

Aus dem Med. Zentrum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Philipps Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. J.A. Werner
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. J.A. Werner

Prospektive Untersuchungen zu Ausmaß und Richtung der lymphogenen Metastasierung bei Patienten mit Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich der Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Carsten Rausch
aus Trier



Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 04.03.2004
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. J.A. Werner

Korreferent: PD Dr. A. Zielke

Diese Arbeit ist meinen Eltern Anna-Maria und Klaus Rausch, meiner Schwester Cathrin und meinen Freundinnen und Freunden gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	FRAGESTELLUNGEN	5
3	PATIENTEN UND METHODEN	6
3.1	<i>Patienten</i>	6
3.2	<i>Methoden</i>	7
3.2.1	Lokalisation, Ausdehnung und Differenzierung des Primärtumors.....	7
3.2.2	Metastasierung	7
3.2.3	Art der Neck dissection	8
3.2.4	Aufarbeitung des Neck dissection Präparates	8
3.2.5	Methode der statistischen Auswertung	9
4	ERGEBNISSE	11
4.1	<i>Lokalisation des Primärtumors</i>	12
4.2	<i>Histologisches Grading</i>	14
4.2.1	Lymphangiosis carcinomatosa	14
4.2.2	Perinodales Wachstum	14
4.3	<i>TNM Kategorie (pTNM)</i>	15
4.3.1	T-Kategorie (pT)	15
4.3.2	N-Kategorie (pN)	16
4.3.3	M-Kategorie	17
4.3.4	UICC-Staging.....	17
4.4	<i>Auswertung der Neck dissection Präparate</i>	18
4.4.1	Auflistung der untersuchten Parameter	18
4.4.2	Art der Neck dissection	19
4.4.3	Anzahl der Lymphknoten in Abhängigkeit der Operationsmethode	20
4.4.4	N-Kategorie und mögliche Zusammenhänge.....	22
4.4.5	Die Kapselruptur und ihre Zusammenhänge.....	24
4.4.6	Lymphangiosis carcinomatosa und die Zusammenhänge	27
4.4.7	Mikrometastasen	28
4.4.8	Ipsi- und kontralaterale Metastasierung	28
5	DISKUSSION	29
5.1	<i>Anatomie der Halslymphknotenverteilung</i>	29
5.2	<i>Neck dissection – Historie und Nomenklatur</i>	29
5.3	<i>Patienten und Methoden</i>	33

5.4	<i>Metastasierungsrichtung und -frequenz</i>	34
5.4.1	Präoperative Diagnostik	34
5.4.2	Pathologische Aufarbeitung	37
5.4.3	Histologisches Grading	42
5.4.4	T-Kategorie	42
5.4.5	N-Kategorie	44
5.4.6	Ipsi- und kontralaterale Metastasierung	45
5.4.7	Perinodales Wachstum	47
5.4.8	Lymphangiosis carcinomatosa	49
5.4.9	Mikrometastasen	50
5.4.10	Fernmetastasen	52
5.5	<i>Lokalisation des Primärtumors</i>	53
5.5.1	Metastasierungsfrequenz in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors	53
5.5.2	Nasenhaupt-/Nasennebenhöhle	53
5.5.3	Karzinome der Mundhöhle/Lippe	54
5.5.4	Oropharynxkarzinome.....	55
5.5.5	Karzinome des Larynx	56
5.5.6	Hypopharynxkarzinome	58
5.6	<i>N0/N+ Hals</i>	59
5.6.1	N0 Hals.....	59
5.6.2	N+ Hals	60
5.6.3	Behandlungskonzept N0 vs. N+ Hals	61
5.7	<i>Der Vergleich mit anderen Studien</i>	62
5.8	<i>Kritische Schlußbemerkung</i>	62
6	ZUSAMMENFASSUNG	63
7	LITERATURVERZEICHNIS	66
8	ANHANG	79
8.1	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	79
8.2	<i>Tabellenverzeichnis</i>	80
8.3	<i>Abkürzungen</i>	83
8.4	<i>Tabellarische Auflistung aller untersuchten Patienten</i>	84
8.5	<i>Akademische Lehrer</i>	93
8.6	<i>Curriculum vitae</i>	94
8.7	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	94
8.8	<i>Danksagung</i>	95

1 EINLEITUNG

Maligne Tumore der oberen Luft- und Speisewege stehen in der Europäischen Union an sechster Stelle aller malignen Erkrankungen des Menschen. Die Mortalitätsrate beträgt ungefähr 5% in der männlichen und etwa 1% in der weiblichen Bevölkerung [16]. In der Bundesrepublik Deutschland wird ihre Inzidenz auf ca. 15.000 Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt [14]. Bei mehr als 90% der Fälle handelt es sich um Karzinome plattenepithelialer Herkunft, deren Ätiologie in hohem Maße an Alkohol- und Tabakkonsum gebunden ist. Die bei dieser Tumorentität vorherrschende lymphogene Metastasierung erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation [61].

Bei der Therapie von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes gelingt es in der Mehrzahl aller Fälle, den Primärtumor durch Chirurgie und/oder Strahlentherapie vollständig zu entfernen. Die Prognose wird ganz entscheidend bestimmt vom Auftreten zervikal lokalisierter Lymphknotenmetastasen [28, 81, 85]. Sind diese entstanden, sinkt die Fünf-Jahres-Überlebensrate zum Teil drastisch.

Der Lymphabfluss erfolgt im Kopf-Hals-Bereich über etwa 300 Lymphknoten. Bei den Bemühungen um eine topographisch orientierte Klassifikation der zervikofazialen Lymphknoten leistete Rouvière Pionierarbeit [75]. Lindberg erarbeitete eine Lymphknotengruppierung, indem er eine retrospektive Auswertung der Metastasierungsfrequenz und -richtung an 2044 Patienten vornahm. Er unterschied hierbei neun Lymphknotengruppen [61]. Chirurgen des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers in New York reduzierten die vorgenannte Unterteilung auf fünf Hauptmetastasierungsregionen von Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege [78]. Diese Einteilung erwies sich klinisch als praktikabler, da sie sich an klinischen und anatomischen/chirurgischen Gesichtspunkten orientiert [73]. Das vordere Kompartiment wurde im späteren Verlauf als sechste Region definiert und zu den fünf Halslymphknotengruppen hinzugefügt. Eine weitere Erleichterung zur Nomenklatur legte das *Committee for Neck dissection Classification, American Head and Neck Society* vor. Hierin wurden vor allen Dingen die verschiedenen Formen der selektiven Neck dissection vereinfacht dargestellt [74]. Diese Fassung wird frühere Kontroversen verringern und ist in Tabelle 1 der ursprünglichen Einteilung von Lindberg 1972 gegenübergestellt [104].

Tabelle 1: Einteilung und Nomenklatur der Halsregionenregionen nach Lindberg (1972) und Robbins (2000) im Vergleich

Lindberg 1972			Robbins 2000		
Region	Bezeichnung	Begrenzung	Region	Bezeichnung	Begrenzung
1	Submentale Lk	zw. vorderen Bäuchen der Mm. digastrici und Zungenbein	I A	Submentale Lk	zw. vorderen Bäuchen der Mm. digastrici und Zungenbein
2	Lk des submandibulären Dreiecks	Lokalisiert entlang der Mandibulaunterkante, 3 Subgruppen: prägländulär, prävaskulär und retrovaskulär	I B	Submandibuläre Lk	zw. vorderen und hinteren Bäuchen des M. digastricus, dem M. stylohyoideus und dem Unterkieferast
3	Subdigastrische Lk	zw. hinterem Bauch des M. digastricus und großem Zungenbeinhorn	II	Craniojuguläre Lk	zw. Schädelbasis und Unterkante des Zungenbeines lokalisierte Lk um die VJI und entlang des NXI. Anteriore Grenze: lat. Kante des M. sternohyoideus und des M. stylohyoideus, posteriore (lat.) Grenze: MSCM
			II A		vor (medial) einer vertikal durch den NXI gedachten Ebene
			II B		hinter (lateral) einer vertikal durch den NXI gedachten Ebene
4	Mediojuguläre Lk	meist einzelner Lk an der Carotisbifurkation knapp unterhalb des Zungenbeines	III	Mediojuguläre Lk	zw. Unterkante des Zungenbeines und der Unterkante des Ringknorpels um das mittlere Drittel der VJI lokalisierte Lk. Anteriore (med.) Grenze: lat. Kante des M. sternohyoideus; posteriore (lat.) Grenze: posteriore Grenze des MSCM
5	Caudojuguläre Lk	entlang der VJI oberhalb des vorderen Bauches des M. omohyoideus	IV	Caudojuguläre Lk	zw. Unterkante des Ringknorpels und Clavicula um das untere Drittel der VJI lokalisierte Lk. Anteriore (med.) Grenze: lat. Kante des M. sternohyoideus; posteriore (lat.) Grenze: posteriore Grenze des M. sternocleidomastoideus.
6	Cranio-posteriore Lk	entlang des oberen Abschnittes des NXI neben dem mastoidalen Ansatz des MSCM	V	Lk des posterioren Dreiecks	Um die untere Hälfte des NXI und die A. transversa colli lokalisierte Lk einschl. der supraclaviculären Lk. Obere Grenze: Zusammentreffen von MSCM und M. trapezius. Untere Grenze: Clavicula. Anteriore (med.) Grenze: posteriore Grenze des MSCM, posteriore (lat.) Grenze: posteriore Grenze des MSCM
7	Medioposteriore Lk	entlang des NXI auf Höhe des mediojugulären Lk	V A		Oberhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Ebene
8	Caudoposteriore Lk	entlang des kaudalen Abschnittes des NXI	V B		Unterhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Ebene
9	Supraclaviculäre Lk	Knapp oberhalb der Clavicula zw. NXI und VJI			
			VI	Lk des vorderen Kompartments	Prä- und paratracheale Lk, präcricoideal (Delphischer) Lk, perithyreoidale Lk einschl. der Lk entlang des N. recurrens. Obere Grenze: Zungenbein; untere Grenze: Sternumoberkante; laterale Grenzen: Aa. carotes communes

Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinomes entstehen durch den Einbruch von Tumorzellen in den Lymphstrom. Sie werden in den nächsten Lymphknoten transportiert. Die eingetretene lymphogene Metastasierung kann mittels verschiedener Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden. Neben der Palpation gehört die B-Scan-Sonographie, teilweise ergänzt durch eine Punktionszytologie, zu den häufigsten und aussagekräftigsten Verfahren. Kombiniert ergibt sich so eine Sensitivität von 73% bei einer Spezifität von bis zu 100% [94, 96]. Alternativ stehen Magnetresonanztomographie- und Computertomographie zur Verfügung. Diese Verfahren werden von einigen Autoren als gleichwertig zur Sonographie mit Punktionszytologie eingestuft [48]. Die Diskussion über die Therapie beim N0 Hals (elektive Neck dissection vs. wait-and-see-policy) ist in hohem Maße abhängig von der Sensitivität der diagnostischen Methoden und hier besonders von der Sonographie, deren Aussagekraft ganz besonders an die Erfahrung des Untersuchers gebunden ist. Dieses berücksichtigend ist die Sonographie in Kombination mit der Feinnadelaspirationsbiopsie von großer Bedeutung beim Staging eines palpatorischen N0 Halses [57].

Die Behandlung der Metastasen von Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege erfolgt vielfach in Form einer Neck dissection, einer Strahlentherapie oder einer Kombination beider Verfahren. Die Bezeichnung Neck dissection geht auf George Crile zurück, der die Operation als radikale Neck dissection an 132 Patienten inaugurierte [27]. Bei dieser Technik werden die fünf Halslymphknotenregionen ausgeräumt und zusätzlich der M. sternocleidomastoideus, der N. accessorius und die V. jugularis interna reseziert. Hierbei ergaben sich für die betroffenen Patienten teilweise erhebliche Komplikationen [7]. Erst Suárez reduzierte die mit einer radikalen Neck dissection einhergehenden erheblichen funktionellen Beschwerden durch Einführung der sogenannten funktionellen Neck dissection [89]. Hier wird ebenfalls die Ausräumung von fünf Halslymphknotenregionen durchgeführt, allerdings unter Erhalt einer oder mehrerer der vorgenannten nicht-lymphatischen Strukturen. Basierend auf der grundlegenden Arbeit von Lindberg [61] zur regionsbezogenen lymphogenen Metastasierung entwickelte sich die selektive Neck dissection. Bei dieser Form der Neck dissection werden diejenigen Halslymphknotenregionen ausgeräumt, die als bevorzugter Sitz okkulten Metastasen angenommen werden.

Untersuchungen zu Ausmaß und Richtung der lymphogenen Metastasierung bei Patienten mit Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege beinhalten eine Vielzahl von Fehlerquellen. So fehlen in der Literatur nicht selten detaillierte Angaben zur Art der verwendeten

Untersuchungsmethode (Palpation, Bildgebung, histologische Aufarbeitung), mit der entsprechende Metastasierungsfrequenzen angenommen werden [103]. Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass ein nicht unerheblicher Teil der Arbeiten zu dieser Thematik unzureichende Angaben zur verwendeten Methodik aufweisen. Zwar können eine Vielzahl von statistischen Auswertungen wie die von Ganzer [41] vorgenommene retrospektive Analyse von mehr als 7000 Fällen Gesetzmäßigkeiten aufzeigen, methodisch genauere Untersuchungen sind jedoch unverzichtbar. Hierbei sind selektive Formen der Neck dissection bei metastasiertem Hals von teilweise geringerer Aussagekraft als eine radikale oder eine modifiziert radikale Neck dissection, eine Annahme, die auch durch die Untersuchungsergebnisse von Byers und Mitarbeitern [19] bekräftigt wurde. Danniger et al. [29] stellten in einer Untersuchung über die Erkennung von Halslymphknotenmetastasen mittels B-Scan-Sonographie fest, dass über die Hälfte der vorhandenen Metastasen sonographisch nicht entdeckt worden sind. Er forderte daher, Entscheidungen zur Art der Halslymphknotenausräumung auch an Kriterien wie Tumorgröße, Tumorwachstum, Lokalisation, Histologie und Differenzierungsgrad zu binden. Weiterhin rieten die genannten Autoren zur standardisierten histopathologischen Aufarbeitung des Neck dissection Präparates.

Nachfolgend sollen verschiedene Aspekte zur Richtung und Frequenz der lymphogenen Metastasierung bearbeitet werden, um auf diesem Wege zu einer weiteren Optimierung der Entscheidungskriterien zur Wahl der jeweiligen Neck dissection Form beizutragen.

2 FRAGESTELLUNGEN

Mit der vorliegenden Dissertationsschrift werden folgende Aspekte bearbeitet:

1. Initiale Metastasenlokalisation in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors
2. Anzahl und Lokalisation der Metastasen in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz und dessen Größe
3. Lokalisation der nachgeschalteten Metastasenregion
4. Ausmaß der ipsilateralen und auch kontralateralen Metastasierung
5. Mögliche Ausnahmen der verbreitet angenommenen Metastasierungsabfolge
6. Anzahl entfernter unauffälliger und metastatisch befallener Halslymphknoten pro ausgeräumter Region in Abhängigkeit von der Neck dissection Form
7. Mit der Metastasierung in Zusammenhang stehende Parameter, einschließlich der Frage nach perinodalem Wachstum und Lymphangiosis carcinomatosa

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patienten

Es wurden 73 Patienten (männlich: 59, weiblich: 14) im Alter zwischen 35 und 79 Jahren (Mittelwert 56,7 Jahre, Standardabweichung 9,3) mit Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege prospektiv untersucht, die sich in der HNO-Klinik der Philipps-Universität Marburg einer Tumorresektion inklusive Halslymphknotenausräumung unterzogen haben. Die Tumorlokalisation war wie folgt: Mundhöhle/Unterlippe (n=8), Oropharynx (n=30), Larynx (n=22), Hypopharynx (n=12), Nasennebenhöhlen (n=1) (siehe Tabelle 2). Die prospektive Datenerfassung erfolgte im Zeitraum vom 15.4.1998 bis zum 15.9.2000.

Ausgeschlossen waren Patienten mit anderen histologischen Entitäten als Plattenepithelkarzinome sowie chirurgisch und/oder radioonkologisch vorbehandelte Patienten, weiterhin Patienten deren Primarius ausserhalb des Kopf-Hals-Bereiches lag, Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Haut oder der Speicheldrüsen sowie Patienten mit einem CUP-Syndrom (Cancer of unknown primary) und schließlich Patienten, bei denen nur eine limitiert selektive Neck dissection (d.h. Ausräumung lediglich der ersten beiden drainierenden Regionen) durchgeführt wurde.

Die relevanten Parameter wurden zu Beginn der Studie festgelegt und während der Dokumentation nicht mehr verändert. Dokumentiert wurden die genaue Lokalisation des Primärtumors nach Richtlinien der UICC (International Union against Cancer), die Art der durchgeführten Neck dissection sowie deren Datum. Hierbei wurde die 1997 zuletzt publizierte TNM Klassifikation zugrunde gelegt. Weiterhin erfasst wurden anhand der histopathologischen Aufarbeitung der histologische Differenzierungsgrad des Primärtumors, die posttherapeutische TNM Kategorie (nach UICC), die Anzahl der untersuchten Lymphknoten pro Region, die Anzahl der gefundenen Metastasen pro Region, die Anzahl der Kapselrupturen pro Region sowie das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa. Die Daten wurden in einer Datenbank (SPSS) archiviert und anschließend mit diesem Programm statistisch ausgewertet.

3.2 Methoden

3.2.1 Lokalisation, Ausdehnung und Differenzierung des Primärtumors

Die Festlegung der TNM Kriterien erfolgte entsprechend der Angaben des Untersuchers, des OP-Berichtes zur Panendoskopie und zur definitiven Tumorchirurgie einschließlich der Neck dissection sowie anhand der histopathologischen Befundung. Entsprechend der UICC-Richtlinien gilt zum Ausmaß der lymphogenen Metastasierung im Halsbereich für N1 eine solitäre ipsilaterale Metastase unter 3cm Durchmesser. Die Kategorie N2 teilt sich auf in N2a (isolierte Metastase zwischen 3 und 6cm), N2b (zwei oder mehr ipsilaterale Metastasen zwischen 3 und 6 cm) und N2c (beidseitige oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen unter 6 cm). Die Kategorie N3 ist definiert als jede Art von Lymphknotenmetastase(n) über 6 cm Durchmesser. Nx beschreibt die nicht-durchgeführte Untersuchung des Halses, N0 gibt keinen Hinweis auf Lymphknotenmetastasen.

3.2.2 Metastasierung

Das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung wurde präoperativ durch Palpation, Sonographie und bei sonographisch suspekten Lymphknoten durch eine sonographisch geführte Feinnadelpunktion festgestellt. Die Feinnadelpunktion wurde am ordnungsgemäß gelagerten Patienten nach vorheriger gründlicher ultrasonographischer Untersuchung an ein bis zwei suspekten Lymphknoten durchgeführt. Dabei wurden Zellen aus dem Lymphknoten durch Aspiration gewonnen, das aspirierte Material auf Glasobjektträgern dünn ausgestrichen und zur histopathologischen Begutachtung in das Institut für Pathologie der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. R. Moll) eingesandt. Der die Feinnadelbiopsie durchführende Arzt dokumentierte die genaue Lage des punktierten Lymphknotens innerhalb der sechs Regionen. Hiernach wurde aufgrund von klinischen und histopathologischen Aspekten über die Indikation und die Form der Neck dissection entschieden. Postoperativ definierte die Aufarbeitung der Neck dissection-Präparate die N-Kategorie.

3.2.3 Art der Neck dissection

Die Form der Neck dissection richtete sich nach dem Sitz des Primärtumors, der Ausdehnung des Primärtumors und der klinischen N-Kategorie.

Das Spektrum der Form der Neck dissection in diesem Patientengut umfasst:

- radikale Neck dissection (RND), Regionen I-V
- Modifiziert radikale Neck dissection (MRND), Regionen I-V
- Supraomohyoidale Neck dissection (SOHND), Regionen I-III (SND I-III)
- Anterolaterale Neck dissection (ALND), Regionen I-IV (SND I-IV)
- Laterale Neck dissection (LND), Regionen II-IV (SND II-IV)
- Posterolaterale Neck dissection (PLND), Regionen II-V (SND II-IV)

Die Modifiziert radikale Neck dissection wird je nach Erhalt der Strukturen N. accessorius (Typ 1), zusätzlich der V. jugularis interna (Typ 2) und zusätzlich des M. sternocleidomastoideus (Typ 3) eingeteilt.

3.2.4 Aufarbeitung des Neck dissection Präparates

Bei einer Operation wie der Neck dissection ist die Gefahr groß, dass es intraoperativ zu Verdrehungen oder Verlagerungen der Lymphknoten zueinander kommt. Das Neck dissection Präparat wurde daher intraoperativ mit farbigen, unterschiedlich langen Fäden markiert, um auf diese Weise die Regionen voneinander abzugrenzen. Postoperativ wurde das Präparat intakt gelassen und durch den Operateur auf Kork gespannt. Hierbei erfolgte die genaue Markierung der Halslymphknotenregionen durch farbige Nadeln. Makroskopisch suspekt erscheinende Lymphknoten wurden zusätzlich markiert. Das so gekennzeichnete Präparat wurde in 4%ige Formalinlösung eingelegt und in das Institut für Pathologie der Philipps Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. R. Moll) eingesandt. Zusätzlich wurden auf einem Begleitformular die Regionen sowie besondere klinische Befunde beschrieben. Unabhängig vom Neck dissection Präparat entfernte Lymphknoten (sogenannte Sentinel Node Diagnostik) wurden gesondert markiert und in der statistischen Auswertung ihrer ursprünglichen Halslymphknotenregion zugeordnet.

Die Auswertung der Histologie erfolgte seitengetrennt. Hierbei wurde die Anzahl der nachgewiesenen Lymphknoten pro Region sowie deren histologische Spezifität (u.a. Tumorfreiheit, metastastischer Befall, Vorliegen einer Kapselruptur) erfasst. Einige der histopathologischen Befundberichte waren nicht regionenspezifisch. Es wurden darin regionenübergreifend die Lymphknotendiagnosen zusammengefasst. Diese Berichte flossen nur in die Gesamtstatistik, nicht aber in die jeweilige Regionenstatistik ein.

