Kopf-Hals-Malignome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 4. Auflage; Zuckerschwerdt, München 2009, 263-271
- Rudert H: Maligne Tumoren der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx. In: Naumann H, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E (Hrsg.): *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Band 2; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1992, 648-668
- Shah JP (1990): Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 160, 405-9
- Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B (1981): Surgical grand rounds. Neck dissection: current and future possibilities. *Clin Bull* 11, 25-33
- Sobin LH, Brierley J: Einleitung. In: Wittekind CH, Meyer HJ (Hrsg.): *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage; Wiley-VCH, Weinheim 2010, 1-22
- Steiner W (1988): Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumours of the upper aerodigestive tract. *Adv Otorhinolaryngol* 39, 135–144
- Steiner W, Hommerich C (1992): Diagnosis and treatment of the N0 neck of carcinomas of the upper aerodigestive tract: report of an international symposium. Göttingen, Germany. *Eur Arch Otolaryngol* 250, 450-456
- Steiner W, Aurbach G, Ambrosch P (1991): Minimally invasive therapy in otorhinolaryngology and head and neck surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 1, 57-70

- Steiner W, Ambrosch P, Hess C, Kron M (2001): Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124, 58-67
- Strong MS, Jako GJ (1972): Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO2 laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81, 791–798
- Stupp R, Vokes EE: Kopf- und Halstumoren. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg.): *Therapiekonzepte Onkologie*. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage; Springer-Verlag, Berlin 1998, 436-475
- Teymoortash A, Werner JA (2012): Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Laryngo-Rhino-Otol* 91, 102–122
- Theissing J, Rettinger G, Werner JA: *HNO-Operationslehre mit allen wichtigen Eingriffen*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage; Thieme, Stuttgart 2006, 269-277
- Weiss M, Harrison L, Isaacs R (1994): Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120, 699-702
- Wenig B, Applebaum E (1991): The submandibular triangle in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 101, 516-518
- Werner JA (2001): Historical outline on the nomenclature of neck lymph nodes as a basis of neck dissection classification. *Laryngo-Rhino-Otol* 80, 400-409
- Werner JA: Embryologie und Anatomie. In: Werner JA: *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich Onkologie und Differentialdiagnostik*. Springer-Verlag, Berlin 2002a, 3-42
- Werner JA: Richtung und Ausmaß der lymphogenen Metastasierung. In: Werner JA: *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich Onkologie und Differentialdiagnostik*. Springer-Verlag, Berlin 2002b, 171-182
- Werner JA, Dünne AA: Das TNM-Klassifikationssystem für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. In: Werner JA: *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differentialdiagnostik*. Springer-Verlag, Berlin 2002, 81-87

Wittekind CH, Asamura H, Sobin L: TNM-Atlas. 6., völlig neu bearbeitete Auflage; Wiley-VCH, Weinheim 2015, 1-71

Wolff KD, Follmann N, Nast A (2012): The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. Dtsch Arztebl Int 109, 829-835

Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED (2003): Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. Oral Oncol 39, 130-1