3.2.5 Methode der statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit den im Programm SPSS Version 10.0 enthaltenen Funktionen durchgeführt und bezog sich ausschließlich auf die in der entsprechenden Datenbank enthaltenen Parameter. Mittelwertberechnungen sowie Berechnungen der Standardabweichung und der Varianz wurden mit den im Programm SPSS Version 10.0 mit den dort integrierten Funktionen berechnet. Korrelationen wurden ebenfalls mit der dort integrierten Funktion „Korrelation“ verglichen und mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Dieser berechnet sich nach der Formel:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) * (y_i - \bar{y})}{(n-1) * s_x * s_y}$$

Dabei sind x_i und y_i die Werte der beiden Variablen, \bar{x} und \bar{y} deren Mittelwerte und s_x und s_y deren Standardabweichungen; n ist die Anzahl der Wertepaare. Der Korrelationskoeffizient (r) wird von SPSS berechnet und gibt die Anzahl der jeweiligen Wertepaare aus und die sich bei der Absicherung von r gegen Null ergebende Irrtumswahrscheinlichkeit p . In einer Fußnote wird die Signifikanz mit drei Sternchen bei höchster Signifikanz ($p < 0,001$) und mit weniger Sternchen bei sinkender Signifikanz angegeben.

Zu bemerken ist, dass es sich in dieser prospektiv erhobenen Datensammlung um eine selektierte Gruppe von Patienten handelt, die aus verschiedenen Gründen einer Neck dissection unterzogen wurden. Ein Bias liegt in der Tatsache, dass nicht alle Patienten mit T1 bis T4 Primärtumor und klinischem N0 Hals eine Neck dissection bekamen. Desweiteren sind nur bei radikalen oder modifiziert radikalen Neck dissection Operationen mindestens fünf Regionen ausgeräumt worden. Bei selektiver Neck dissection sind Lymphknoten in situ belassen und damit nicht histologisch untersucht worden.

4 ERGEBNISSE

Es wurden insgesamt 73 Patienten erfasst, deren Altersdurchschnitt bei 56,71 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose lag (Median 58; Standardabweichung 9,30; Varianz 86,43). Der jüngste Patient wurde mit 35 Jahren diagnostiziert, der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnose 79 Jahre alt (Abbildung 1). Das Patientengut umfasste 59 männliche (80,8%) und 14 weibliche Patienten (19,2%).

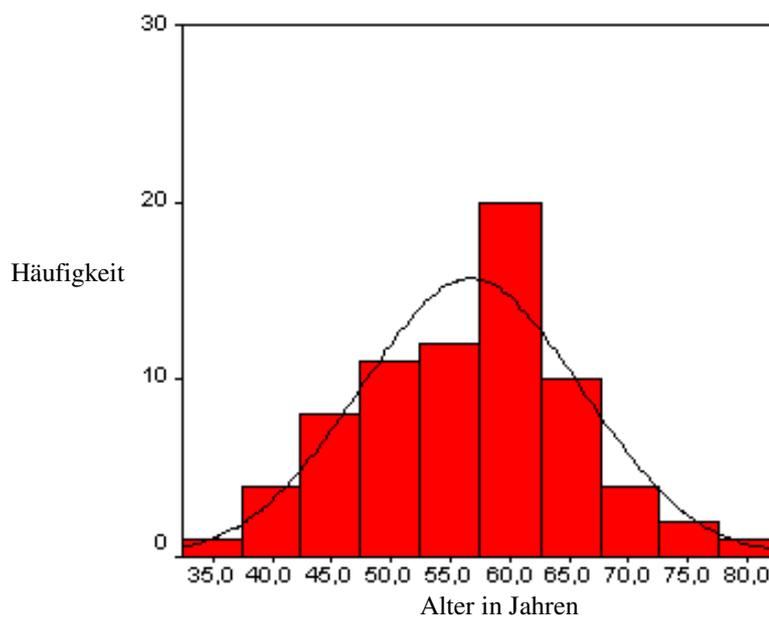


Abb. 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose

4.1 Lokalisation des Primärtumors

Die exakte topographische Beschreibung der Primärtumorlokalisation erfolgte nach Vorgaben der UICC. Die entsprechenden Daten zur Verteilung der Karzinome im Bereich der oberen Luft- und Speisewege sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Verteilung der Primärtumorlokalisationen

LOKALISATION	ANZAHL	PROZENT
Mundhöhle/Unterlippe	8	10,9
Zungenkörper	3	4,1
Zungenrand	1	1,4
Unterlippe	2	2,7
Mundboden	2	2,7
Oropharynx	30	41,2
Tonsilla palatina	10	13,7
Hinterwand Oropharynx	1	1,4
vorderer Gaumenbogen	6	8,2
hinterer Gaumenbogen	1	1,4
ling. Epiglottis	4	5,5
Uvula	2	2,7
Glossotonsillarfalte	1	1,4
Vallecula glossepiglottica	1	1,4
Zungengrund	4	5,5
Larynx	22	30,1
Stimmlippe	8	11,0
laryng. Epiglottis	10	13,7
retrocricoidal	2	2,7
aryepiglott. Falte	2	2,7
Hypopharynx	12	16,4
Sinus piriformis	12	16,4
Nasennebenhöhlen	1	1,4
Kieferhöhle	1	1,4
Gesamt	73	100,0

4.1.1.1 Tumorseitenlokalisation

In 37 Fällen war der Primärtumor eindeutig rechtsseitig und in 28 Fällen eindeutig linksseitig lokalisiert. In acht Fällen lag der Primärtumor in der Mittellinie. In 40 Fällen wurde die Mittellinie vom Primärtumor nicht überschritten. 33mal wurde eine Mittellinienüberschreitung festgestellt, wobei hier in sieben Fällen der Primärtumor von vorneherein mittig gelegen war.

4.1.1.2 Präoperative Diagnostik

Alle Patienten wurden routinemäßig mit einer Palpation des Halses und einer Ultraschalluntersuchung (B-Scan-Sonographie) untersucht. Bei 39 Patienten wurde zusätzlich eine Feinnadelpunktion durchgeführt, das entspricht 53,4% der Fälle. Bei einigen Patienten erfolgte weiterhin eine präoperative MRT (n=22) oder CT (n=52) Untersuchung. In 18 Fällen wurden beide Untersuchungen zusätzlich zur Sonographie durchgeführt.

Die Auswertung der ultraschallgesteuerten Punktionszytologie (Tabelle 3) ergab in 21 Fällen keinen Anhalt für eine eingetretene lymphogene Metastasierung. In 12 Fällen war das zytologische Bild vereinbar mit dem Vorliegen einer PEC-Metastase, in sechs von 39 Fällen konnte keine sichere Beurteilung vorgenommen werden.

Tabelle 3: **Ergebnisse der Punktionszytologie**

ERGEBNIS FNP	HÄUFIGKEIT	PROZENT
nicht verwertbar	3	4,1
zytologisch positiv	12	16,4
zytologisch zweifelhaft	2	2,7
zytologisch negativ	21	28,7
zytologisch nicht beurteilbar	1	1,4
Gesamt	39	53,4
Keine FNP durchgeführt	34	46,6
Gesamt	73	100,0

4.2 Histologisches Grading

Plattenepithelkarzinome mit guter Differenzierung G1 wurden sechsmal (8,2%) diagnostiziert, solche mit mäßigem Differenzierungsgrad G2 in 44 Fällen (60,3%). Eine geringe Differenzierung G3 wurde bei 21 Karzinomen festgestellt (28,8%). Zweimal wurde das Grading mit G2-G3 angegeben (2,7%). Eine Entdifferenzierung G4 wurde nie beschrieben (Abbildung 2).

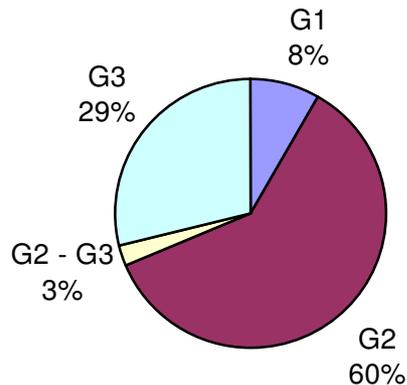


Abb. 2: **Histologisches Grading**

Die Mehrzahl der Tumoren war mäßig differenziert (G2), gering differenziert waren 29%, dazwischen lagen 3% (G2 bis G3). 8% der Patienten hatten einen gut differenzierten Tumor.

4.2.1 Lymphangiosis carcinomatosa

In fünf Fällen wurde für den Primärtumor eine Lymphangiosis carcinomatosa diagnostiziert.

4.2.2 Perinodales Wachstum

Bei 14 Patienten wurde ein die Lymphknotenkapsel überschreitendes Wachstum festgestellt. Bei 59 Patienten wurde extrakapsuläres Tumorwachstum histopathologisch ausgeschlossen.

4.3 TNM Kategorie (pTNM)

4.3.1 T-Kategorie (pT)

Im Stadium mit geringer Tumorausdehnung T1 befanden sich zum Zeitpunkt der Operation 18 Patienten. 30 Patienten wiesen ein T2 Karzinom auf, bei 15 Patienten wurde das Karzinom als T3 klassifiziert. Die größte Tumorausdehnung (T4) wurde in 10 Fällen diagnostiziert (Tabelle 4).

Tabelle 4: T-Kategorie (pT)

	HÄUFIGKEIT	PROZENT
T1	18	24,7
T2	30	41,1
T3	15	20,5
T4	10	13,7
Gesamt	73	100,0

Die lokalisationsbezogene Verteilung der T-Kategorie ist bei den drei am häufigsten betroffenen Regionen aussagekräftig. Tumoren der Tonsille wurden eher in frühen Stadien (T1 und T2) diagnostiziert, während die zusätzlich mit einer Neck dissection behandelten Karzinome im Sinus piriformis oder an der Stimmlippe eine höhere T-Kategorie aufwiesen.

Tabelle 5: Lokalisationsbezogene Verteilung der T-Kategorie

LOKALISATION	T1	T2	T3	T4	GESAMT
Tonsille	3	5	1	1	10
Sinus piriformis	2	4	5	1	12
Stimmlippe		3	3	2	8

4.3.2 N-Kategorie (pN)

Bei 36 Patienten wurde postoperativ keine Lymphknotenmetastase festgestellt. In zehn Fällen lag eine N1 Situation vor, in 25 Fällen eine N2 Situation. Diese teilte sich wiederum auf in drei Fälle N2a, in 14 Fälle N2b und in neun Fälle N2c. Bei einem Patienten wurde ein N3 Hals diagnostiziert (Tabelle 6).

Tabelle 6: N-Kategorie (pN)

	HÄUFIGKEIT	PROZENT
N0	36	49,3
N1	10	13,7
N2	25	35,6
N3	1	1,4
Gesamt	73	100

Die lokalisationsbezogene Verteilung der N-Kategorie lässt sich anhand der drei am häufigsten betroffenen Areale der oberen Luft- und Speisewege aufzeigen. Befanden sich bei der Stimmlippe sieben von acht Karzinome noch in der Kategorie N0, war diese Verteilung bei der Tonsille gleichmäßiger. Auffällig war, dass neun von zwölf Karzinomen im Sinus piriformis bereits die Kategorie N2 erreicht hatten.

Tabelle 7: Lokalisationsbezogene Verteilung der N-Kategorie

LOKALISATION	N0	N1	N2	N3	GESAMT
Tonsille	3	2	4	1	10
Sinus piriformis	2	1	9		12
Stimmlippe	7	1			8

4.3.3 M-Kategorie

In dem untersuchten Patientengut fanden sich zum Zeitpunkt der Operation keine Hinweise auf eine eingetretene Fernmetastasierung. Der Nachweis einer solchen Situation hätte aller Wahrscheinlichkeit nach zu primär nicht chirurgischen Therapiemaßnahmen Anlass gegeben.

4.3.4 UICC-Staging

Bei zehn Patienten fand sich ein Stadium I, bei 14 Patienten ein Stadium II. In 17 Fällen lag ein Stadium III vor und bei 32 Patienten in Stadium IV.

4.4 Auswertung der Neck dissection Präparate

Es wurden insgesamt 121 Neck dissection Operationen bei 73 Patienten durchgeführt. Dabei wurden 490 Halslymphknotenregionen ausgeräumt (im Schnitt 4,04 Regionen pro Neck dissection). Insgesamt wurden 3889 Lymphknoten gefunden und untersucht (im Schnitt 32 Lymphknoten pro Neck dissection Präparat). Von den 3889 histologisch untersuchten Lymphknoten wiesen 118 Lymphknoten die Metastase eines Plattenepithelkarzinomes auf (entspricht 3,03 % der aufgearbeiteten Lymphknoten). Bei 36 der befallenen Lymphknoten konnte eine Kapselruptur festgestellt werden (entspricht 30,5 % der Metastasen).

4.4.1 Auflistung der untersuchten Parameter

Tabelle A (siehe Anhang) listet die 73 untersuchten Patienten mit Geschlecht und Alter sowie Sitz des Primärtumors auf. Weiterhin enthält die Tabelle Angaben zur durchgeführten Art der Neck dissection (Seite und Typ) sowie zu den in den jeweiligen Regionen untersuchten Lymphknoten. Die folgenden Spalten beschreiben die einzelnen ausgeräumten Regionen in der Form Zahl1-Zahl2-Zahl3. Die erste Zahl jeder Zelle beschreibt die Anzahl der in dieser Region untersuchten Lymphknoten. Die zweite Zahl steht für die Anzahl der in dieser Region gefundenen Metastasen. Die dritte Zahl gibt die Anzahl der in dieser Region gefundenen Metastasen mit Kapselruptur an. In der letzten Spalte finden sich die Gesamtzahlen der in der jeweiligen Neck dissection untersuchten Lymphknoten ebenfalls in der oben genannten Form. Die Patienten wurden nach Sitz des Primärtumors in den verschiedenen Groblokalisierungen geordnet.

In Tabelle B (siehe Anhang) wurden die Werte aus Tabelle A dahingehend umformuliert, dass die Metastasierung in Abhängigkeit vom Tumorsitz dargestellt ist. Hierdurch soll eine Aussage über die Metastasierungsfrequenz und –richtung der jeweiligen Primärtumoren getroffen werden. In der zweiten Spalte steht der Sitz des Primärtumors und bei mehr als einem Patienten die genaue Anzahl der Patienten mit demselben Primärtumor. In der nachfolgenden Spalte steht die Seite, auf der die Operation durchgeführt wurde. Ipsilateral sagt aus, dass die Neck dissection auf der Seite des Primärtumors durchgeführt worden ist, kontralateral bedeutet, dass die Neck dissection auf der dem Primärtumorsitz entgegengesetzten Seite durchgeführt wurde. Die folgenden Spalten beschreiben die einzelnen ausgeräumten Regionen in derselben Form, die bereits für Tabelle A beschrieben wurde.

Die Erkenntnisse aus den Tabellen A und B im Anhang bildeten die Grundlage für die in den nachfolgenden Kapiteln näher dargestellten Ergebnisse.

4.4.2 Art der Neck dissection

Die durchgeführten 121 Neck dissection Operationen teilen sich nach Tabelle 8 auf. Die modifiziert radikale Neck dissection wurde bei 56 Patienten durchgeführt. In 24 Fällen wurde eine laterale Neck dissection (SND II-IV), in 19 Fällen eine supraomohyoidale Neck dissection (SND I-III) und in 14 Fällen eine anterolaterale Neck dissection (SND I-IV) durchgeführt. Vier Patienten wurden einer posterolateralen (SND II-V), zwei Patienten einer radikalen Neck dissection unterzogen. In zwei Fällen wurde auf der kontralateralen Seite jeweils ein verdächtiger Lymphknoten entfernt und untersucht. In beiden Fällen bestätigte sich der Metastasenverdacht nicht, daher wurde in dieser Situation kein weiterer operativer Eingriff vorgenommen.

Tabelle 8: Art der Neck dissection

NECK DISSECTION ART	ANZAHL
RND (Regionen I-V)	2
MRND (Regionen I-V)	56
davon	
MRND 1	1
MRND 2	5
MRND 3	31
MRND o.A.	19
SOHND (Regionen I-III)	19
ALND (Regionen I-IV)	14
LND (Regionen II-IV)	24
PLND (Regionen II-V)	4
HLK Entfernung	2

4.4.3 Anzahl der Lymphknoten in Abhängigkeit der Operationsmethode

Der diagnostische Wert einer Neck dissection wird vielfach an der Anzahl untersuchter Lymphknoten bemessen. Je nach Typ der durchgeführten Operation wurde im vorliegenden Patientengut eine unterschiedliche Anzahl durchschnittlich gefundener Lymphknoten beobachtet. Die Zahlen variieren von 23 bis 39 Lymphknoten pro Neck dissection Präparat. Da bei den verschiedenen Typen von Neck dissection Operationen auch eine unterschiedliche Anzahl Regionen ausgeräumt wird, schlüsselt Tabelle 9 die bei jedem Neck dissection Typ gefundene durchschnittliche Anzahl Lymphknoten pro Region auf. Fasst man alle hier untersuchten 113 Neck dissection Präparate zusammen, ergibt sich eine durchschnittlich gefundene Anzahl von Lymphknoten für Region I von 4 (3,6), für Region II von 12 (11,57), für Region III von 8 (7,5), für Region IV von 6 (6,46) und für Region V von 8 (7,57) Lymphknoten.

Acht Neck dissection Operationen konnten in diese Statistik nicht mitaufgenommen werden: In sechs Fällen war die pathologische Aufschlüsselung nicht regionenspezifisch, sondern gab nur die Anzahl der insgesamt von Region X bis Region Y untersuchten Lymphknoten an. Diese sechs Fälle sind in Tabelle 9 in Klammern lediglich in die Gesamtzahl eingeflossen. In zwei weiteren Fällen wurden nur einzelne Lymphknoten bzw. nur eine Region ausgeräumt. Diese Fälle gingen in die folgende Tabelle überhaupt nicht ein. Die Region VI muß gesondert erwähnt werden. Sie wurde nur in zwei Fällen einer modifiziert radikalen Neck dissection und in einem Fall einer posterolateralen Neck dissection ausgeräumt. Dabei wurden bei den drei Präparaten insgesamt 24 Lymphknoten, alle tumorfrei, gefunden.

Tabelle 9: Verteilung der durchschnittlich gefundenen Lymphknoten nach Regionen

ND	ZAHL	REG I	REG II	REG III	REG IV	REG V	LK GESAMT	LK/ND
RND	2	4,50	13,50	5,00	5,50	10,50	78	39,00
MRND	55 (56)	3,02	11,15	7,96	6,00	9,20	2053 (2092)	37,33 (37,36)
SOHND	17 (19)	3,53	12,24	8,65			415 (445)	24,41 (23,42)
ALND	14	3,57	11,07	7,93	7,14		416	29,71
LND	22 (24)		13,14	9,14	9,00		688 (738)	31,27 (30,75)
PLND	3 (4)		8,33	6,33	4,67	3,00	70 (92)	23,33 (23,00)
		3,66	11,57	7,50	6,46	7,57		

4.4.4 N-Kategorie und mögliche Zusammenhänge

Es fanden sich keine Hinweise für die Zusammenhänge des Ausmaßes der lymphogenen Metastasierung mit dem Alter (Abbildung 3) und dem Geschlecht der Patienten (Tabelle 10).

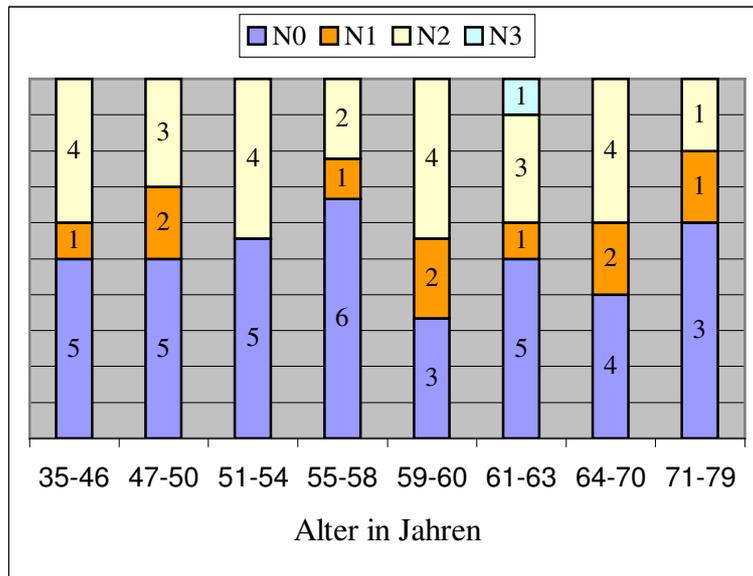


Abb. 3: Zusammenhang zwischen Alter und N-Kategorie

Ein Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der N-Kategorie besteht nicht. Ältere Patienten haben nicht zwangsläufig ein höheres N- Stadium.

Tabelle 10: Korrelation von Geschlecht und pN-Kategorie

GESCHLECHT	N-KATEGORIE POST OPERATIONEM					Gesamt
	N0	N1	N2	N3		
männlich	27	10	21	1	59	
weiblich	9		5		14	
Gesamt	36	10	26	1	73	

Tabelle 11 beschreibt das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung. Es ist kein signifikanter Zusammenhang erkennbar. Abbildung 4 veranschaulicht dies, deutet allerdings eine Tendenz an, da N0 Fälle mit zunehmender T-Kategorie ab-, und N2 Fälle zunehmen.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen pT- und pN-Kategorie

	N-KATEGORIE POST OPERATIONEM					
		N0	N1	N2	N3	Gesamt
T-KATEGORIE POST OPERATIONEM	T1	10	3	5		18
	T2	14	4	12		30
	T3	9	1	4	1	15
	T4	3	2	5		10
	Gesamt	36	10	26	1	73

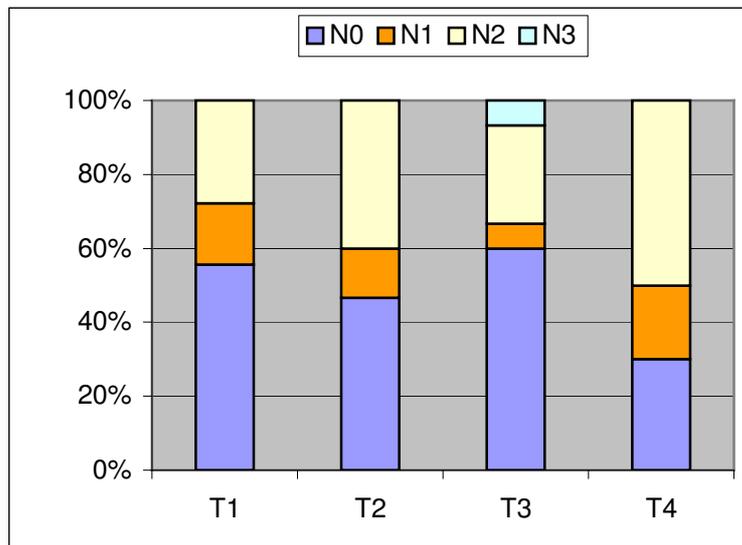


Abb. 4: N-Kategorie in Prozent der T-Kategorie

Mit zunehmender T-Kategorie sinkt die Zahl der N0 Fälle, die Zahl der N2 Fälle steigt. Diese Daten sind nicht signifikant.

Vergleicht man das histologische Grading des Primärtumors mit der postoperativen N-Kategorie lässt sich eine Signifikanz herstellen ($p < 0,05$). Dies deutet darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung mit zunehmender Entdifferenzierung wächst (Tabelle 12).

Tabelle 12: **Korrelation zwischen Grading und pN Kategorie**

	N-KATEGORIE POST OPERATIONEM					Gesamt
		N0	N1	N2	N3	
GRADING	G1	5		1		6
	G2	23	7	13	1	44
	G2 - G3	1		1		2
	G3	7	3	11		21
	Gesamt	36	10	26	1	73

4.4.5 Die Kapselruptur und ihre Zusammenhänge

Die Kapselruptur gilt als wichtiger prognostischer Faktor. Perinodales Wachstum ist allerdings unabhängig vom Geschlecht. Bei 20% der Männer und 15% der Frauen lag perinodales Wachstum vor. Der niedrigere Wert bei weiblichen Patienten muss mit größter Vorsicht wegen der geringen Zahl weiblicher Patienten (14) interpretiert werden. Hinweise für Korrelationen von Kapselruptur und lokaler Ausdehnung des Primärtumors fanden sich im vorliegenden Krankengut nicht (Tab. 13).

Tabelle 13: **Korrelation von T-Kategorie und Kapselruptur**

	T-STAGE POST OPERATIONEM					Gesamt
		T1	T2	T3	T4	
KAPSELRUPTUR	ja	3	5	3	3	14
	nein	15	25	12	7	59
	Gesamt	18	30	15	10	73

Zur Frage eines möglichen Zusammenhanges von Kapselruptur und Lokalisation des Primarius kann festgestellt werden, dass von den im Bereich des Oropharynx lokalisierten Primärtumoren 16,1% ein perinodales Wachstum aufwiesen, wohingegen dieses bei Kehlkopfkarcinomen in 13,6% der Fälle vorkam. Auffällig hoch war die Rate an kapselüberschreitendem Wachstum bei Karzinomen des Hypopharynx. Hier wiesen 50% der Primärtumoren Metastasen auf, welche die Lymphknotenkapsel bereits überschritten hatten (Tabelle 14).

Tabelle 14: **Korrelation von Primärtumorlokalisation und Kapselruptur**

		GROBLOKALISATION DES PRIMARIUS						
		Nase/NNH	Tons/Oro	Hypo	MuH/Lip	Larynx	Gesamt	
KAPSEL- RUPTUR	ja	Anzahl absolut		5	6		3	14
		Anzahl %		16,1%	50%		13,6%	19,2%
	nein	Anzahl absolut	1	20	6	10	22	59
		Anzahl %	100,0%	83,3%	42,9%	100,0%	91,7%	80,8%
	Gesamt	Anzahl absolut	1	24	14	10	24	73
		Anzahl %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Da die postoperative N-Kategorie mit dem histologischen Grading korreliert, erschien eine Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Kapselruptur und Grading sinnvoll. Die Tabelle 15 zeigt, dass kein signifikanter Zusammenhang feststellbar war. Eine Tendenz ist allerdings sichtbar. So findet man bei G1 differenzierten Karzinomen keine Kapselruptur, bei G3 Tumoren liegt diese in etwa 25% der Fälle vor.

Tabelle 15: **Korrelation von Grading und Kapselruptur**

		GRADING				
		G1	G2	G2 - G3	G3	Gesamt
KAPSELRUPTUR	ja		1	1	5	14
	nein	6	1	1	16	59
	Gesamt	6	44	2	21	73

Vergleicht man das Auftreten von extrakapsulärem Wachstum mit der Anzahl der in einer Neck dissection gefundenen und histologisch gesicherten Metastasen, so ist keine Korrelation zu sehen (Abbildung 5).

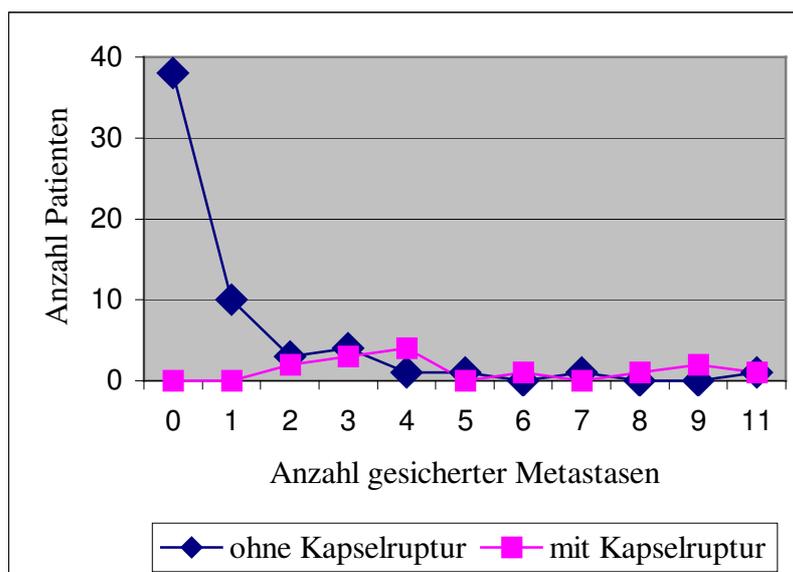


Abb. 5: **Zusammenhang zwischen Anzahl der pro Präparat gefundenen Metastasen und Kapselruptur**

Es findet sich kein Zusammenhang.

Vergleicht man das Auftreten von Kapselrupturen mit der N-Kategorie, so findet sich eine Signifikanz ($p < 0,05$). Das bedeutet, dass mit höherer N-Kategorie die Wahrscheinlichkeit für eine Kapselruptur steigt. Bei N0 oder N1 diagnostizierten Patienten fand sich keine Kapselruptur. N2 kategorisierte Patienten wiesen in 50% eine Kapselruptur auf (Tabelle 16).

Tabelle 16: **Korrelation von N-Kategorie und Kapselruptur**

		N-KATEGORIE POST OPERATIONEM					Gesamt
		N0	N1	N2	N3		
KAPSEL- RUPTUR	ja	Anzahl absolut			13	1	14
		Anzahl %			50,0%	100,0%	19,2%
	nein	Anzahl absolut	36	10	13		59
		Anzahl %	100,0%	100,0%	50,0%		80,8%
	Gesamt	Anzahl absolut	36	10	26	1	73
		Anzahl %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Bei einer N2a-Situation fand sich kein Fall von Kapseldurchbruch, in Kategorie N2b ist dieses in etwa ausgeglichen, wogegen in Kategorie N2c bei der überwiegenden Zahl der Patienten auch ein perinodales Wachstum nachzuweisen ist. Damit ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen spezifizierter N2-Kategorie und Kapselruptur nachweisbar (Tabelle 17).

Tabelle 17: **Korrelation von N2 Kategorie und Kapselruptur**

		GENAUE N-KATEGORIE POST OPERATIONEM				
		N2a	N2b	N2c	GESAMT	
KAPSEL- RUPTUR	ja	Anzahl absolut		6	7	13
		Anzahl %		42,9%	77,8%	50,0%
	nein	Anzahl absolut	3	8	2	13
		Anzahl %	100,0%	57,1%	22,2%	50,0%
	Gesamt	Anzahl absolut	3	14	9	26
		Anzahl %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.4.6 Lymphangiosis carcinomatosa und die Zusammenhänge

Untersucht man den Zusammenhang zweier prognoserelevanter Parameter, der Kapselruptur und mit Lymphangiosis carcinomatosa, so lässt sich am ehesten aufgrund der wenigen diagnostizierten Lymphangiosisfälle keine Signifikanz feststellen. Auffällig ist jedoch, dass bei fünf Patienten mit nachgewiesener Kapselruptur drei eine Lymphangiosis aufwiesen. Im Gegensatz dazu war bei 21 Patienten ohne Kapselruptur nur in zwei Fällen eine Lymphangiosis nachgewiesen worden. Eine Signifikanz zeigt dagegen das Auftreten von Lymphangiosis carcinomatosa mit steigender N-Kategorie ($p < 0,01$). In Kategorie N0 ist keine Lymphangiosis carcinomatosa diagnostiziert worden, in Kategorie N2 dagegen wurde schon bei einem Drittel der Fälle eine Lymphangiosis carcinomatosa diagnostiziert. Ein Zusammenhang zwischen dem histologischen Grading und dem Auftreten von Lymphangiosis carcinomatosa scheint dagegen nicht zu bestehen. In Kategorie G2 und G3 ist bei jeweils vier Patienten eine Lymphangiosis diagnostiziert worden.

4.4.7 Mikrometastasen

Mikrometastasen wurden im untersuchten Patientengut lediglich in 6 von 73 Fällen (8,2%) beobachtet. Drei von diesen sechs Mikrometastasen wurden bei Karzinomen des Sinus piriformis gefunden, zwei davon in Region IV, die dritte in Region II im Weichteilgewebe. Die Mikrometastasen fanden sich im untersuchten Patientengut immer ipsilateral.

4.4.8 Ipsi- und kontralaterale Metastasierung

Es wurde in sieben Fällen eine kontralaterale Metastasierung festgestellt. Dabei wurde in sechs Fällen der Primärtumor mit Medianlinienüberschreitung beschrieben.

5 DISKUSSION

5.1 Anatomie der Halslymphknotenverteilung

Der Lymphabfluss des Kopf-Hals-Bereiches erfolgt über etwa 300 zervikofaziale Lymphknoten [102]. Er ist entlang konstanter und vorhersagbarer Drainagerichtungen ausgerichtet, die allerdings in Einzelfällen eine große Variabilität aufweisen können [37, 75]. Eine erste Darstellung des Lymphgefäßsystemes gelang Kinmoth 1952, indem er wasserlösliches Kontrastmittel injizierte [54]. Weitere verschiedene Kontrastmittel und Punktionstechniken wurden getestet [37].

Die erste fundierte Nomenklatur der Lymphknoten geht auf die an anatomischen Landmarken orientierte Arbeit von Rouviere zurück [75]. Eine demgegenüber klinisch-praktikablere Lymphknoteneinteilung erarbeitete Lindberg anhand von Untersuchungen an 2044 Patienten. Er unterschied insgesamt neun Lymphknotengruppen [61]. Chirurgen des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers in New York beschränkten diese Unterteilung auf fünf Hauptmetastasierungsregionen von Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege [78]. Die Halslymphknotenklassifikation der American Academy of Head and Neck Surgery modifizierte die Einteilung orientiert an anatomischen/chirurgischen Gesichtspunkten. Diese erwies sie sich klinisch als praktikabler [73, 74]. Das vordere Kompartiment wurde als sechste Region definiert und zu den fünf Halslymphknotengruppen hinzugefügt. Die von Robbins im Jahre 2000 veröffentlichte überarbeitete Einteilung der Lymphknotenomenklatur ist im Kapitel Einleitung in Tabelle 2 der ursprünglichen Einteilung von Lindberg gegenübergestellt [61, 74]. Hierin ist auch die Aufteilung der Regionen I, II und IV in A und B berücksichtigt, auf die Suen und Goepfert frühzeitig hinwiesen [90].

5.2 Neck dissection – Historie und Nomenklatur

Die ersten Beschreibungen von Lymphknotenausräumungen lieferten Kocher und Volkmann 1880 bzw. 1882. Kocher beschrieb detailliert eine Operationstechnik im submandibulären Dreieck [56]. Volkmann veröffentlichte die Beschreibung einer Lymphknotenausräumung mit Resektion der Vena jugularis interna beim tiefen branchiogenen Halskarzinom [98]. Im Jahre 1888 folgte die Beschreibung einer zervikalen en-bloc Resektion von Lymphknoten bei vier

Patienten. Franciszek Jawdyski veröffentlichte diese in polnischer Sprache, was einer weltweiten wissenschaftlichen Verbreitung entgegenstand [49, 93].

Als Erstbeschreiber der Neck dissection gilt George Crile, der diesen Terminus prägte und in einer umfassenden Arbeit über seine Erfahrungen an 132 Patienten berichtete [27]. Crile räumte alle fünf Halslymphknotenregionen aus. Zusätzlich wurden der M. sternocleidomastoideus, N. accessorius und die V. jugularis interna reseziert. Diese Operationsmethode fand schnell Verbreitung. Wurden im Memorial Hospital in New York im Jahre 1928 noch zwei radikale Neck dissections durchgeführt, waren es im Jahre 1950 bereits 190 Eingriffe. Eine umfassende Übersicht zur radikalen Neck dissection gab Martin im Jahre 1951, als er über Technik, Komplikationen und Prognose von 1450 Patienten berichtete [65].

In der Folgezeit wurden weniger radikale Operationsmethoden mit Erhalt der funktionell bedeutsamen Strukturen (M. sternocleidomastoideus, N. accessorius und V. jugularis interna) beschrieben [11]. Die bis dahin weiterhin verbreitete radikale Neck dissection konnte erst mit der Idee der weniger radikal ausgeführten Neck dissection durch Suárez eine diskussionswürdige Alternative erhalten [89]. Die als funktionelle Neck dissection bezeichnete Operation umfasst ebenfalls die Ausräumung aller fünf Halslymphknotenregionen, erhält allerdings eine oder mehrere der vorgenannten nicht-lymphatischen Strukturen. Neue therapeutische Strategien bildeten die Grundlage für Operationen mit immer weniger Gewebe- und Funktionsverlust. Auch in anderen operativen Disziplinen wie z.B. der Mammachirurgie hielten diese weniger radikalen Verfahren Einzug. Eine Erweiterung des Konzeptes bietet die selektive Neck dissection, die seit den 80er Jahren zunehmend Verbreitung findet. Grundlage war die Arbeit von Lindberg an 2044 Patienten [61]. Bei dieser Operationstechnik werden im Vergleich zur modifiziert radikalen Neck dissection selektiv eine oder mehrere der fünf Halslymphknotenregionen belassen. Die American Academy of Otolaryngology formulierte 1991 vier Kategorien, um die verschiedenen Formen der Neck dissection zu standardisieren [10, 73].

Byers untersuchte, ob die selektive Neck dissection eine radikale Neck dissection ersetzen kann und kam zu folgenden Ergebnissen: Die selektive Neck dissection ist ein befriedigendes Staging-Verfahren und eine definitive Operationsform, wenn alle Lymphknoten histologisch negativ sind [20]. Zu diesem Schluss kommt auch Kerrebijn, der die supraomohyoidale Neck dissection (SOHND; SND I-III) als effektives Staging-Verfahren bewertet. In seiner Studie

konnte bei der Mehrzahl der Patienten mit SOHND mit oder ohne Bestrahlung die Krankheit kontrolliert werden [53].

Tabelle 18: Formen der Neck dissection

(1)	Radikale Neck dissection	ursprünglich Standard-Verfahren für die cervikale Lymphknotenausräumung (Region I-V und Resektion von VJI, MSCM, NIX)
(2)	Modifiziert radikale Neck dissection	die Regionen I-V ausräumende Dissektion mit Erhalt wenigstens einer der nicht-lymphatischen Strukturen (VJI, MSCM, NIX)
(3)	Selektive Neck dissection	jede Dissection, die mindestens eine Lymphknotengruppe ausspart
(4)	Erweiterte Neck dissection	eine Neck dissection in der zu den normalerweise bei einer radikalen Neck dissection resezierten Strukturen zusätzlich weitere nicht lymphatische Strukturen ausgeräumt werden (z.B. A. carotis externa, N hypoglossus)

Wie bereits erwähnt wurde in der Klassifikation der American Academy of Otolaryngology aus dem Jahr 2000 die bisherige Nomenklatur der Neck dissection überarbeitet. Die Grundstruktur der Neck-dissection-Formen hat sich allerdings nicht verändert [105]. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Einteilung von 1991 beibehalten, da sie in dieser Form auf den Operationsbögen und in der Datenbank dokumentiert wurden. Die nachfolgende Tabelle 19 zeigt die Gegenüberstellung der hier verwendeten und der aktualisierten Klassifikation [106].

Tabelle 19: **Gegenüberstellung der alten und aktualisierten Klassifikation der Neck dissection** (nach Robbins 1991 und 2000 [73, 74])

TERMINOLOGIE 1991	TERMINOLOGIE 2000
Radikale Neck dissection	Radikale Neck dissection
Fehlt	Erweiterte radikale Neck dissection
Modifiziert radikale Neck dissection Typ I	Modifiziert radikale Neck dissection mit Erhalt des N. accessorius
Modifiziert radikale Neck dissection Typ II	Modifiziert radikale Neck dissection mit Erhalt des N. accessorius und der V. jugularis interna
Modifiziert radikale Neck dissection Typ III	Modifiziert radikale Neck dissection mit Erhalt des N. accessorius, der V. jugularis interna und des M. sternocleidomastoideus
Supraomohyoidale Neck dissection	Selektive Neck dissection (I-III)
Laterale Neck dissection	Selektive Neck dissection (II-VI)
Anterolaterale Neck dissection	Selektive Neck dissection (I-IV)
Posterolaterale Neck dissection	Selektive Neck dissection (II-V)
Ausräumung des vorderen Kompartments	Selektive Neck dissection (VI)

5.3 Patienten und Methoden

In dieser Arbeit werden eine Reihe von Fragen anhand des Patientengutes der in Marburg zwischen 04/98 und 09/00 einer Neck dissection unterzogenen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege untersucht.

Der Lymphknotenstatus wurde nach UICC Richtlinien eingeteilt. Danach gelten die in Kapitel 3.2 zusammengefassten Definitionskriterien [4, 47].

Auffällig ist die im untersuchten Patientengut geringe Anzahl von weiblichen Patienten, die bei ca. 20% liegt. Hier lassen sich die bei Frauen noch nicht so „gängigen“ Kanzerogene wie Alkohol oder Tabakrauch als Begründung herbeiführen. Die Anzahl weiblicher Patienten wurde auch in anderen Studien in dieser Größenordnung beschrieben. Sie liegt bei ca. 9% bei Danniger (5 von 38 Patienten) und 13% bei Gallo (11 von 127 Patienten), während von 394 Patienten mit radikaler Neck dissection bei Maran sogar 25.6% weiblich waren [29, 40, 64].

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Neck dissection betrug bei Männern 59 Jahre, bei Frauen 53 Jahre. Zusammengenommen lässt sich das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Neck dissection bei ca. 57 Jahren festmachen. In einer 394 Patienten umfassenden Studie war das mittlere Alter vergleichbar (58,8 Jahren, SD 12,5) angegeben [64].

Eine zur Beantwortung der einleitend ausgeführten Fragestellungen vorgenommenen Studie, die nur die Operationsform der radikalen Neck dissection berücksichtigt hätte, wäre aussagekräftiger, was die Regelmäßigkeit der ausgeräumten Halslymphknoten betrifft. Diese Form wird aber heutzutage nur noch in wenigen Fällen als Operationsmethode durchgeführt, da die mit ihr einhergehenden oftmals schwerwiegenden Folgeerscheinungen unbedingt vermieden werden sollten, wo es aus onkologischer Sicht vertretbar ist. Aus den genannten Gründen müssen andere Neck dissection Formen wie die modifiziert radikale Neck dissection und die verschiedenen Typen der selektiven Neck dissection in die Untersuchungen mit eingebunden werden.

5.4 Metastasierungsrichtung und -frequenz

Entscheidend für die Prognose von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes ist das Auftreten von Lymphknotenmetastasen [28, 81, 85]. Auch das eventuell zu ergänzende Behandlungskonzept hängt von Präsenz und Anzahl der Lymphknotenmetastasen ab. Der Pathologe muss das Tumorsektat und das Neck dissection Präparat in einer Weise erhalten, die Angaben zu perinodalem Wachstum, Lymphangiosis carcinomatosa sowie zu Größe, Anzahl und Lage von Lymphknotenmetastasen zulässt [103].

5.4.1 Präoperative Diagnostik

Basis zur Diagnostik und zum prätherapeutischen Staging zervikaler Lymphknotenmetastasen bei malignen Kopf-Hals-Tumoren ist die Palpation. Die Einführung der Lymphographie vermochte Hinweise über die Lymphknotenarchitektur im Kopf Hals Bereich zu geben [37], hat sich aber als Diagnoseverfahren nicht durchgesetzt. Demgegenüber geben Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie Aufschluss über die Beziehung der dargestellten Lymphknoten zu ihrer Umgebung. Lymphknoten sind sonographisch erst erkennbar, wenn sie in ihrer Struktur verändert oder vergrößert sind. Der Nachweis von Metastasen basiert demnach vor allem auf einer Lymphknotenvergrößerung, die je nach Lokalisation von 0,5 bis 1,5cm als normal angesehen, im allgemeinen aber über 1cm Durchmesser als pathologisch vergrößert gewertet wird. Dies gilt vor allem, wenn die Lymphknoten, auch von geringerem Durchmesser als 1cm, eine kugelige Form annehmen. Die Dignität ist durch Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie nicht mit unumstößlicher Sicherheit nachweisbar [92]. Eine alleinige Lymphknotenvergrößerung kann auch mit einer resorptiven Lymphadenitis hervorgerufen sein, erklärbar durch ausgeschwemmte Tumorzellen, die noch nicht vom Immunsystem lysiert wurden. Eine entsprechende histologische Untersuchung von nicht palpablen aber sonographisch nachweisbaren Lymphknoten im Abflussbereich von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ergab in 83,3% lediglich eine reaktive Entzündung ohne Nachweis einer Tumorinfiltration des Lymphgewebes. Hierzu ist allerdings anzumerken, dass lediglich 30 speziell selektionierte Patienten untersucht wurden [55]. Ein weiterer Grund für eine Lymphknotenschwellung kann eine reaktive Vergrößerung nach der Biopsie des Primärtumors oder nach Schleimhautläsionen bei zuvor durchgeführter Panendoskopie sein. Danach kann die Zahl der vergrößerten Lymphknoten bis zu 60% höher ausfallen. Dies ist

durch eine stattgefundene unspezifische Entzündung zu erklären. Aus diesem Grunde sollte die sonographische Suche nach Lymphknotenmetastasen immer vor jeder chirurgischen Intervention erfolgen [33].

Rainer und Mitarbeiter berichten 1993, dass längliche Lymphknoten jeder Größe und ovale Lymphknoten bis 20mm Längendurchmesser in bis zu 80% der Fälle tumorbesiedelt sind. Ovale und runde Lymphknoten über 20mm Längsdurchmesser, unregelmäßig konfigurierte, unscharf begrenzte und inhomogen strukturierte Lymphknoten sind laut dieser Studie fast immer tumorbesiedelt. Mit dieser Definition erreicht er bei 82 Patienten durch Ultraschall eine Sensitivität von 98%, eine Spezifität von 85% und eine Treffsicherheit von 94% [70]. Histopathologische Studien zeigen, dass Lymphknoten ab einer Länge von 1cm in bis zu 83% tumorfrei, unter 1cm Länge in bis zu 42% metastatisch befallen sind [58].

Verschiedene Autoren bescheinigen der hochauflösenden Halssonographie eine hohe Sensitivität und eine geringe Spezifität bei der Erfassung metastatisch befallener Lymphknoten [70]. In einer Studie von Danniger wird die Sensitivität mit 96%, die Spezifität mit 69% und die Treffsicherheit in der N-Kategorie mit 78% angegeben. Diese Werte entsprechen den Angaben der internationalen Literatur, die Eichhorn in einer Studie gegenüberstellt [29, 33].

Vorteile der Sonographie liegen in der besseren Verfügbarkeit, die der Computertomographie und Magnetresonanztomographie in der zusätzlichen Aussage zum Primärtumor und der besseren Beurteilung tiefer Lymphknotengruppen (z.B. retromandibuläre, retropharyngeale, retroklavikuläre oder prävertebrale Lymphknoten). Zusätzlich sind die Lagebeziehungen zu Nachbarorganen und Gefäßen, im Zweifelsfall kombiniert mit der Dopplersonographie, besser zu bestimmen [92]. Dies bestätigt auch Heppt, der die verschiedenen Untersuchungsmethoden miteinander verglichen hat. Ultraschall und CT sind bei der Erkennung von Lymphknotenmetastasen MRT und Palpation deutlich überlegen, Ultraschall und MRT bei der Beurteilung von Umgebungsinfiltrationen deutlich überlegen [45].

Im Vergleich zu Palpation, Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind mit der Sonographie mehr Lymphknoten nachweisbar. In einer Studie an 100 Patienten wurden mit der Sonographie zwei Fälle, mit CT und MRT 20 Fälle und mit Palpation 27 Fälle mit Metastasen übersehen. Dabei handelte es sich immer um Metastasen mit einem Durchmesser

größer als neun Millimeter [69]. Wird Ultraschall als die erste bildgebende Technik benutzt, kann man auf die anderen, vielfach teureren Untersuchungstechniken verzichten, sofern nur zur Situation der Halslymphknoten Stellung genommen werden soll. Computertomographie und Magnetresonanztomographie könnten auf die Fälle beschränkt werden, in denen Ultraschall nicht weiterhilft [8]. CT und MRT sind bei gleichzeitiger Untersuchung des Primärtumors der Ultraschalldiagnostik unzweifelhaft deutlich überlegen. Die sehr positive Auffassung zur Sonographie wird dadurch etwas gemindert, da ein „over-staging“ durch die Sonographie nicht vermeidbar ist, zumal die Unterscheidung zwischen reaktiv und metastatisch verändertem Lymphknoten nicht möglich erscheint. Weiterhin konnte bei exakter histopathologischer Nachkontrolle gezeigt werden, dass über die Hälfte der tatsächlich vorhandenen Metastasen sonographisch nicht entdeckt wurden [29]. Nicht zu vernachlässigen ist bei dieser Diskussion die Erfahrung des untersuchenden Arztes bei der Beurteilung der Kopf-Hals Sonographie. Untersucher, die sich mehr als ein Jahr lang mit Ultraschall beschäftigen, können ihre Sensitivität von 74% auf 83% steigern. Der Forderung, dass jeder Chirurg seine Patienten selbst sonographisch untersuchen soll, ist sicherlich im klinischen Alltag schwierig nachzukommen [33].

Der Vergleich von Sensitivität und Spezifität der verschiedenen bildgebenden Verfahren bei der Untersuchung des Halses ist in Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 20: Sensitivität und Spezifität verschiedener bildgebender Verfahren bei der Untersuchung des Halses (nach van den Brekel et. al. [94])

UNTERSUCHUNGSMETHODE	SENSITIVITÄT [%]	SPEZIFITÄT [%]
Palpation	67	73
CT	83	70
MRT	82	81
Sonographie	75	75
Sono + FNP	90	100

Im analysierten Patientengut wurde jeder Patient durch Palpation und Sonographie untersucht. Wurde in der Sonographie der Verdacht auf einen metastatisch veränderten Lymphknoten gestellt, wurde zusätzlich eine Feinnadelpunktion durchgeführt. Diese Untersuchung fand bei

53,4% der Patienten statt. In 8,2% dieser Fälle konnte histopathologisch keine sichere Aussage getroffen werden (nicht verwertbar, zytologisch zweifelhaft und zytologisch nicht beurteilbar). In der Literatur wird die Zahl der unbefriedigenden Aspiate mit zwei bis 14% angegeben [9]. Ähnliche Zahlen erwähnt auch Eichhorn, wonach drei bis 22% nichtdiagnostizierbare Feinnadelaspiate waren [33]. Somit ist die Feinnadelpunktion ein Verfahren mit sehr hoher Spezifität aber relativ niedriger Sensitivität (entgegen der von van den Brekel et. al. in der obenstehenden Tabelle (Tabelle 20) erwähnten 90%).

Die Feinnadelpunktion ist der Lymphknotenbiopsie vorzuziehen. Auch wenn es Aussagen darüber gibt, dass eine Lymphknotenbiopsie bei schnell folgender Neck dissection keine Auswirkung auf das Überleben des Patienten hat [71], erscheint eine vermehrte Streuung von Tumorzellen als nicht kalkulierbare Gefahr. Dies ist für die Feinnadelbiopsie bei Plattenepithelkarzinomen nachgewiesenermaßen nicht der Fall [9].

An weiteren Staging Untersuchungen wurde bei 71,2% der Patienten zusätzlich eine CT Thorax und bei 30,1% der Patienten ein MRT durchgeführt. Nur 14 Patienten erhielten keine dieser beiden Untersuchungen, 18 Patienten sowohl MRT als auch eine CT Thorax.

Über die Bedeutung der farbkodierten Duplexsonographie bei der Differenzialdiagnose der Lymphknotenerkrankungen gibt es noch keine abschließende Klärung [62]. Für die Untersuchung im vorliegenden Patientengut stand ein Ultraschallgerät mit Dopplerfunktion zur Verfügung. Kontrastverstärker wurden bei keinem Patienten angewendet.

5.4.2 Pathologische Aufarbeitung

Die Aussagekraft einer histopathologischen Untersuchung hängt sehr an Sorgfalt und Fleiß, ganz besonders aber auch an der personellen Situation des zuständigen Institutes für Pathologie [20]. Ein Pathologe erkennt eine abnorme Zelle unter 10 oder 100 normalen Zellen. Eine abnorme Zelle unter 1000 normalen Zellen zu entdecken ist dagegen überaus schwierig. Bedenkt man, dass in einem Gramm Körpergewebe ca. 10^9 Zellen sind, würden 10^6 (eine Millionen) Tumorzellen in einem ein Gramm schweren Lymphknoten von einem Pathologen nicht entdeckt werden [5]. Hierzu muss allerdings bemerkt werden, dass diese 10^6 Tumorzellen meist nicht verstreut, sondern in Ansammlungen auftreten. Durch einen bis zu 1cm großen Lymphknoten sollte somit mindestens ein histologischer Schnitt, durch Knoten

zwischen 1 und 1,5 cm mindestens 2 und durch größere Lymphknoten mindestens drei Schnitte gelegt werden.

Carter [23] fordert für die pathologische Dokumentation ein nachvollziehbares und standardisiertes Format. In diesem sollten folgende Parameter erfasst werden:

- Gesamtzahl der gefundenen Lymphknoten,
- positive Lymphknoten,
- Sitz, Anzahl und Größe,
- histopathologische Erscheinungen,
- Vorhandensein extranodalen Wachstums.

Dies stellt sich häufig schwieriger dar, als zunächst angenommen. Anzahl, Lokalisation und Größe der involvierten Lymphknoten kann aufgrund von Lymphknotenpaketen, die zudem auch noch die anatomischen Grenzen überschreiten, unklar sein. Zudem sind Mikrometastasen schwer zu evaluieren. Auch von Danniger wird die methodisch/systematisch standardisierte Aufarbeitung durch Fixierung des Neck dissection Präparates gefordert [29].

Insgesamt wurden bei dem im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientengut operierten Patienten 490 Halslymphknotenregionen ausgeräumt. Zu Beginn der Dokumentation wurden in einzelnen Fällen die Regionen vom untersuchenden Pathologen zusammengefasst dokumentiert. Diese Befunde flossen in die Gesamtstatistik ein, bei der regionenspezifischen Analyse wurden diese Fälle herausgelassen. Die Anzahl der gefundenen Lymphknoten betrug 3889. Dies bedeutet, dass pro Region durchschnittlich 8 Lymphknoten, also pro Neck dissection durchschnittlich 32 Lymphknoten untersucht wurden. Im Schnitt wurden 4 Regionen ausgeräumt. In einer histologischen Studie von McGavran, Bauer und Ogura aus dem Jahre 1961 wurden bei 69 Patienten, die primär mit einer En-bloc Laryngectomie und Radikaler Neck dissection behandelt wurden, durchschnittlich 43 Lymphknoten in jedem Präparat gefunden [66]. Fisch und Sigel fanden bei der Lymphographie von acht nichtpathologischen Patienten mit Röntgenuntersuchungen durchschnittlich 42 Lymphknoten [37]. Eine weitere Studie, die sich mit der pathologischen Aufarbeitung von Neck dissection Präparaten und der Abhängigkeit der Anzahl der gefundenen Lymphknoten von der Art der Neck dissection auseinandersetzt kommt zu folgendem Ergebnis: Durchschnittlich wurden 34 Lymphknoten (SD = 14.2) bei einer radikalen Neck dissection gefunden. Bei modifiziert radikaler Neck dissection wurden

zwischen 22 und 31 Lymphknoten pro Präparat gefunden, je nachdem welche nicht-lymphatischen Strukturen belassen worden waren [18]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Danniger. Bei radikaler Neck dissection wurden durchschnittlich 36, bei funktioneller Neck dissection durchschnittlich 16 Lymphknoten gefunden [29].

Eine vergleichende Untersuchung von an menschlichen Leichen und Operationspräparaten vorgenommenen Neck dissection Operationen zeigte eine durchschnittlich gefundene Zahl von 24 Lymphknoten in den Regionen I-V, 13 für die Regionen I-III und 19 für die Regionen II-IV bei den Leichenpräparaten. Die Operationspräparate wiesen eine durchschnittliche Lymphknotenzahl von 30 für die Regionen II bis IV, von 31 Lymphknoten bei radikaler oder modifiziert radikaler Neck dissection auf. Damit sind die in einer selektiven Neck dissection gefundenen Lymphknotenzahlen mit denen der radikalen Neck dissection weitgehend vergleichbar [38]. Kritisch anzumerken ist, dass die nachzuweisende Lymphknotenzahl im Krankheitsfall sicherlich größer ist, als bei den Leichenpräparaten. Verschiedene Arten der Neck dissection zeigten auch in einer Studie von Woolgar verschiedene Zahlen von gefundenen Lymphknoten. So wurden bei einer radikalen Neck dissection im Mittel 50 Lymphknoten, bei einer modifiziert radikalen Neck dissection 39 und bei Neck dissection Operationen die die Level I-IV einschlossen durchschnittlich 26 Lymphknoten gefunden [109]. Zusammenfassend lässt sich die Zahl von durchschnittlich in einem Neck dissection Präparat gefundenen Lymphknoten bei 20-30 festmachen [31].

Die Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass bei sorgfältiger Untersuchung der Operationspräparate, in Bezug auf die Anzahl der untersuchten Lymphknoten, die selektiven Formen der Neck dissection durchaus mit der radikalen Neck dissection vergleichen kann. Es wurde auch aufgezeigt, dass in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu anderen Untersuchungen mit selektiven Formen der Neck dissection durchschnittlich mehr Lymphknoten gefunden wurden. Hierbei sind die intraoperative und postoperative Markierung des Neck dissection Präparates sowie die Sorgfalt des Pathologen sicherlich die wichtigsten Einflussparameter.

Tabelle 21: Vergleich durchschnittlich gefundener Lymphknoten in einem Neck dissection Präparat in verschiedenen Untersuchungen

NAME	JAHR	ANZAHL LYMPHKNOTEN	ART DER UNTERSUCHUNG
McGavran	1961	43	RND
Fisch, Sigel	1964	42	Lymphographie
Li	1996	38	RND
Busaba	1999	34	RND
		22-31	MRND
Danniger	1999	36	RND
		16	funkt. Neck dissection
Friedmann	1999	24 (Leichenpräparat)	Reg. I-IV
		31 (OP-Präparat)	RND oder MRND
		13 (Leichenpräparat)	Reg. I-III
		19 (Leichenpräparat)	Reg. II-IV
		30 (OP-Präparat)	Reg. II-IV
Woolgar	1999	50	RND
		39	MRND
		26	Reg. I-IV
vorliegende Untersuchung	2001	32	alle Formen zusammengenommen
		30	ALND (Reg. I-IV)
		31	LND (Reg. II-IV)
		28	Lim. sel. ND (Reg. I-II)
		23	PLND (Reg. II-V)
		37	MRND
		39	RND
		23	SOHND (Reg. I-III)

Es wurden zusätzlich Untersuchungen betreffend der Art der Neck dissection und der gefundenen Lymphknoten, d.h. der Aussagekraft der selektiven Neck dissection durchgeführt. Hierzu wurden im vorliegenden Patientengut die Ergebnisse der selektiven Neck dissection und der modifiziert radikalen Neck dissection im Bezug auf die Einzelregion untersucht, da die Anzahl der hier durchgeführten radikalen Neck dissection Operationen (n=2) keinen statistischen Vergleich zulässt. In Region I wurden durchschnittlich 3,66 Lymphknoten entdeckt. Bei einer modifiziert radikalen Neck dissection fanden sich 3,02 Lymphknoten. In Region II wurden durchschnittlich 11,57 Lymphknoten untersucht, bei der modifiziert radikalen Neck dissection 11,15. Region III wies durchschnittlich 7,5 Lymphknoten auf, bei einer modifiziert radikalen Neck dissection fanden sich 7,96. In Region IV waren im Mittel 4,6 Lymphknoten zu untersuchen, bei einer modifiziert radikalen Neck dissection fanden sich genau 6 Lymphknoten. Region V weist durchschnittlich 7,57 Lymphknoten auf, die modifiziert radikale Neck dissection dagegen 9,2 Lymphknoten. Damit ist die Zahl der bei einer modifiziert radikalen Neck dissection gefundenen Lymphknoten in jedem Fall höher. Dieses Ergebnis spielt eine Rolle bei der Diskussion um die Behandlung des N0 bzw. des N+ Halses.

Die radikale Neck dissection kann den Patienten aus vorgenannten Gründen nur noch in begründeten Fällen zugemutet werden. Aus Gründen der Lebensqualität ist eine modifiziert radikale Neck dissection oder eine selektive Neck dissection vorzuziehen. Betrachtet man die Häufigkeit der durchgeführten Operationsformen in unserem Patientengut findet man nur 2 radikale Neck dissection Operationen im Gegensatz zu 119 Eingriffen einer anderen Form der Neck dissection. Um trotzdem eine statistisch relevante Aussage zu treffen, wurden verschiedene, nachfolgend diskutierte andere Parameter in die Auswertung einbezogen. In dieser Arbeit wird dies durch die hohe Anzahl untersuchter Lymphknoten sowie eine gründliche Dokumentation erreicht. Die Entscheidung, ob und welche selektive Neck dissection durchgeführt wird, richtet sich nach dem präoperativen klinischen und radiologischen Bild, nach der Lokalisation des Primarius und nach dessen Nähe zur Mittellinie.

5.4.3 Histologisches Grading

Das histologische Grading entspricht dem Differenzierungsgrad des Primärtumors. Beurteilt werden die Kriterien der Differenzierung und die zytologischen und histologischen Malignitätskriterien. Mit diesen Parametern kann es unter Umständen zu beträchtlichen Schwierigkeiten bei der eindeutigen Zuordnung zu einem Differenzierungsstadium kommen. Das Grading-Verfahren wird teilweise als subjektiv beeinflusst beschrieben und die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern ist damit gering [67]. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde ein Stadium G2 (60%) (Abb. 2) dokumentiert. Die weiteren Differenzierungsstadien teilten sich wie folgt auf: gut differenziert sechsmal (8,2%), mäßig differenziert 44 mal (60,3%) und gering differenziert 21mal (28,8%). Zweimal wurde das Grading mit „G2 bis G3“ angegeben. In einer vergleichbaren Studie von Snow [81] schlüsseln sich die Differenzierungsgrade recht unterschiedlich auf. Er fand gut differenzierte Tumoren in 68% der Fälle, moderat differenzierte Tumoren in 25% und gering differenzierte Tumoren in 7% der Fälle.

In der vorliegenden Studie sollte unter anderem untersucht werden, ob Tumoren mit abnehmender Differenzierung (entspricht steigender G-Kategorie) vermehrt metastasieren. Das Ergebnis der Untersuchung war signifikant ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu fand Ambrosch keinen Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Metastasierungsverhalten [3].

In Zukunft könnten ergänzende histochemische oder molekulare Untersuchungen die Malignität eines Tumors eventuell weniger subjektiv beschreiben, als es das histologische Grading derzeit vermag.

5.4.4 T-Kategorie

Karzinome, die bei Diagnose erst einen Durchmesser von ca. 2 cm erreicht haben, weisen signifikant seltener Metastasen auf als Karzinome, die bei Diagnose bereits über 4 cm gewachsen sind [68, 101]. Generell weist eine höhere T-Kategorie eine höhere Wahrscheinlichkeit für Metastasierung auf [19]. Neben der Größe ist auch die Eindringtiefe wichtig für den Prozess der Metastasierung [85]. Diese ist für die Metastasierung wesentlich wichtiger als der Oberflächendurchmesser. Es kann eine starke Korrelation zwischen Eindringtiefe und Vorkommen von Lymphknotenmetastasen bemerkt werden [2]. Dies erklärt

man sich durch den Anschluss des Primärtumors an das Lymph- bzw. Blutgefäßsystem. Auch wenn die Metastasierung bei Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes in einem frühen Stadium deutlich häufiger lymphogen als hämatogen ist [6, 102], müssen Lymphgefäße wohl einen Mindestdurchmesser besitzen, um eine für eine Metastasierung ausreichende Anzahl Karzinomzellen zu transportieren. Dieser ist bei Lymphgefäßen allerdings sehr variabel [30, 35]. Es kann aber auch im späten Stadium nicht von der Anzahl der Tumorzellen im peripheren Blut auf die Prognose von Karzinomen im Kopf Hals Bereich geschlossen werden [42].

Lindberg erwähnt die erhöhte Metastasierungsfrequenz in Abhängigkeit von der T-Kategorie bei Karzinomen der Zunge, des Mundbodens, des retromolaren Dreiecks/vorderer Gaumenbogens und des weichen Gaumens. Bei diesen Lokalisationen steigt bei höherer T Kategorie auch die Wahrscheinlichkeit für multiple unilaterale und bilaterale Metastasen und fixierte Metastasen. Im Gegensatz dazu korreliert die Inzidenz von multiplen Lymphknotenmetastasen bei Karzinomen der Tonsille, Zungengrund, Supraglottis und Hypopharynx nicht mit der T Kategorie des Primärtumors [61].

Für die Prognose der Plattenepithelkarzinome ist, wie oben angeführt, weniger die Tumorausdehnung als vielmehr die Eindringtiefe entscheidend. In der vorliegenden Untersuchung war kein signifikanter Anhalt dafür zu finden, dass das Metastasierungsverhalten von der T-Kategorie abhängig ist. Nichtsdestotrotz fanden sich Tendenzen. Diese Beobachtungen stimmen mit den Untersuchungen von Ambrosch überein. Sie fand ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen T-Kategorie (als Parameter für die Oberflächenausdehnung des Primärtumors) und Metastasierungsverhalten. Eine Signifikanz zeigte sich dagegen bei der Eindringtiefe über 4mm. Diese Tumoren zeigten eine erhöhte Metastasierungs Wahrscheinlichkeit [3].

Im untersuchten Patientengut fanden sich keine Zusammenhänge zwischen T- und N-Kategorie. Diese Beobachtung wird von Byers in einer Studie an 428 Patienten geteilt. Hier schlüsselte sich die T-Kategorie wie folgt auf: Tx 8.6%, T1 7,8%, T2 24.1%, T3 37,5%, T4 20,3% [19]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Primärtumoren in den meisten Fällen mit einer T2 Kategorie diagnostiziert (Tabelle 4). Ebenfalls nicht abhängig von der T-Kategorie ist in der vorliegenden Untersuchung das Auftreten von perinodalem Wachstum.

5.4.5 N-Kategorie

Insgesamt war in 37 Fällen (51,7%) eine Metastasierung festzustellen. Byers untersuchte 428 Patienten, bei denen 109 (entspricht 25,5%) Metastasen aufwiesen [19]. Dieser große Unterschied liegt vermutlich an der innerhalb der letzten 15 Jahre wesentlich verbesserten präoperativen Diagnostik mit resultierender Reduktion der Indikation zur Neck dissection.

In einer chinesischen Studie, wurden bei 384 Patienten 232 Fälle (60,4%) mit einer oder mehr Lymphknotenmetastasen beschrieben. Diese Studie ist aufgrund der hohen Patientenzahl und der bei jedem Patienten durchgeführten radikalen Neck dissection erwähnenswert [60]. Schlüsselt man die N-Kategorie nach UICC Richtlinien genauer auf, so waren im eigenen Patientengut von 25 N2 diagnostizierten Patienten drei in Kategorie N2a, 14 in Kategorie N2b und neun Patienten in Kategorie N2c.

Die interessanteste Frage ist sicherlich, welche Parameter präoperativ helfen können die N-Kategorie und damit die Prognose des Patienten besser abzuschätzen. Es wurden eine Reihe Untersuchungen zu dieser Fragestellung durchgeführt.

Das Alter ist kein Parameter, der Aufschlüsse zur N-Kategorie erlaubt. Man kann nicht davon ausgehen, dass Tumoren bei jüngeren Patienten schneller metastasieren. Auch stellt das Geschlecht keine Gefährdung für eine schnellere Metastasierung dar.

An anderer Stelle dieses Kapitels wurde bereits darauf hingewiesen, dass die T-Kategorie als Parameter der Oberflächenausbreitung nichts über die Eindringtiefe aussagt. Die Eindringtiefe scheint ein bedeutsamer Faktor für eine schnellere Metastasierung zu sein. Ambrosch et al. wiesen in einer Studie eine erhöhte Metastasierung bei einer Eindringtiefe des Primärtumors von über 4mm nach [1, 87, 107]. Hierzu sind weiterführende Untersuchungen notwendig.

Eine Signifikanz ($p < 0,05$) zeigte sich beim Zusammenhang zwischen N-Kategorie und histologischem Grading des Primärtumors. Dies war in anderen Studien bisher kontrovers diskutiert worden. Hierbei ist sicherlich maßgeblich die Konsequenz der histopathologischen Beurteilung von vorgegebenen Differenzierungskriterien.

5.4.6 Ipsi- und kontralaterale Metastasierung

Die lymphogene Metastasierungsrichtung lässt sich in den meisten Fällen aufgrund der physiologisch vorgegebenen Lymphabflußrichtung vorhersagen. Abweichungen, das heißt Lymphknotenmetastasen an untypischen Stellen, lassen sich teilweise durch vorherige chirurgische Eingriffe in diesem Gebiet aber auch durch Entzündungen oder Bestrahlung erklären [102]. Eine durch den Tumor bedingte Obliteration der Lymphgefäße kann genauso zu dem Phänomen des kontralateralen Lymphabflusses führen, wie der von Welsh und Welsh beschriebene kontralaterale Lymphabfluß als Folge einer vorausgegangenen chirurgischen Intervention, zum Beispiel bei einer radikalen Neck dissection [101]. Nach einer radikalchirurgischen Lymphknotenausräumung ist der Lymphabfluß direkt nach dem Eingriff unterbrochen, bildet sich jedoch in einem Zeitraum von sechs bis neun Monaten über Kollateralbahnen, und hier kommt eine besondere Bedeutung auch den nuchalen Lymphbahnen zu, wieder aus [52].

Werner beschreibt, dass die Metastasierungsfrequenz und -richtung außer von der Tumorgroße und Tumoreindringtiefe auch von der Lymphgefäßdichte und der Lymphkolektorausrichtung in der Region des Tumorsitzes abhängen. So metastasieren Karzinome von lymphgefäßarmen Schleimhäuten bei gleicher Größe und Ausdehnung zum Teil deutlich weniger häufig, als Karzinome die auf lymphgefäßreichen Schleimhäuten wachsen [102].

Für einen Metastasierungsprozess auf die kontralaterale Seite werden drei Entstehungsmechanismen beschrieben. Zum einen sind vermehrt Primärtumoren betroffen, die an einer anatomischen Struktur ohne Mittellinientrennung des Lymphgefäßsystems auftreten (z.B. Zungengrund, Nasenrachen, Hypopharynx). Des weiteren können sich die Tumorzellen über die zur Gegenseite kreuzenden Lymphgefäße ausbreiten. Die dritte Ursache wird in einer retrograden Metastasierung gesehen [22]. Dementgegen fanden Fisch und Sigel bei einer lymphographischen Untersuchung mit Röntgenkontrastmitteln aus dem Jahre 1964 keinen kontralateralen Fluß [37]. Dies mag jedoch durchaus mit den zum damaligen Zeitpunkt noch eingeschränkten Kenntnissen zu erklären sein.

Das Risiko der kontralateralen Metastasierung bei unilateralen Metastasen von supraglottischen Karzinomen ist mit 37.5% sehr hoch. Bei 127 Patienten mit ipsilateralem

N1-3 Hals bei supraglottischem Karzinom wiesen 37,5% bei klinisch negativem kontralateralem Hals Metastasen auf. Bei diesen Patienten wurde eine elektive Neck dissection kontralateral durchgeführt. Zusätzlich wiesen 38,8% der Patienten, die bei kontralateral klinisch negativem Hals mit „Wait-and-see“ Taktik behandelt wurden, eine verzögerte kontralaterale Metastasierung auf [40]. Das bedeutet, dass das Risiko okkulten kontralateraler Metastasierung bei supraglottischen Karzinomen mit ipsilateralen Metastasen sehr hoch (bei etwa 40%) liegt.

Der Sitz des Primärtumors kann Metastasierungstendenzen erkennen lassen. Gallo weist darauf hin, dass im Falle einer eindeutigen Lateralisierung von Tumoren (z.B. bei Karzinomen der Stimmlippe, des Ventrikels, der aryepiglottischen Falte etc.) eine Tendenz zur Metastasierung in die ipsilaterale Seite nachzuweisen ist [40]. Biller berichtet über eine verzögerte kontralaterale Metastasierung bei ursprünglich negativem ipsilateralem Hals [15]. Trotzdem beinhaltet jedes Karzinom, erst recht bei vorhandener einseitiger Metastasierung, ein Risiko für eine kontralaterale Metastasierung. Dies gilt umso mehr, wenn viele und große ipsilaterale Lymphknoten vorliegen. Gallo erklärt dies mit einem Shunt über die submentalen und submandibulären Lymphgefäße nach der einseitigen Lymphadenektomie, erst recht, wenn die initiale Behandlung des Primärtumors nicht angeschlagen hatte [39]. So empfehlen Weber et al. die routinemäßige bilaterale Neck dissection bei Karzinomen des supraglottischen Larynx [99].

In der vorliegenden Untersuchung wurde in sieben Fällen eine kontralaterale Metastasierung beschrieben. Der Primärtumor überschritt dabei in sechs Fällen die Mittellinie. In einem einzigen Fall war auf einer Halsseite eine Region (Region V) betroffen, die auf der anderen Halsseite nicht befallen war. Dabei handelte es sich um einen retrocricoidal gelegenen Primärtumor, der initial keiner Seite zugeordnet werden konnte, da er auf der Medianlinie lag.

Liegt eine Medianlinienüberschreitung bei einem Primärtumor vor, ist bei eingetretener ipsilateraler Metastasierung mit hoher Wahrscheinlichkeit eine kontralaterale Metastasierung vorhanden.

5.4.7 Perinodales Wachstum

Ein wesentlicher prognostisch relevanter Faktor ist das perinodale Wachstum, also das Durchbrechen des Karzinomes durch die Lymphknotenwand, welches sich klinisch bei einem unbeweglichen Lymphknoten über 3cm Durchmesser vermuten lässt [23, 26, 50, 77, 84]. Dieses extrakapsuläre Wachstum tritt meist in einem fortgeschrittenen Stadium der lymphatischen Metastasierung auf. Während der Durchmesser des Lymphknotens mit dem perinodalen Wachstum korreliert, sind trotzdem ca. 20% aller Lymphknotenmetastasen mit nachgewiesenem perinodalem Wachstum im Durchmesser kleiner als 1cm [23, 81, 84]. Den wesentlichen prognostisch relevanten Aspekt stellt die makroskopisch nachweisbare perinodale Tumorausbreitung dar, die allerdings durch histologische Untersuchungen bestätigt werden muss [79, 84, 108].

In 50% der in diesem Zusammenhang positiven Neck dissection Präparate ist ein extrakapsuläres Wachstum nachweisbar. Dieses findet man vor allem bei den großen (>3cm) Lymphknoten, aber auch in 20% der unter einem Zentimeter großen Lymphknoten. Die Mechanismen der Entstehung sind noch unklar [23]. Eine Erklärung wäre, dass die meisten Tumor-Emboli, die den Lymphknoten über den afferenten Lymphstrom erreichen, sich in der Kapsel oder im peripheren Sinus einnisten. Ein peripherer Tumor-Embolus ist potentiell für frühes extrakapsuläres Wachstum verantwortlich [109]. Snow fand bei 176 Patienten (53.8%) Beweise für ein extranodales Wachstum. 75% der Lymphknoten über 3cm Durchmesser wiesen dieses auf [81]. Die Untersuchung von Byers beschrieb bei 109 Patienten mit einer oder mehrer Metastasen in 25,6% der Fälle (28 Patienten) perinodales Wachstum [19]. Über ähnliche Ergebnisse berichtete Li, der extrakapsuläres Wachstum bei 29 Prozent (112 von 384 Patienten) feststellte. Dieses wurde vermehrt mit höherer N-Kategorie nachgewiesen [60]. Eine Liverpooler Studie zeigte bei 117 vorher N0 diagnostizierten Patienten postoperativ in 32% positive Lymphknoten. Von diesen war in 30% perinodales Wachstum nachweisbar [51].

Wenn extrakapsuläres Wachstum vorliegt, so sei die postoperative Radiotherapie in der Kontrolle der Erkrankung im operierten Feld sehr effektiv [20]. Auf Primärlokalisationen bezogen wurden bei Mundhöhlenkarzinomen in 28.5%, bei Oropharynxkarzinomen in 34% und bei Hypopharynxkarzinomen in 30.4% der Fälle ein extranodales Wachstum festgestellt.

Hier findet sich eine positive Korrelation zwischen posttherapeutischer T-Kategorie und extranodalem Wachstum (pT1 18%, pT2 26%, pT3 36%, pT4 47%) [3].

Tabelle 22: Perinodales Wachstum bei nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung in verschiedenen Untersuchungen

JAHR	AUTOR	PROZENT PERINODALES WACHSTUM
1982	Snow	53,8%
1988	Byers	25,6%
1993	Jones	32%
1996	Li	29%
1996	Ambrosch	28,5-34%*
2002	vorliegende Untersuchung	37,8%

*(je nach Lokalisation)

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 14 von 37 Patienten mit Metastasen ein perinodales Wachstum festgestellt. Damit weisen 37,8% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen eine oder mehrere Kapselrupturen auf. Diese Zahl liegt im Rahmen anderer Studien, die von 25,6% bis zu 53,8% perinodales Wachstum beschreiben [3, 19, 51, 60, 81]. Rechnet man nur die befallenen Lymphknoten im Verhältnis zum perinodalen Wachstum, wiesen 36 von 118 als metastatisch befallenen diagnostizierten Lymphknoten kapselüberschreitendes Wachstum auf (30,5%). Interessant ist die Korrelation von Kapseldurchbruch und Tumorausdehnung. Es zeigt sehr eindrucksvoll, dass eine Entdeckung des Tumors in einem früheren Stadium einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose hat. Größere Lymphknoten weisen häufiger ein extranodales Wachstum auf [32], dieses kann aber auch bei kleineren Lymphknoten vorliegen [43, 81].

Es zeigte sich weiterhin bei der vorgenannten Zusammenhangsanalyse keine Korrelation zwischen dem Geschlecht des Patienten und dem Auftreten von perinodalem Wachstum. Im Gegensatz zu Don fand sich in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen der T-Kategorie und dem Auftreten von kapselübergreifendem Wachstum. Auffällig war, dass 50% aller Patienten mit Hypopharynxkarzinomen ein perinodales Wachstum aufwiesen. Dies ist ein wichtiger Hinweis für die Behandlung von Hypopharynxkarzinomen. Hier ist eine frühe Neck dissection mit anschließender postoperativer Bestrahlung anzuraten. Betrachtet man die

Lokalisation der Primärtumoren in unserem Patientengut genauer, so finden sich bei 10 von 14 Patienten die Primärtumoren rechtsseitig, bei einem Patienten links und bei drei Patienten mittig. Dies ist vermutlich auf die häufig rechtsseitig gelegenen Hypopharynxkarzinome zurückzuführen, womit möglicherweise Trink- und Schluckgewohnheiten bei der Mehrzahl aus Rechtshändern zusammenhängen.

Wie bereits erwähnt, korreliert das histologische Grading in der vorliegenden Untersuchung signifikant mit der N-Kategorie. Keine Signifikanz fanden wir dagegen zwischen histologischem Grading und dem Auftreten der Kapselruptur. Hierbei ist lediglich eine Tendenz erkennbar. Bei gut differenzierten Karzinomen wurde keine Kapselruptur diagnostiziert, bei wenig differenzierten Karzinomen demgegenüber in knapp 25% der Fälle. Es gab weiterhin keinen Hinweis, dass mit der Zahl der metastatisch befallenen Lymphknoten die Wahrscheinlichkeit für kapselübergreifendes Wachstum steigt. Diese Untersuchung hat auch nur theoretischen Wert, da in der Praxis beide Parameter erst postoperativ erhoben werden. Signifikant ist das Auftreten von perinodalem Wachstum mit steigender N-Kategorie ($p < 0,05$). Daraus ergibt sich die Überlegung, ob man ab einer bestimmten N-Kategorie die Patienten sicherheitshalber nachbestrahlt. Bei genauerer Aufschlüsselung der N2-Situation in N2a, N2b und N2c zeigt sich auch hier die Tendenz, dass bei steigender N2 Kategorie die Anzahl der Kapseldurchbrüche zunimmt.

5.4.8 Lymphangiosis carcinomatosa

Prognostisch ungünstig ist weiterhin das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, also einer kontinuierlichen Ausbreitung des Karzinomes in den Lymphgefäßen [25, 72]. Hierzu fehlen in den bekannten Studien die Angaben wie häufig diese diagnostiziert wurde. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 31 Patienten eine Aussage getroffen. Bei fünf Patienten (13,5%) wurde die Lymphangiosis diagnostiziert, bei 26 Patienten ausgeschlossen, bei den weiteren Fällen ohne spezielle Erwähnung kann man, auch nach Rücksprache mit den ärztlichen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Marburger Instituts für Pathologie, davon ausgehen, dass keine Lymphangiosis vorlag.

Aufgrund der wenigen Fälle lassen sich bei Untersuchungen zur Lymphangiosis carcinomatosa lediglich Tendenzen feststellen. Lymphangiosis und Kapselruptur korrelieren nicht signifikant miteinander. Bei fünf Patienten mit Kapselruptur wurde gleichzeitig eine

Lymphangiosis diagnostiziert, bei 21 Patienten ohne Kapselruptur wiesen nur zwei eine Lymphangiosis auf.

Signifikant ist dagegen das Auftreten von Lymphangiosis carcinomatosa mit steigender N-Kategorie. Da auch das Auftreten von Kapselruptur mit steigender N-Kategorie häufiger festgestellt wurde, korrelieren zwei prognoserelevante Faktoren signifikant mit der N-Kategorie.

Obwohl das Grading des Primärtumors mit der N-Kategorie signifikant korreliert und eine Tendenz im Zusammenhang mit der Kapselruptur zu beobachten ist, gibt es keinen Zusammenhang zwischen Grading und dem Auftreten einer Lymphangiosis carcinomatosa. Dazu reichen die diagnostizierten Fälle mit einer Lymphangiosis carcinomatosa nicht aus. Hinweis gebend könnte nur sein, dass im Stadium G1 keine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen wurde, im Stadium G2 und G3 bei jeweils vier Patienten. Insgesamt spricht diese Untersuchung dafür, dass in Zukunft das Grading des Primärtumors noch mehr in das Behandlungskonzept von Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes einbezogen werden sollte.

5.4.9 Mikrometastasen

Von Mikrometastasen als frühestem Stadium einer Lymphknotenmetastase, spricht man bei der Entstehung einer Tumorzellkolonie. Damit sind verschleppte einzelne Tumorzellen von dieser Definition ausgeschlossen. Histologisch zeigt sich ein Karzinomherd, der in keiner Schnittebene mehr als 3mm Durchmesser aufweist [44, 95, 109]. Eine Untersuchung an 31 Lymphknoten, die Mikrometastasen enthielten, zeigte dass der Tumor-Embolus, der in den Lymphknoten im afferenten lymphatischen Strom eindringt, gewöhnlich in der Kapsel oder im peripheren Sinus steckenbleibt. Nur bei den wenigsten Lymphknoten waren Tumor-Emboli im medullären Sinus zu entdecken [109]. Die routinemäßige Untersuchung des Neck dissection Präparates ist nicht in der Lage, alle Mikrometastasen nachzuweisen [1]. Es wird als ausreichend angesehen bei der histologischen Untersuchung eines Neck dissection Präparates pro Paraffinblock ein Schnittpräparat herzustellen [31, 95, 108]. Hierdurch könnten Mikrometastasen allerdings unentdeckt bleiben. Shingaki et al. wiesen dagegen keinen signifikanten diagnostischen Gewinn durch die routinemäßige Herstellung von Serienschnitten nach [79].

Lymphknoten unter 1cm Größe werden mit Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie meist als nicht metastatisch befallen diagnostiziert. Davon ausgenommen sind der direkte Nachweis von Infiltration oder nekrotischem Zerfall. Über die Hälfte der tatsächlich befallenen kleinere Lymphknoten werden sonographisch nicht entdeckt. Da Mikrometastasen sonographisch nicht oder nur unvollständig erfasst werden können, fordert Danniger die Suche nach spezifischeren Methoden den prätherapeutischen Status exakter bestimmen zu können [29].

In histopathologischen Studien wird die Zahl der metastatisch befallenen Lymphknoten unter 1cm Länge mit bis zu 42% angegeben [58]. Snow fand Mikrometastasen bei nicht-vergrößerten Lymphknoten in 32% der Fälle [81]. Bei 85 histologisch nachgewiesenen Metastasen waren in 5% Mikrometastasen nachgewiesen [58]. Ambrosch fand bei 76 Neck dissection Operationen in 7.9% der Fälle Mikrometastasen. Auch nach immunhistochemischer Nachkontrolle konnten keine weiteren Mikrometastasen nachgewiesen werden [2]. Bei sieben von 48 (15%) klinisch N0 befundenen Hälsen wurden okkulte Metastasen gefunden [53]. Je höher die N-Kategorie ist, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten von Mikrometastasen [60]. In einer Studie an 117 präoperativ N0 diagnostizierten Patienten, war der Hypopharynx die Region mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für okkulte Metastasen (50%) [51]. Im Vergleich zu Mikrometastasen sind okkulte Metastasen zufällig, das heißt beim mit Bildgebung diagnostizierten N0 Hals, histologisch gefundene Metastasen. Teilweise werden Wachstumsschübe bisher okkulten Metastasen beobachtet, die dann in einen inoperablen Zustand geraten. Die okkulten Metastasen können im übrigen für eine weitere Streuung der Tumorzellen sorgen [86].

Tabelle 23: Nachweis von Mikrometastasen

JAHR	AUTOR	PROZENT MIKROMETASTASEN
1982	Snow	32%
1991	Leicher-Düber	42%
1993	Jones	50% (bei Hypopharynxkarzinomen)
1996	Ambrosch	7,9%
1999	Kerrebijn	15%
2002	vorliegende Untersuchung	8,2%

Es wurde in der vorliegenden Untersuchung insgesamt sechsmal eine Mikrometastase diagnostiziert. Nimmt man alleine den histopathologischen Bericht, wird bei 8,2% der Patienten (16,7% der N+ Patienten) in unserer Untersuchung von einer Mikrometastase gesprochen. In der Literatur finden sich Mikrometastasen in 8 bis zu 42% der Fälle [2, 53, 58, 81].

Die Notwendigkeit zur Behandlung bei Nachweis von Mikrometastasen ist noch umstritten. Bisher ist unklar, ob der Nachweis von Mikrometastasen in Lymphknoten im Vergleich zu Patienten mit tumorfreien Lymphknoten bei Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege eine prognostische Relevanz hat [106, 108, 109].

5.4.10 Fernmetastasen

In der vorliegenden Arbeit wurden zum Zeitpunkt der chirurgischen Therapie keine Fernmetastasen gefunden. Der Nachweis einer bereits eingetretenen Fernmetastasierung hätte mit hoher Wahrscheinlichkeit die Indikation zur chirurgischen Therapie zunichte gemacht.

5.5 Lokalisation des Primärtumors

5.5.1 Metastasierungsfrequenz in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors

Werner hat aus der Literatur und dem eigenen Patientengut die Metastasierungsrate von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors zusammengestellt [106].

Tabelle 24: **Metastasierungsfrequenz von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich** (nach Werner [106])

PRIMÄRTUMORLOKALISATION	METASTASIERUNGSRATE [%]
Nasopharynx	48-90
Unterlippe	7-37
Gingiva	18-52
Bukkoalveolarkomplex	9-43
Mundboden	30-65
Orale Zunge	34-75
Retromolares Dreieck	32-45
Weicher Gaumen	30-68
Tonsillen	58-76
Zungengrund	50-85
Sinus piriformis	52-87
Supraglottis	31-70
Glottis	0,5-39

5.5.2 Nasenhaupt-/Nasennebenhöhle

Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen sind mit 5% aller Malignome des Kopf-Hals-Bereiches selten [91]. In unserem Patientengut trat nur ein Fall eines Karzinomes der Nasennebenhöhle auf, bei dem eine Neck dissection durchgeführt wurde. Die häufigste

Metastasierungsregion sind die submandibulären Lymphknoten in Region I, sowie Region II [58]. In 60 % handelt es sich hierbei um Plattenepithelkarzinome mit einer Metastasierungstendenz von ca. 10% [88, 110]. In der Literatur findet man bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen ein Metastasierungsrisiko von 13-89%. Diese hohe Diskrepanz lässt sich durch die geringe regionale Absiedlung der kleinen Geschwülste in diesem lymphgefäßarmen Bereich zum einen und durch die bei Diagnosestellung meist weit fortgeschrittenen Karzinome zum anderen erklären [41]. Der Patient in der vorliegenden Studie wies keine Metastasierung auf.

5.5.3 Karzinome der Mundhöhle/Lippe

Mundhöhlenkarzinome metastasieren in durchschnittlich über 20% der Fälle [19]. Sie metastasieren vorwiegend in die submandibulär (Region I) und craniojugulär (Region II) gelegenen Lymphknoten [34]. In einer weiteren Studie wird die Metastasierung in die Regionen I, II und III beschrieben [60].

Im untersuchten Patientengut fanden sich insgesamt acht Karzinome der Mundhöhle und zwei Karzinome der Lippe. In drei Fällen war der Zungenkörper betroffen. Es fand sich kein Anzeichen für Metastasierung. Keine Metastasen ergab ebenfalls die Untersuchung bei zwei Patienten mit einem Karzinom des Mundbodens und einem Patienten mit mit einem Zungenrandkarzinom.

Bei Karzinomen der Lippe ist in 95% die Unterlippe betroffen. Hier besteht eine geringe Metastasierungstendenz. In 5% der Karzinome der Oberlippe entwickeln sich aber in der Hälfte der Fälle Metastasen [76]. In den beiden Fällen von Plattenepithelkarzinomen der Unterlippe fand keine nachweisbare Metastasierung statt. Zu erwarten ist bei diesen Tumoren eine Metastasierung in die Lymphknoten der Region I [36, 63].

75% aller Zungenkarzinome finden sich im mobilen vorderen Zweidrittel der Zunge. Sie metastasieren überwiegend in die Region I. Nach Lindberg metastasieren diese gewöhnlich ebenfalls in die subdigastrischen Lymphknoten (Region II), dann in die submandibulären (Region I) und mittleren jugulären Lymphknoten (Region III) [61]. Hier findet man in 35% der Fälle eine Metastasierung [19]. Liegt das Karzinom am Zungenrand oder hinteren Zungenkörper metastasiert es vorwiegend in die Region II [103].

Da im untersuchten Patientengut keine Metastasierung festzustellen war, ist ein Vergleich mit anderen Studien nicht möglich. Bei Karzinomen der Mundhöhle und Lippe ist eine frühzeitige Diagnose wahrscheinlicher als bei anderen Lokalisationen, für die Behandlung daher eine selektive Neck dissection in den Regionen I und II, selten auch in Region III, zu empfehlen.

5.5.4 Oropharynxkarzinome

Bei Lokalisation des Primärtumors in der Tonsilla palatina oder im Zungengrund erfolgt die lymphogene Metastasierung überwiegend in die Regionen II und III [77]. Vereinzelt findet man befallene retropharyngeale Lymphknoten. Lindberg beschreibt eine bevorzugte Metastasierung der Karzinome des Oropharynx und hierbei vor allem der Tonsille zunächst in die subdigastrischen Lymphknoten. Klinisch auffällige submandibuläre und submentale Lymphknoten sind äußerst selten. Dagegen ist bei Tonsillenkarzinomen eine Metastasierung in die posterioren zervicalen Lymphknoten sowohl ipsi- als auch kontralateral möglich [61]. Eine Metastasierung in die Nd. lymph. cervicales profundi (Regionen II und III) bei Karzinomen der Tonsille, des Gaumens und des Zungengrundes wurden auch in anderen Studien bestätigt [13, 24].

Bei den insgesamt zehn Plattenepithelkarzinomen der Tonsille fand die Metastasierung in die Regionen I bis III statt. Hier wurde in einem Fall mit Medianlinienüberschreitung eine kontralaterale Metastasierung in die Regionen I und II gefunden. Dass bevorzugt die Regionen I bis III ipsilateral auszuräumen sind, wird durch das lediglich dort auftretende perinodale Wachstum bestätigt. Bei einem Patienten fand sich eine Metastasierung nur in Region I, bei zwei weiteren Patienten nur in Region II, bei einem Patienten nur in Region III. Da in der oben zitierten Literatur eine Metastasierung in die Region I an sich selten ist, ohne zusätzlichen Befall der Region II fast nie auftritt, erscheint das Ergebnis in der vorliegenden Untersuchung eher überraschend. Die Ergebnisse zeigen aber klar auf, dass bei der Behandlung von Tonsillenkarzinomen auch die Region I routinemäßig in das Konzept aufgenommen werden sollte. Bei Medianlinienüberschreitung empfiehlt sich die chirurgische Intervention auch der kontralateralen Seite.

Lag das Karzinom an der Uvula (2 Patienten), fand sich in einem Fall eine Metastasierung in die Regionen I und II. Auch hier sollte die Region I in die Standard-Therapie mit einbezogen werden.

Bei sechs Patienten mit Karzinom am vorderen Gaumenbogen waren in einem Fall die Regionen I und II (hier mit perinodalem Wachstum) in einem anderen Fall lediglich die Region III betroffen.

Bei einem Patienten mit Karzinom am hinteren Gaumenbogen wurden in Region II zwei Metastasen gefunden. Bei einem Patienten mit Karzinom an der Oropharynxhinterwand wurden keine Metastasen festgestellt. Ein Patient mit Karzinom der Vallecula glossoepiglottica wies eine Metastase in Region II auf. Keine Metastasierung wies ein Patient mit Karzinom der Glossotonsillarfalte auf.

Von vier Patienten mit Karzinom der lingualen Epiglottis wiesen alle vier eine Metastasierung auf. In allen Fällen fanden sich Metastasen in Region II, in einem Fall zusätzlich in Region I und in zwei Fällen zusätzlich in Region III. Bei einem Patienten kam es zu einem Regionensprung, da sich eine Metastase in Region V, nicht aber in Region IV fand.

Bei vier Patienten mit Zungengrundkarzinomen wurde in zwei Fällen eine Metastasierung in die Regionen II und IV festgestellt. Zu bemerken ist, dass in einem Fall ein „Überspringen“ der Region III stattfand. Die Ausbreitung der Tumorzellen erfolgte also nicht streng dem erwarteten Schema. Die Metastasierung über eine tumorfreie Region hinweg ist bei der lymphogenen Metastasierung selten. Daher muss diskutiert werden, ob es sich in der vorliegenden Untersuchung um einen Einzelfall gehandelt hat oder ob u.U. trotz der sorgfältigen Bearbeitung eine falsche Zuordnung zu einer Region stattgefunden hat. Grundsätzlich aber ist das Phänomen einer übersprungenen Lymphknotenstation ein bekannter, wenn auch sehr seltener Prozess bei der lymphogenen Metastasierung.

Zusammenfassend lässt sich für die Oropharynx-Karzinome feststellen, dass bei der Therapie die Regionen I bis III bevorzugt zu berücksichtigen sind. Dies zeigt die für die geringe Patientenzahl hohe Anzahl an vereinzelt betroffenen Regionen I, II oder III.

5.5.5 Karzinome des Larynx

Die Lymphe der supraglottischen und glottischen Region drainiert mit der Lymphe des kranialen Hypopharynx in die Nd. lymphatici cervicales profundi, also craniojugulär (Region II) und in die Region III. Die Lymphe aus dem subglottischen Raum wird ventral durch das

Ligamentum conicum und dorsal durch das Ligamentum cricotracheale geteilt und fließt in die Regionen III und IV ab [103]. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Lindberg und Li überein, die eine Hauptausbreitung von Metastasen entlang der jugulären Lymphknotenkette (Regionen II bis IV) beschreiben [60, 61]. Larynxkarzinome metastasieren wesentlich häufiger wenn sie extralaryngeal gewachsen sind. Bei Larynxkarzinomen wurde bisher durchschnittlich in 21% eine Metastasierung beschrieben [19].

10 Patienten wiesen in der vorliegenden Untersuchung ein Epiglottiskarzinom auf der laryngealen Seite auf. Von diesen fand man bei drei Patienten eine Metastasierung. Diese war immer in Region II lokalisiert, in einem Fall eines Patienten waren ipsilateral zusätzlich Metastasen in den Regionen I, II und III und kontralateral in Region III gefunden worden.

Patienten mit Stimmlippenkarzinom fanden sich achtmal. Nur in einem einzigen Fall wurde in Region II eine Metastase entdeckt, was den bisherigen Beobachtungen entspricht.

Bei 384 von Li untersuchten chinesischen Patienten fand er in keinem Fall Metastasen in allen fünf Regionen gleichzeitig. Dies stimmt mit unseren Beobachtungen überein. Eine weitere Beobachtung von Li ist, dass die Region V nur gleichzeitig mit Metastasen in anderen Regionen assoziiert war [60]. Dies konnte in dieser Untersuchung nicht ausnahmslos bestätigt werden. Ein Patient mit medianlinienüberschreitendem retrocricoidal gelegenen Karzinom wies zwei Metastasen nur in Region V auf. Dies widerspricht in Anbetracht der Seltenheit des hier lokalisierten metastatischen Befalls allerdings der Feststellung von Skolnik über die Wichtigkeit des posterioren Dreiecks, die er von der hinteren Grenze des MSCM bis zur oben zur Mastoidspitze hinten bis zur Vorderkante M. trapezius und oberhalb der Clavicula beschreibt. Hier wurden bei 51 radikalen Neck dissection Operationen von denen 25 elektiv und 26 therapeutisch waren im vorderen Dreieck bei 88.4% der therapeutischen und 24.0% der elektiven RND Metastasen gefunden. Im posterioren Dreieck demgegenüber wurde bei keinem einzigen Patienten eine Metastase gefunden. Würde man also das posteriore Dreieck aussparen, dann wäre es laut Skolink viel leichter den NXI zu erhalten [80].

Zwei Patienten mit Karzinom in der aryepiglottischen Falte wiesen in einem Fall eine einzige Metastase in Region IV auf.

Für den Larynx bestätigen sich die bisher in der Literatur empfohlenen Therapierichtlinien: Ausräumung der ipsilateralen Regionen II bis IV. Es zeigt sich zusätzlich, dass eine Kontrolle der Region V vor allem bei retrocricoidalem Primärtumorsitz empfehlenswert ist.

5.5.6 Hypopharynxkarzinome

Hypopharynxkarzinome haben die höchste Inzidenz für zervikale Lymphknotenmetastasen [60]. Bei Karzinomen des Hypopharynx ist eine Metastasierung in die Regionen II und III, also in die Nd. lymph. cervicales profundi vorbeschrieben. Eine Verbindung zu Region I konnte nicht nachgewiesen werden. Metastasierungen in Region I sind die absolute Ausnahme. Der Lymphabfluss der Rachenhinterwand erfolgt zunächst in die retropharyngealen Lymphknoten. Diese wiederum leiten die Lymphe erst in die Regionen II und III weiter. Daher findet man eine mit über 40% angegebene Metastasierungsrate des an der posterioren Hypopharynxwand lokalisierten Karzinoms in die retropharyngealen Lymphknoten [97]. Auch Lindberg und Li beschreiben die Hauptmetastasierungsrichtung des Hypopharynxkarzinomes entlang der jugulären Lymphknotenkette (Regionen II bis IV). Eine bilaterale Metastasierung findet man selten [60, 61]. Die Inzidenz positiver Lymphknoten ist mit 55% vorbeschrieben [19].

Von 12 Patienten mit Karzinom im Sinus piriformis war nur ein einziger metastasenfrei. Gleich in zwei Fällen wird die Annahme der absoluten Ausnahme bei Metastasierung in Region I widerlegt. Es fand sich in beiden Fällen aber eine zusätzliche Metastasierung in Region II. Bei Betrachtung aller Patienten mit metastasiertem Karzinom des Sinus piriformis verteilte sich die Lokalisation der Metastasen über die Regionen I bis V. Viermal wurde ein Regionensprung festgestellt, bei zwei Patienten fanden sich Metastasen nur in Region II und in Region V.

Bei der Behandlung von Hypopharynxkarzinomen ist eine radikalere Therapie anzuraten. Da diese Karzinome in der Regel später diagnostiziert werden, ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung sehr hoch. Die Regionen I bis V sind in die Therapie im Sinne einer modifiziert radikalen Neck dissection mit einzubeziehen.

5.6 N0/N+ Hals

In diesem Kapitel wird auf das Behandlungskonzept des Lymphabflusses bei malignen Kopf-Hals-Tumoren eingegangen. Es gibt zwei generelle Ziele einer Neck dissection. Die Neck dissection ist einerseits ein operatives Staging Verfahren. Dazu wird zwischenzeitlich häufig die selektive Neck dissection angewandt. Sollte eine Metastasierung festgestellt werden, wird nachfolgend von vielen Kliniken eine Strahlentherapie empfohlen. Zum anderen kann die Neck dissection in kurativer Absicht durchgeführt werden. Hier wird am häufigsten die modifizierte radikale Neck dissection durchgeführt. Diese strebt die definitive Behandlung des zervikalen Lymphabflusses an. Eine klassische radikale Neck dissection kann für keine Primärtumorlokalisation unkritisch befürwortet werden [103]. Sie bleibt speziellen Situationen vorbehalten.

Diese gegensätzlichen Behandlungskonzepte einer umfassenden Chirurgie gegenüber einer eher begrenzten Chirurgie zwingen den Chirurgen frühzeitig zu einer Entscheidung: Ist der Lymphabfluss limitiert zu behandeln und damit gegebenenfalls ein erhöhtes onkologisches Risiko einzugehen? Oder wählt er die umfangreichere chirurgische Option mit dem Risiko funktioneller Beeinträchtigungen?

Die histopathologische Untersuchung des Neck dissection Präparates ist eine wesentliche Hilfe bei der Entscheidung über die eventuelle postoperative Strahlentherapie. Letztlich ist diese Entscheidung zum gegenwärtigen Zeitpunkt fehlender multizentrischer Studien nur individuell zu fällen.

5.6.1 N0 Hals

Der Begriff des N0 Halses existiert unter verschiedenen Blickrichtungen. Man spricht von einem klinisch negativen Hals, von einem radiologisch und klinisch negativem Hals und dem histologisch negativen Hals. Zusätzlich gibt es einen N0 Hals nach erfolgter Bestrahlung oder Neck dissection [100]. Im folgenden wird der Begriff N0 Hals mit eindeutigen Adjektiven versehen. Trotz eines regelmäßigen und kurzzeitigen Follow-up entwickeln einige Patienten mit klinischem N0 Hals eine inoperable Situation nach einer „wait-and-see“ Strategie [83]. „Wait-and-see“ Strategie bedeutet eine abwartende Haltung. Behandelt werden Patienten erst, wenn Metastasen manifest werden.

In einer Studie von Ambrosch waren 24% der klinischen N0 Patienten postoperativ N+ [1]. Allerdings lief die Studie von 1986 bis 1993 und erst 1989 wurde die Ultraschalluntersuchung routinemäßig eingesetzt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Liverpools Studie, in der 117 Neck dissection Operationen an N0 Hälsen durchgeführt wurden. In 32% fand man Lymphknoten mit Plattenepithelkarzinommetastasen [51]. Eine Untersuchung an 152 präoperativ klinisch N0 diagnostizierten Patienten (Palpation unter Vollnarkose und MRT) zeigte in 21% der Fälle ein bis zu sechs positive Lymphknoten [109]. Da mit einer elektiven Neck dissection eine große Zahl Patienten eine chirurgische Behandlung zukommt, die sie nicht benötigen, die möglicherweise die natürliche Barriere gegen eine Krebszellenverbreitung zerstört und mit einer erhöhten Morbidität einhergeht, muss man die Indikation eng stellen. Mit Einführung der selektiven Neck dissection werden diese Probleme zu einem nicht unerheblichen Ausmaß umgangen, da nur bestimmte Lymphknotengruppen entfernt werden. Trotzdem ist auch die selektive Neck dissection in den Fällen mit okkulten Metastasen nicht generell therapeutisch. Daher wird von der Mehrzahl der Kliniker bei solchen Situationen zusätzlich eine postoperative Strahlentherapie angeraten. Dies widerspricht dann allerdings wieder dem „schonenden“ Konzept der selektiven Neck dissection. Snow fordert aus vorangehenden Gründen bereits frühzeitig eine Focussierung auf die Verbesserung des Lymphknotenstaging [82, 83].

5.6.2 N+ Hals

Bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall ist eine postoperative Bestrahlung ratsam. Eine entsprechende Untersuchung zeigte ein Wiederauftreten von Metastasen bei einem N1 Hals ohne postoperative Strahlentherapie von 35,7% und mit postoperativer Bestrahlung von 5,6%. Diese Patienten wurden mit einer supraomohyoidalen Neck dissection behandelt [20]. Wenn extrakapsuläres Wachstum vorliegt, ist die postoperative Bestrahlung in der Kontrolle der Erkrankung im operierten Feld sehr effektiv [20]. Hierbei ist die Einbeziehung der Primärtumorregion nach Absprache von Operateur und Strahlentherapeut vorzunehmen.

Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst 2-3 Wochen nach der Operation, spätestens aber nach 6 Wochen vorgenommen werden. Hierzu ist die Diskussion, ab welchem Lymphknotenstatus eine Strahlentherapie überhaupt indiziert ist, bei weitem noch nicht abgeschlossen.

5.6.3 Behandlungskonzept N0 vs. N+ Hals

Derzeit sieht man die selektive Neck dissection als geeignete Maßnahme zur Behandlung eines klinischen N0 Halses an. Die therapeutische Funktion dieser Behandlung wurde nachgewiesen. Ist eine Halslymphknotenmetastasierung nachgewiesen, wird derzeit eine modifiziert radikale Neck dissection mit Erhalt aller drei nichtlymphatischen Strukturen empfohlen [46, 106].

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Anzahl der bei einer selektiven Neck dissection und bei einer modifiziert radikalen Neck dissection pro Region gefundenen und untersuchten Lymphknoten miteinander verglichen (Kapitel 5.4.2). In jedem Fall war die Anzahl der Lymphknoten in einem Präparat einer modifiziert radikalen Neck dissection lediglich ein wenig höher. Damit werden die Rolle der selektiven Neck dissection als Maßnahme zur Behandlung des N0 Halses und die Rolle der modifiziert radikalen Neck dissection als Behandlungsform bei nachgewiesener Halslymphknotenmetastasierung unterstrichen.

In wieweit die Sentinel Lymph Node Diagnostik, die bereits seit ihren Anfängen [21] einen großen technischen Schritt vollführt hat, in das Behandlungskonzept des Lymphabflusses bei Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege eingreifen kann, gilt es noch zu klären [106].

5.7 Der Vergleich mit anderen Studien

Die Untersuchungen von Bocca et al. 1984 umfassen 843 Patienten, bei denen rund 1500 Neck dissection Operationen durchgeführt wurden. Er beschreibt, dass 80% der funktionellen Neck dissection (Synonym zur modifiziert radikalen Neck dissection) in Abwesenheit palpabler Lymphknoten und 20% in Anwesenheit klinischer Metastasen erfolgt waren. Der Untersuchungszeitraum belief sich auf die Jahre 1961 bis 1979. Dieser Studie ist aus heutiger Sicht vorzuhalten, dass die präoperative N-Kategorie nur durch Palpation definiert wurde. Zudem wurden in dieser Studie auch vorbestrahlte Patienten eingeschlossen. Da N3 Fälle in der genannten Untersuchung nicht vorhanden waren, wurden nachträglich 85 Fälle mit kurativer Neck dissection hinzugefügt. Die Stadien N1 und N2 wurden von vorneherein zusammengefasst behandelt. Bocca erklärt die niedrigere Rate von Rezidiven bei elektiver und kurativer Neck dissection (kND) damit, dass die funktionelle Neck dissection meist bilateral durchgeführt wurde (77% bilateral gegen 23% unilateral). In N0 Fällen war die Rezidivrate bei funktioneller Neck dissection (fND) geringer als bei kurativer Neck dissection, da bei fND in 77% eine bilaterale Operation durchgeführt wurde, während dies nur bei 38% der kND der Fall war [17].

5.8 Kritische Schlußbemerkung

Beck-Bornholdt und Dubben vergleichen in ihrem 1999 erschienenen Buch „Der Hund, der Eier legt“ die heutige Tumorforschung mit einem „fleißigen“ Forscher, der in einem Porzellanladen mit einer Schrotflinte auf ein mit Tassen gefülltes Regal schießt, auf die Scherben eines Mokkatässchens zeigt und behauptet, dass er genau diese Tasse treffen wollte. Es gibt zwei wichtige Aspekte, mit denen man diesen Vorwurf entkräften kann [12]. Zunächst muss zu Beginn der Dokumentation die Fragestellung klar gefasst sein. So kann man die für die Fragestellung relevanten Parameter gut und genau erfassen. Hier wird der Forderung nach mehr prospektiven und weniger retrospektiven Studien Folge getragen. Die statistischen Methoden müssen zudem nachvollziehbar sein. Der zweite Aspekt ist das Reproduzieren. Es ist nicht populär, Ergebnisse (noch nicht einmal die eigenen) zu überprüfen. In dieser Arbeit überprüften wir die bisher veröffentlichten Ergebnisse, indem wir sie mit unserem Patientengut verglichen. Die Forderungen von Beck-Bornholdt und Dubben nach Reproduzieren, sauberen und durchschaubaren statistischen Methoden und vernünftiger Dokumentation bei vorher bekannter Fragestellung, sind in dieser Arbeit weitgehend berücksichtigt.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchungen zu Richtung und Ausmaß der lymphogenen Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich weisen eine Vielzahl möglicher Fehlerquellen auf. Häufig fehlen Angaben über die angewandten Methoden oder die Lokalisation des Primärtumors. Noch schwieriger ist eine Beurteilung eines Ergebnisses, wenn die Beschreibung der Metastasenlokalisierung ohne Hinweis auf die zugrundeliegenden Untersuchungsmethoden (z.B. Palpation, Bildgebung, histologische Aufarbeitung) geschieht.

In der vorliegenden Studie wurden prospektiv relevante Parameter zur lymphogenen Metastasierung von Kopf-Hals Karzinomen dokumentiert. Lediglich Plattenepithelkarzinome mit bekanntem Primärtumor wurden eingeschlossen, Patienten bei denen nicht alle für diese Untersuchung relevanten Parameter dokumentiert waren dagegen ausgeschlossen. Auch die statistischen Auswertungen beschränken sich auf nachvollziehbare Grundfunktionen.

Wichtige Grundlage für die Studie waren die Untersuchungen, die zur Feststellung von Lokalisation und Ausmaß der Metastasierung beigetragen haben. Alle Patienten wurden präoperativ mit Palpation und Sonographie und 53,4% aller Patienten zusätzlich mit einer Feinnadelpunktion untersucht. Die histopathologische Aufarbeitung erfolgte nach zuvor festgelegten Standards, bei denen der intraoperativen und postoperativen Markierung des Neck dissection Präparates ein hoher Stellenwert zukam.

Bezüglich der Zusammenhänge zwischen Primärtumor und Metastasierung fanden sich im untersuchten Patientengut keine Zusammenhänge zwischen T- und N-Kategorie. Ebenfalls nicht abhängig von der T-Kategorie war in der vorliegenden Untersuchung das Auftreten von perinodalem Wachstum. Da die T-Kategorie die Ausbreitung des Primärtumors an der Oberfläche, nicht aber dessen Infiltrationstiefe beschreibt, ist das Ergebnis nicht überraschend. Die Infiltrationstiefe des Primärtumors sollte in zukünftigen Studien gesondert betrachtet werden. Liegt eine Medianlinienüberschreitung bei einem Primärtumor vor, ist bei eingetretener ipsilateraler Metastasierung mit hoher Wahrscheinlichkeit eine kontralaterale Metastasierung vorhanden.

Eine Signifikanz konnte für die Korrelation zwischen abnehmender Differenzierung des Primärtumors (G-Kategorie) und Metastasierungsverhalten nachgewiesen werden. Die G-Kategorie sollte zukünftig vermehrt in die Therapieüberlegungen mit einbezogen werden. Da die G-Kategorie allerdings auch subjektiven Einflüssen des Untersuchers unterworfen sein kann, ist hier der Supervision ein besonderer Stellenwert beizumessen. Zusätzlich könnten künftig eventuell molekulare Untersuchungen die Malignität eines Tumors noch genauer und zuverlässiger beschreiben und damit der G-Kategorie einen höheren Stellenwert geben. Alter und Geschlecht sind keine hilfreichen Parameter zur Vorhersage einer eventuellen Metastasierung. Genauso wenig können Sie eine Prognose über das Auftreten von kapselübergreifendem Wachstum unterlegen.

Signifikant war die Korrelation von Auftreten einer Kapselruptur bei steigender N-Kategorie. Mit höherer N-Kategorie steigt somit die Wahrscheinlichkeit, dass zusätzlich ein perinodales Wachstum vorhanden ist. Bei genauerer Aufschlüsselung der N2-Situation in N2a, N2b und N2c zeigt sich auch hier die Tendenz, dass bei steigender N2 Kategorie die Anzahl der Kapseldurchbrüche zunimmt. Hierdurch kommt der präoperativen Ultraschall-Diagnostik ein hoher Stellenwert zu. Auffällig war in diesem Zusammenhang das perinodale Wachstum bei 50% aller Patienten mit Hypopharynxkarzinomen.

Das Auftreten von Lymphangiosis carcinomatosa mit steigender N-Kategorie wurde als signifikant nachgewiesen. Da wie oben beschrieben auch das Auftreten von Kapselruptur mit steigender N-Kategorie häufiger festgestellt wurde, korrelieren hier zwei prognoserelevante Faktoren signifikant mit der N-Kategorie. Einer präzisen präoperativen Staging Untersuchung wie dem Ultraschall in Kombination mit einer Feinnadelpunktion, kommt daher ein hoher Stellenwert zu.

Es ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen Grading und Lymphangiosis carcinomatosa festzustellen. Allerdings kann man eine Tendenz zu erkennen, die (wie oben bereits angeführt) dafür spricht, das Grading in Zukunft vermehrt in das Behandlungskonzept mit einzubeziehen.

In der vorliegenden Studie wurden zusätzlich die einzelnen Regionen in Abhängigkeit des Primärtumors untersucht. Bei einem Patienten mit Karzinom der Nasennebenhöhle ergab sich durch die geringe Fallzahl kein brauchbarer Hinweis. Auch die Karzinome der Mundhöhle

waren zum Zeitpunkt der Neck dissection nicht metastasiert, was einer Kommentierung der Metastasierungsfrequenz entgegensteht. Für die Oropharynx-Karzinome lässt sich feststellen, dass bei der Therapie immer die Regionen I bis III bevorzugt zu berücksichtigen sind. Hier waren für die niedrige Patientenzahl auffallend häufig die Regionen I, II oder III lediglich vereinzelt betroffen.

Bei Larynxkarzinomen bestätigen sich die bisher in der Literatur empfohlenen Therapierichtlinien mit Ausräumung der ipsilateralen Regionen II bis IV. Zusätzlich zeigt sich, dass eine Kontrolle der Region V vor allem bei retrocricoidalem Primärtumorsitz empfehlenswert ist. Die Behandlung von Hypopharynxkarzinomen ist mit einer radikaleren Therapie mit Einbeziehung der Regionen I bis V durchzuführen. Da diese Karzinome in der Regel später diagnostiziert werden, ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung sehr hoch. In der vorliegenden Untersuchung wiesen 50% der Patienten mit Hypopharynxkarzinom Metastasen auf.

Bei der Diskussion um die Behandlung des N0 und des N+ Halses, ist durch die vorliegende Studie die derzeit als allgemein gültig angesehene Vorgehensweise bestätigt worden. Da bei einer modifiziert radikalen Neck dissection im Durchschnitt mehr Lymphknoten gefunden werden, erscheint diese Behandlung für den N+ Hals sinnvoll. Die selektive Neck dissection kann als die primäre Behandlungsform des N0 Halses angesehen werden, da sie Komplikationen minimiert und trotzdem als sehr wirksame Staging Untersuchung fungiert.

Die vorliegende Untersuchung zu Richtung und Ausmaß der lymphogenen Metastasierung bei Karzinomen im Kopf-Hals Bereich bestätigt im Großen und Ganzen die Ergebnisse vorangegangener Studien. Durch die prospektiv angelegten und umfangreicheren Untersuchungsparameter und durch die transparente Vorgehensweise sind die Ergebnisse gut überprüfbar. Zusammenfassend ist feststellbar, dass die T-Kategorie als Vorhersage-Parameter ausscheidet. Der signifikante Zusammenhang zwischen Grading und N-Kategorie war bis dahin nicht uneingeschränkt beschrieben und muss in weiteren Untersuchungen erneut bestätigt werden. Bei der Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorregion sind keine Überraschungen aufgetreten, so dass die selektive Neck dissection für bestimmte Primärtumoren beim klinischen N0 Hals als sichere Staging und eventuell auch Behandlungsmethode gelten darf.

7 LITERATURVERZEICHNIS

A

- [1] Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U (1995) Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: Detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head and Neck* 17: 473-479

- [2] Ambrosch P, Brinck U (1996) Detection of nodal micrometastases in head and neck cancer by serial sectioning and immunostaining. *Oncology* 10: 1121-9

- [3] Ambrosch P, Freudenberg L, Kron M, Steiner W (1996) Selective Neck dissection in the management of squamous cell carcinoma of the upper digestive tract. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253: 329-335

- [4] American Joint Committee on Cancer (AJCC) (1997) Flemming ID, Cooper JS, Henson DE et al. (eds) *Manual for staging of cancer*, 5th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia

- [5] Aryian S (1986) Radical Neck dissection. *Surgical Clinics of North America* 66: 133-145

- [6] Asarch RG (1982) A review of the lymphatic drainage of the head and neck: use in evaluation of potential metastases. *J Dermatol Surg Oncol* 8: 869-872

- [7] aWengen DF, Donald PJ (1994) Complications of Radical Neck dissection. In: Shockley WW, Pillsbury III HC (eds) *The neck. Diagnosis and surgery*. Mosby, St. Louis, pp 483-509

B

- [8] Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ (1993) Ultrasound of the Head and Neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 55: 250-257

- [9] Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ (1993) Guidelines for the Use of Ultrasound in the Head and Neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 55: 309-312

- [10] Banjeree AR, Alun-Jones T (1995) Neck dissection. *Clin Otolaryngol* 20:286-290
- [11] Bartlett EI, Callander CL (1926) Neck dissections. *Surg Clin North Am* 6: 481-505
- [12] Beck-Bornholdt HP, Dubben HH (1999) Der Hund, der Eier legt. Erkennen von Fehlinformation durch Querdenken, 1. Auflage, Rowohlt Verlage, Reinbek
- [13] Becker W, Herberhold C (1978) Klinik der Krankheiten des zervikalen Lymphsystems. In: Berendes J, Link R, Zöllner F (Hrsg): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik, Bd 3: Mund-Rachen-Speiseröhre-Tropenkrankheiten, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 14.1-14.96
- [14] Becker N, Wahrendorf J (1998) Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990. Springer, Berlin Heidelberg NewYork Tokyo
- [15] Biller HF, Davis WH, Ogura JH (1971) Delayed contralateral metastasis with laryngeal and laryngopharyngeal cancers. *Laryngoscope* 81: 1499-1502
- [16] Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM (1997) Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 33: 1075-1107
- [17] Bocca E, Pignataro O, Oldini C, Cappa C (1984) Functional Neck dissection: An evaluation and review of 843 cases. *Laryngoscope* 94: 942-945
- [18] Busaba NY, Fabian RL (1999) Extend of lymphadenectomy achieved by various modifications of neck dissection: A pathologic analysis. *Laryngoskope* 109: 212-215
- [19] Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ (1988) Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck* 10: 160-167
- [20] Byers RM, Clayman GL, McGill D, Andrews T, Kare RP, Roberts DB, Goepfert H (1999) Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: Patterns of regional failure. *Head Neck* 21: 499-505

C

- [21] Cabanas RM (1972) An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-466
- [22] Carter RL (1976) Metastases. In: Symington T, Carter RL (eds) *Scientific foundation of oncology*. Heinemann, London, pp 172-178
- [23] Carter RL (1993) The pathologist's appraisal of Neck dissections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250: 429-431
- [24] Chicarilli ZN, Aryian S (1987) Cancer of the oral cavity. Surgical management. In: Ariyan S (Hrsg.) *Cancer of the head and neck*. Mosby, St. Louis p 209
- [25] Close LG, Burns DK, Reisch J, Schaefer SD (1987) Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 1191-1195
- [26] Close LG, Brown PM, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD (1989) Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115: 1304-1309
- [27] Crile GW (1906) Excision of cancer of the head and neck with a special reference to the plan of dissection based upon one hundred thirty-two operations. *JAMA* 47:1780-1786
- [28] Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G (1984) Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 54: 2995-3001

D

- [29] Danniger R, Posawetz W, Humer U, Stammberger H, Jakse R (1999) Ultraschalluntersuchung zervikaler Lymphknotenmetastasen: Konzept und Ergebnis einer histopathologischen Aufarbeitung. *Laryngorhinootologie* 78: 144-149

- [30] Daróczy J (1988) The dermal lymphatic capillaries. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- [31] Devaney SL, Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO (2000) The pathology of neck dissection in cancer of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Rel Spec* 62: 204-211
- [32] Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, Fu YS, Calcaterra TC (1995) Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 105: 669-674

E

- [33] Eichhorn T, Schroeder HG (1993) Ultrasound in Metastatic Neck Disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 55:258-262
- [34] Evans JF, Shah JP (1981) Epidermoid carcinoma of the palate. *Am J Surg* 142: 451-455

F

- [35] Feind CR, Cole RM (1968) Cancer of the floor of the mouth and its lymphatic spread. *Am J Surg* 116: 482-486
- [36] Figi FA (1934) Epithelioma of the lower lip. *Surg Gynec Obst* 59: 810-819
- [37] Fisch UP, Sigel ME (1964) Cervical lymphatic System as visualized by Lymphography. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 73: 869-882
- [38] Friedman M, Lim JW, Dickey W, Tanyeri H, Kirshenbaum GL, Phadke DM, Caldarelli D (1999) Quantification of lymph nodes in selective neck dissection. *Laryngoscope* 109: 368-370

G

- [39] Gallo O, Boddi V, Bottai G, Parrella F, Fini-Storchi O (1996) Treatment of the clinically negative neck in laryngeal carcinoma. *Head Neck* 18: 566-570

- [40] Gallo O, Fini-Storchi I, Napoletano L (2000) Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3). *Head Neck* 22: 386-392
- [41] Ganzer U (1992) Das Metastasierungsverhalten von Kopf-Halskarzinomen. In: Vincenz K, Waclawiczek HW (Hrsg) *Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen*. Springer, Wien, S 129-134
- [42] Gastpar H (1976) Beziehung zwischen positiven Tumorzellbefunden im peripheren Venenblut, Fernmetastasierung und thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit Karzinomen verschiedener Lokalisation. *Laryngol Rhinol Otol* 55:70-81
- [43] Glanz H, Eichhorn T (1989) Prognoserelevante pathohistologische Klassifikation von Halslymphknotenmetastasen (pN) laryngealer Karzinome. *HNO* 37:481-484

H

- [44] Hamakawa H, Takemura K, Sumida T, Kayahara H, Tanioka H, Sogawa K (2000) Histological study on pN upgrading of oral cancer. *Virchows Arch* 437: 116-121
- [45] Heppt W, Haels J, Lenarz T, Mende U, Gademann G (1989) Nachweis und Beurteilung von Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren; ein Methodenvergleich. *Laryngorhinootologie* 68:327-332
- [46] Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN (2000) Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope* 110: 2037-2040

I

- [47] International Union Against Cancer, Sobin LH, Wittekind Ch (eds) (1997) *TNM classification of malignant tumors*, 5th edn. Wiley-Liss, New York
- [48] Ishii J, Amagasa T, Tachibana T, Shinozuka K, Shida S (1991) US and CT evaluation of cervical lymph node metastasis from oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 19: 123-127

J

- [49] Jawdynski F (1888): I. Przypadek raka pierwotnego szyi. T.z. raka skrzelowego volkmann'a. Wyciecie nowotworu wraz z rezekcyja tetnicy szyjowej i zyly szyjowej wewnetrznej. Wyzdrowienie. Gaz Lek 28: 530-535
- [50] Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL, Borochovit D, Sigler BA (1981) The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. Arch Otolaryngol 107: 725-729
- [51] Jones AS, Phillips DE, Helliwell TR, Roland NJ (1993) Occult metastases in head and neck squamous carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 250: 446-449
- [52] Jung H (1974) Intravitale Lymphabflussuntersuchungen vom Nasenrachendach beim Menschen. Laryngorhinootologie 53: 769-773

K

- [53] Kerrebijn JDF, Freeman JL, Irish JC, Witterick IJ, Brown DH, Rotstein LE, Gullane PJ (1999) Supraomohyoid Neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic? Head Neck 21: 39-42
- [54] Kinmonth JB (1952) Lymphangiography in man. Clin Sc 11:13-20
- [55] Koch T, Vollrath M, Reimer P, Milbrath H (1989) Die Relevanz der sonographischen Halslymphknotendiagnostik bei Tumoren des Kopf- und Halsbereiches. HNO 37: 144-147
- [56] Kocher T (1880): Ueber Radicalheilung des Krebses. Dtsch. Z. Chir. 13:134-166

[57] Kuelkens C, Lippert BM, Werner JA (2001) Pitfalls in ultrasound diagnostics of the suspected N0 neck. In: Lippert BM, Werner JA (eds.) Metastases in Head and Neck. Proceedings of the 2nd international Symposium January 25-27, Marburg, Tectum Verlag

L

[58] Leicher-Düber A, Bleier R, Düber C, Thelen M (1991) Regionäre Lymphknotenmetastasen maligner Kopf-Hals-Tumoren: Wertigkeit diagnostischer Verfahren. Laryngorhinootologie 70: 27-31

[59] Lewis JS, Castro EB (1972) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. J Laryngol Otol 86: 255-262

[60] Li XM, Wei WI, Guo XF, Yuen PW, Lam LK (1996) Cervical Lymph node metastatic patterns carcinomas in the upper aerodigestive tract. J Laryngol Otol 110: 937-941

[61] Lindberg R (1972) Distribution of cervical lymph node metastasis from squamos cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 29:1446-1449

[62] Lippert BM, Kuelkens C (2002) Untersuchungsmethoden. In: Werner JA (Hrsg) Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Springer, Berlin Heidelberg NewYork Tokyo

M

[63] Mahoney LJ (1969) Resection of cervical lymph nodes in cancer of the lip: results in 123 patients. Can J Surg 12: 40-43

[64] Maran AGD, Amin M, Wilson JA (1989) Radical Neck dissection: a 19-year experience. J Laryngol Otol 103: 760-764

[65] Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG (1951) Neck dissection. Cancer 4: 441-499

- [66] McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH (1961) The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Cancer* 14: 55-66

P

- [67] Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I (1997) International histological classification of tumors/World Health Organization: Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg, New York, Tokyo, pp 1-87
- [68] Platz H, Fries R, Hudec M, Tjoa AM, Wagner RR (1983) The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient: retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity. *J Maxillofac Surg* 11: 3-12

Q

- [69] Quetz JU, Rohr S, Hoffmann P, Wustrow J, Mertens J (1991) Die B-Bildsonographie beim Lymphknotenstaging im Kopf-Hals-Bereich. Ein Vergleich mit der Palpation, Computer- und Magnetresonanztomographie. *HNO* 39:61-63

R

- [70] Rainer T, Oefner G, Marckhgott E (1993) Sonographische Diagnostik regionärer Halslymphknotenmetastasen bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen: Sonomorphologische Kriterien und diagnostische Treffsicherheit. *Laryngorhinootologie* 72: 73-77
- [71] Razack MS, Sako K, Marchetta FC (1977) Influence of initial neck node biopsy on the incidence of recurrence in the neck and survival in patients who subsequently undergo curative resectional surgery. *J Surg Oncol* 9: 347-352
- [72] 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

- [73] Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW (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
- [74] Robbins KT, Denys D and the Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society (2000) The American head and neck society's revised classification for neck dissection. In: Johnson JT, Shaha AR (eds) Proceedings of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer. Omnipress, Madison, pp 365-371
- [75] Rouvière H (1932) Anatomie des lymphatiques de l'homme, Masson, Paris
- [76] Rudert H (1983) Tumore des Oropharynx. In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E (Hrsg) Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis, Bd.4/2 Thieme, Stuttgart S 10.1-10.115
- [77] Rudert H (1992) Maligne Tumore der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx. In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E (Hrsg) Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis, Bd. 2 Thieme, Stuttgart, S 648-668
- S**
- [78] Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B (1981) Surgical grand rounds. Neck dissection: Current status and future possibilities. Clin Bull 11: 25-33
- [79] Shingaki S, Ohtake K, Nomura T, Nakajima T (1991) The value of single versus multiple sections for detection of lymph node metastasis. J Oral Maxillofac Surg 49: 461-463
- [80] Skolnik EM, Yee KF, Friedman M, Golden TA (1976) The posterior Triangle in radical neck surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 102: 1-4

- [81] Snow G, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, Hart AAM (1982) Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol* 7:185-192
- [82] Snow GB, Patel P, Leemans CR, Tiwari R (1992) Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249:187-194
- [83] Snow GB (1993) The N0 neck in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250: 423
- [84] Snyderman NL, Johnson JT, Schramm VL, Myers EN, Bedetti CD, Thearle P (1985) Extracapsular spread of carcinoma in cervical lymph nodes: Impact upon survival in patients with carcinoma of the supraglottic larynx. *56: 1597-1599*
- [85] Spiro RH, Alfonso AE, Farr HW, Strong EW (1974) Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. A critical assessment of current staging. *Am J Surg* 128: 562-567
- [86] Steiner W, Hommerich CP (1993) Diagnosis and treatment of the N0 neck of carcinomas of the upper aerodigestive tract. Report of an international symposium, Göttingen, Germany, 1992. *Eur Arch Otolaryngol* 250:450-456
- [87] Steinhart H, Kleinsasser O (1993) Growth and spread of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250: 358-361
- [88] Stern S., Hanna E (1996) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: Myers EN, Suen JY (eds) *Cancer of the head and neck*. 3rd edition, Saunders, Philadelphia, pp 205-233
- [89] Suárez O (1962) Le problème chirurgical du cancer du larynx. *Ann Oto Laryngol* 79: 22-34
- [90] Suen JY, Goepfert H (1987) Standardization of neck dissection nomenclature. *Head Neck* 10:75-77

T

- [91] Thiel HJ, Rettinger G (1986) Der heutige Stand der Erkennung und Behandlung von Nasen- und Nasennebenhöhlen-Tumoren. 1. Teil: Pathologie, Diagnostik und Stadieneinteilung der Nasen- und Nebenhöhrentumoren. HNO 34: 91-95
- [92] Tiedjen KU, Hildmann H (1988) Sonographie im Halsbereich – Indikationen und Wertigkeit. HNO 36: 267-276
- [93] Towpik E (1990) Centennial of the first description of the en bloc Neck dissection. Plast Reconstr Surg 85:486-70

V

- [94] van den Brekel MWM, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB (1993) Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for assesment of neck node metastases: A prospective comparative study. Eur Arch Otolaryngol 250: 11-17
- [95] van den Brekel MWM, van der Waal I, Meijer CJLM, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB (1996) The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. Laryngoscope 106: 987-991
- [96] van den Brekel MWM, Castelijns JA, Snow GB (1998) Diagnostic evaluation of the neck. Otolaryngol Clin North Am 31: 601-20
- [97] Vikram B (1980) Changing patterns for failure in advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol 110: 11-17
- [98] Volkmann R (1882) Das tiefe branchiogene Halskarzinom. Zentralbl Chir 9:49-55

W

- [99] Weber PC, Johnson JT, Myers EN (1994) The impact of bilateral neck dissection on pattern of recurrence and survival in supraglottic carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120: 703-706
- [100] Weissler MC, Weigel MT, Rosenman JG, Silver JR (1989) Treatment of the clinically negative neck in advanced cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115: 691-694
- [101] Welsh LW, Welsh JJ (1966) Cervical lymphatics: pathologic conditions. Ann Otol Rhinol Laryngol 75: 176-193
- [102] Werner JA (1995) Untersuchungen zum Lymphgefäßsystem der oberen Luft- und Speisewege. Shaker, Aachen
- [103] Werner JA (1997) Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals-Tumoren. Laryngorhinootologie 76: 643-644
- [104] Werner JA (2001) Historischer Abriss zur Nomenklatur der Halslymphknoten als Grundlage für die Klassifikation der Neck dissection. Laryngorhinootologie 80: 400-409
- [105] Werner JA, Dünne AA, Lippert BM (2001) Die Neck dissection im Wandel der Zeit. Onkologie 7: 522-532
- [106] Werner JA (2002) Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Springer, Berlin Heidelberg NewYork Tokyo
- [107] Woolgar JA, Scott J (1995) Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. Head Neck 17: 463-472

- [108] Woolgar JA (1997) Detailed topography of cervical lymph node metastases from oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26: 3-9
- [109] Woolgar JA (1999): Pathology of the N0 Neck. *Br J Oral and Maxillofac Surg* 37:205-209
- [110] Wustrow J, Rudert H., Diercks M., Beigel A. (1989) Plattenepithelkarzinome und undifferenzierte Karzinome der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen. *Strahlenther Onkol* 165:468-473

8 ANHANG

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose
Abbildung 2:	Histologisches Grading Die Mehrzahl der Tumoren war mäßig differenziert (G2), gering differenziert waren 29%, dazwischen lagen 3% (G2 bis G3). 8% der Patienten hatten einen gut differenzierten Tumor.
Abbildung 3:	Zusammenhang zwischen Alter und N-Kategorie Ein Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der N-Kategorie besteht nicht. Ältere Patienten haben nicht zwangsläufig ein höheres N-Status.
Abbildung 4:	N-Kategorie in Prozent der T-Kategorie Mit zunehmender T Kategorie sinkt die Zahl der N0 Fälle, die Zahl der N2 Fälle steigt. Diese Daten sind nicht signifikant.
Abbildung 5:	Zusammenhang zwischen Anzahl der pro Präparat gefundenen Metastasen und Kapselruptur Es findet sich kein Zusammenhang.

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung und Nomenklatur der Halsregionenregionen nach Lindberg (1972) und Robbins (2000) im Vergleich.
Tabelle 2:	Verteilung der Primärtumorlokalisationen Die Verteilung der Tumoren nach Feinlokalisierung. Häufigste Lokalisation ist der Sinus piriformis, die Tonsille und die laryngeale Seite der Epiglottis sind am zweithäufigsten Sitz des Primärtumors.
Tabelle 3:	Ergebnisse der Punktionszytologie Bei 39 Untersuchungen konnte in zwölf Fällen eindeutig eine Metastase diagnostiziert, in 21 Fällen eindeutig ausgeschlossen werden.
Tabelle 4:	T-Kategorie (pT) Bei der Mehrzahl der Patienten (41,1%) wurde eine T2 Kategorie diagnostiziert.
Tabelle 5:	Lokalisationsbezogene Verteilung der T-Kategorie Die Tonsillenkzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose weniger ausgebreitet als Karzinome des Sinus piriformis oder der Stimmlippe.
Tabelle 6:	N-Kategorie (pN) Die Mehrzahl der Patienten (49,3%) wies bei Diagnosestellung eine N0 Situation auf.
Tabelle 7:	Lokalisationsbezogene Verteilung der N-Kategorie Die Karzinome im Sinus piriformis sind zum Zeitpunkt der Diagnose eher metastasiert als Karzinome deTonsille oder der Stimmlippe.
Tabelle 8:	Art der Neck dissection Bei den verschiedenen Formen überwiegt die MRND mit 56, gefolgt von LND mit 24, SOHND mit 15 und ALND mit 14.

Tabelle 9:	<p>Verteilung der durchschnittlich gefundenen Lymphknoten nach Regionen</p> <p>In Region II werden mit ca. 12 Lk durchschnittlich die meisten Lymphknoten gefunden, in Region I mit ca. 4 Lk die wenigsten.</p>
Tabelle 10:	<p>Korrelation von Geschlecht und pN-Kategorie</p> <p>Es ist kein Zusammenhang festzustellen.</p>
Tabelle 11:	<p>Zusammenhang zwischen pT- und pN-Kategorie.</p> <p>Es ist nur eine Tendenz zu erkennen. Je höher die T-Kategorie umso höher die N Kategorie. Dies ist nicht signifikant.</p>
Tabelle 12:	<p>Korrelation zwischen Grading und pN Kategorie</p> <p>Mit steigender Entdifferenzierung des Primarius steigt das N-Kategorie. Diese Werte sind signifikant ($p < 0,05$).</p>
Tabelle 13:	<p>Korrelation von T-Kategorie und Kapselruptur</p> <p>Die Kapselruptur tritt bei allen T-Stadien etwa in der gleichen Häufigkeit auf.</p>
Tabelle 14:	<p>Korrelation von Primärtumorlokalisation und Kapselruptur</p> <p>Ein eindeutiger Zusammenhang besteht bei Hypopharynxkarzinomen. Von allen diagnostizierten Kapselrupturen traten 57% dort auf.</p>
Tabelle 15:	<p>Korrelation von Grading und Kapselruptur</p> <p>Es findet sich kein signifikanter Zusammenhang. Eine Tendenz ist anzunehmen.</p>
Tabelle 16:	<p>Korrelation von N-Kategorie und Kapselruptur</p> <p>Ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) ist nachweisbar.</p>
Tabelle 17:	<p>Korrelation von N2 Kategorie und Kapselruptur</p> <p>Ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) ist nachweisbar.</p>

Tabelle 18:	Formen der Neck dissection
Tabelle 19:	Gegenüberstellung der alten und aktualisierten Klassifikation der Neck dissection (nach Robbins 1991 und 2000 [73, 74])
Tabelle 20:	Sensitivität und Spezifität verschiedener bildgebender Verfahren bei der Untersuchung des Halses (nach van den Brekel et. al. [94])
Tabelle 21:	Vergleich durchschnittlich gefundener Lymphknoten in einem Neck dissection Präparat in verschiedenen Untersuchungen
Tabelle 22:	Perinodales Wachstum bei nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung in verschiedenen Untersuchungen
Tabelle 23:	Nachweis von Mikrometastasen
Tabelle 24:	Metastasierungsfrequenz von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (nach Werner [106])

Zusätzliche Tabellen im Anhang

Tabelle A:	Aufteilung nach Patienten und nach Regionen in der Form Zahl1-Zahl2-Zahl3. Zahl1 ist die Anzahl der in dieser Region untersuchten Lk, Zahl2 die dortigen Metastasen, Zahl 3 die Kapselrupturen.
Tabelle B:	Aufteilung aller Patienten nach Regionen zusammengefasst in der Form Zahl1-Zahl2-Zahl3. Zahl1 ist die Anzahl der in dieser Region untersuchten Lk, Zahl2 die dortigen Metastasen, Zahl 3 die Kapselrupturen.

8.3 Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ALND	Anterolaterale Neck Dissection
FNP	Feinnadelpunktion
lat.	lateral
lim. sel. ND	Limitiert selektive Neck Dissection
LK, Lk	Lymphknoten
LND	Laterale Neck Dissection
M.	Musculus
med.	medial
Mm.	Musculi
MRND	Modifiziert Radikale Neck Dissection
MSCM	Musculus sternocleidomastoideus
N.	Nodulus
N0	klinisch, klinisch-radiologisch oder pathologisch negativer Hals
N+	klinisch, klinisch-radiologisch oder pathologisch positiver Hals
Nd.	Noduli
NXI	elfter Hirnnerv, N. accessorius
PLND	Posterolaterale Neck Dissection
RND	Radikale Neck Dissection
SND	Selektive Neck Dissection
SOHND	Supraomohyoidale Neck Dissection
VJI	Vena jugularis interna

8.4 Tabellarische Auflistung aller untersuchten Patienten

Tabelle A: **Aufteilung nach Patienten und nach Regionen** in der Form Zahl1-Zahl2-Zahl3. Zahl1 ist die Anzahl der in dieser Region untersuchten Lk, Zahl2 die dortigen Metastasen, Zahl 3 die Kapselrupturen.

Mundhöhle/Lippe

Geschl., Alter	Tu Lok	ND	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
m, 68	Zungenkörper rechts	re MRND 3	6-0-0	11-0-0	13-0-0	15-0-0	2-0-0		47-0-0
		li SOND	1-0-0	9-0-0	8-0-0				18-0-0
m, 61	Zungenkörper rechts	re MRND	2-0-0	17-0-0	3-0-0	8-0-0	3-0-0		33-0-0
m, 74	Zungenkörper rechts	re SOND	1-0-0	13-0-0	15-0-0				29-0-0
m, 38	Unterlippe mittig	re SOND	10-0-0	14-0-0	8-0-0				32-0-0
		li SOND	6-0-0	17-0-0	15-0-0				38-0-0
m, 63	Unterlippe mittig Medianlinienüberschreitung	re SOND	3-0-0	9-0-0	3-0-0				15-0-0
		li SOND.	5-0-0	11-0-0	12-0-0				28-0-0
w, 56	Mundboden links Medianlinienüberschreitung	re Reg I	0-0-0						0-0-0
		li SOND	1-0-0	17-0-0	7-0-0				25-0-0
m, 61	Mundboden links	SOHND	7-0-0	16-0-0	0-0-0				23-0-0
		li. MRND 3	0-0-0	11-0-0	8-0-0	8-0-0	13-0-0		40-0-0
w, 62	Zungenrand rechts	re SOND +li SOND	30-0-0						30-0-0

Tonsille/Oropharynx

Geschl., Alter	Tu Lok	ND	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
w, 67	Tonsille rechts	re MRND 3	0-0-0	13-0-0	9-1-0	9-0-0	17-0-0		48-1-0
m, 58	Tonsille links	li MRND 3	3-0-0	9-3-0	4-0-0	4-0-0	4-0-0		24-3-0
w, 71	Tonsille links	li MRND 2	1-0-0	10-0-0	5-0-0	0-0-0	17-0-0		33-0-0

m, 61	Tonsille rechts	re MRND 3	3-0-0	15-2-2	4-0-0	8-0-0	7-0-0		37-2-2
m, 55	Tonsille links	li MRND 3	6-1-0	39-0-0	21-0-0	3-0-0	7-0-0		76-1-0
m, 40	Tonsille links	li MRND 3	2-0-0	20-0-0	10-0-0	8-0-0	12-0-0		52-0-0
m, 60	Tonsille links	li MRND 3	4-0-0	9-0-0	8-0-0	9-0-0	3-0-0		33-0-0
m, 47	Tonsille rechts Medianlinienüberschreitung	re RND	9-3-2	20-3-1	7-1-0	7-0-0	14-0-0		57-7-3
		li MRND 3	7-1-0	14-3-0	15-0-0	4-0-0	4-0-0		44-4-0
m, 50	Tonsille rechts	re MRND	3-0-0	5-0-0	12-1-0	8-0-0	28-0-0		56-1-0
		SOND	1-0-0	15-0-0	9-0-0				25-0-0
w, 53	Tonsille links	li MRND o.A.	1-0-0	10-0-0	7-0-0	0-0-0	17-0-0		35-0-0
m, 59	Uvula mittig Medianlinienüberschreitung	re SOND	5-0-0	13-0-0	4-0-0				22-0-0
		li ALND	4-2-0	13-1-0	5-0-0	4-0-0			26-3-0
m, 55	Uvula links	re SOND	2-0-0	10-0-0	8-0-0				20-0-0
		li MRND 3	3-0-0	9-0-0	18-0-0	21-0-0	5-0-0		56-0-0
w, 55	vorderer Gaumenbogen links	li MRND 3	0-0-0	23-0-0	13-0-0	3-0-0	12-0-0		51-0-0
m, 59	vorderer Gaumenbogen links	li MRND 3	0-0-0	10-0-0	4-1-0	5-0-0	1-0-0		20-1-0
m, 47	vorderer Gaumenbogen rechts	re MRND 3	22-0-0			17-0-0			39-0-0
w, 42	vorderer Gaumenbogen rechts	re MRND	2-0-0	15-0-0	12-0-0	12-0-0	4-0-0		45-0-0
m, 67	vorderer Gaumenbogen rechts Medianlinienüberschreitung	re MRND	6-1-0	8-3-3	5-0-0	6-0-0	4-0-0		29-4-3
		li ALND	6-0-0	8-0-0	1-0-0	5-0-0			20-0-0
w, 41	vorderer Gaumenbogen links	li MRND	0-0-0	10-0-0	6-0-0	2-0-0	23-0-0		41-0-0
m, 62	hinterer Gaumenbogen links	re SOND	8-0-0	5-0-0	8-0-0				21-0-0
		li MRND 3	3-0-0	2-2-0	4-0-0	20-0-0	3-0-0		32-2-0
m, 48	Oropharynx hinterwand rechts Medianlinienüberschreitung	re MRND 3	4-0-0	8-0-0	4-0-0	2-0-0	21-0-0		39-0-0
		li MRND 3	2-0-0	10-0-0	6-0-0	4-0-0	5-0-0		27-0-0
m, 42	Vallecula glossoepiglottica beidseits	re MRND	5-0-0	11-1-0	8-0-0	5-0-0	7-0-0		36-1-0
		li MRND 3	2-0-0	15-0-0	4-0-0	0-0-0	14-0-0		35-0-0

w, 45	Glossotonsillarfalte links	li MRND o.A.	1-0-0	18-0-0	11-0-0	1-0-0	11-0-0		42-0-0
m, 46	ling. Epiglottis rechts	re MRND	0-0-0	9-1-0	6-1-0	0-0-0	15-1-0		30-3-0
		li MRND	5-0-0	8-0-0	9-0-0	9-0-0	2-0-0		33-0-0
m, 63	ling. Epiglottis links	re LND	1-0-0	15-0-0	14-0-0	6-0-0			36-0-0
		li MRND 3	5-0-0	16-1-0	5-0-0	3-0-0	19-0-0		48-1-0
m, 49	ling. Epiglottis links Medianlinienüberschreitung	re LND		20-0-0	9-0-0	8-0-0			37-0-0
		li MRND 2	3-0-0	5-1-0	4-0-0	0-0-0	21-0-0		33-1-0
w, 50	ling. Epiglottis links Medianlinienüberschreitung	re LND		18-1-1	3-0-0	17-0-0			38-1-1
		li ALND	1-1-0	3-1-0	6-1-0	13-0-0			23-3-0
m, 45	Zungengrund rechts	re MRND 3	2-0-0	13-4-0	7-0-0	8-1-0	4-0-0		34-5-0
m, 64	Zungengrund re Medianlinienüberschreitung	re MRND 1		7-2-2	4-0-0	5-0-0	2-0-0		18-2-2
		li SOND	2-0-0	12-0-0	10-0-0				24-0-0
m 50	Zungengrund links Medianlinienüberschreitung	re ALND	8-0-0	9-0-0	10-0-0	11-0-0			38-0-0
		li MRND o.A.	11-0-0	12-0-0	12-0-0	3-0-0	10-0-0		48-0-0
m, 52	Zungengrund links	re ALND	5-0-0	4-0-0	8-0-0	10-0-0			27-0-0
		li MRND	0-0-0	6-0-0	8-0-0	0-0-0	12-0-0		26-0-0

Larynx

Geschl., Alter	Tu Lok	ND	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
m, 66	laryng. Epiglottis re Medianlinienüberschreitung	re ALND	4-0-0	7-0-0	2-0-0	6-0-0			19-0-0
		li ALND	3-0-0	11-0-0	3-0-0	7-0-0			24-0-0
m, 58	laryng. Epiglottis rechts Medianlinienüberschreitung	re LND		25-0-0	14-0-0	10-0-0			49-0-0
		li LND		9-0-0	10-0-0	8-0-0			27-0-0
m, 69	laryng. Epiglottis rechts Medianlinienüberschreitung	re MRND 3	0-0-0	23-1-0	6-0-0	21-0-0	19-0-0		69-1-0
		li LND		22-0-0	7-0-0	12-0-0			41-0-0

w, 47	laryng. Epiglottis links Medianlinienüberschreitung	re ALND	5-0-0	5-0-0	6-0-0	6-0-0			22-0-0
		li MRND 3	2-0-0	5-0-0	6-0-0	3-0-0	2-0-0		18-0-0
m, 55	laryng. Epiglottis rechts	re MRND 3	2-0-0	14-0-0	17-0-0	9-0-0	6-0-0		48-0-0
		li LND		17-0-0	11-0-0	16-0-0			44-0-0
m, 62	laryng. Epiglottis links Medianlinienüberschreitung	re MRND 3	0-0-0	11-0-0	9-0-0	5-0-0	4-0-0		29-0-0
		li MRND 2	3-0-0	5-0-0	10-0-0	10-0-0	2-0-0		30-0-0
m, 74	laryng. Epiglottis links	re SOND	2-0-0	13-0-0	14-0-0				29-0-0
		li SOND	1-0-0	17-0-0	13-0-0				31-0-0
m, 70	laryng Epiglottis rechts Medianlinienüberschreitung	re ALND	7-0-0	26-0-0	11-0-0	13-0-0			57-0-0
		li ALND	2-0-0	12-0-0	14-0-0	5-0-0			33-0-0
w, 79	laryngeale Epiglottis bds. Medianlinienüberschreitung	re MRND	5-3-3	5-3-3	4-2-2	2-0-0	9-0-0		25-8-8
		li LND	5-0-0	13-0-0	3-1-0				21-1-0
m, 59	laryng. Epiglottis links	re ALND	0-0-0	19-0-0	15-0-0	8-0-0			42-0-0
		li ALND	3-0-0	13-1-0	8-0-0	1-0-0			25-1-0
m, 64	Stimm lippe rechts Medianlinienüberschreitung	re LND		17-0-0	10-0-0	2-0-0			29-0-0
m, 59	Stimm lippe rechts	re LND		18-0-0	12-0-0	13-0-0			43-0-0
m, 64	Stimm lippe rechts Medianlinienüberschreitung	re LND		12-0-0	6-1-0	2-0-0			20-1-0
m, 65	Stimm lippe rechts Medianlinienüberschreitung	re LND		6-0-0	9-0-0	1-0-0			16-0-0
m, 53	Stimm lippe links	re HLK			1-0-0				1-0-0
		li LND		13-0-0	20-0-0	20-0-0			53-0-0
m, 50	Stimm lippe links	re LND		11-0-0	10-0-0	7-0-0			28-0-0
		li LND		8-0-0	8-0-0	4-0-0			20-0-0
m, 62	Stimm lippen beidseits	re ALND	4-0-0	3-0-0	7-0-0	0-0-0	4-0-0		18-0-0
		li ALND	1-0-0	10-0-0	8-0-0	5-0-0			24-0-0

w, 61	Stimm lippe rechts Medianlinienüberschreitung	re PLND	<input checked="" type="checkbox"/>	13-0-0	3-0-0	6-0-0	2-0-0	3-0-0	27-0-0
m, 61	retrocricoidal Hypopharynx mittig	re MRND 3	6-1-1	6-1-0	3-0-0	0-0-0	10-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	25-2-1
		LND li.	<input checked="" type="checkbox"/>	31-0-0			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	31-0-0
m, 48	retrocricoidal Medianlinienüberschreitung	re MRND 3	2-0-0	5-3-0	3-1-0	0-0-0	9-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	19-4-0
		li MRND 3	2-0-0	4-0-0	3-0-0	7-0-0	10-2-1	<input checked="" type="checkbox"/>	26-2-1
m, 71	aryepiglottische Falte rechts Medianlinienüberschreitung	re MRND 3	0-0-0	3-0-0	8-0-0	4-1-0	5-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	20-1-0
		li LND	<input checked="" type="checkbox"/>	6-0-0	8-0-0	6-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	20-0-0
m, 43	aryepiglott. Falte rechts Medianlinienüberschreitung	re MRND 3	2-0-0	14-0-0	16-0-0	3-0-0	6-0-0	9-0-0	50-0-0
		li LND	<input checked="" type="checkbox"/>	8-0-0	7-0-0	14-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	29-0-0

Hypopharynx

Geschl., Alter	Tu Lok	ND	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
m, 55	Sinus piriformis rechts	re MRND 1	4-0-0	9-0-0	6-4-4	1-0-0	15-4-0	<input checked="" type="checkbox"/>	35-8-4
		li LND	<input checked="" type="checkbox"/>	3-0-0	14-0-0	9-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	26-0-0
m, 54	Sinus piriformis rechts	re PLND	<input checked="" type="checkbox"/>	5-1-0	12-3-3	3-0-0	5-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	25-4-0
m, 56	Sinus pirif. links Medianlinienüberschreitung	re MRND 3	<input checked="" type="checkbox"/>	14-0-0	10-0-0	9-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	33-0-0
		li LND	10-0-0	11-1-0	10-0-0	11-0-0	8-1-0	<input checked="" type="checkbox"/>	50-2-0
w, 53	Sinus piriformis links Medianlinienüberschreitung	re MRND 3	0-0-0	15-0-0	9-0-0	2-0-0	4-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	30-0-0
		li MRND 2	1-1-0	14-2-1	8-0-0	7-1-0	3-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	33-4-1
m, 58	Sinus pirif. rechts Medianlinienüberschreitung	re MRND	6-0-0	15-0-0	12-0-0	11-1-0	4-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	48-1-0
		li MRND	9-0-0	10-0-0	11-3-2	6-0-0	0-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	36-3-2
m, 58	Sinus piriformis rechts	re MRND 3	0-0-0	6-0-0	13-0-0	15-0-0	11-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	45-0-0
		li LND	<input checked="" type="checkbox"/>	7-0-0	8-0-0	10-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	25-0-0
m, 45	Sinus piriformis rechts	re MRND 3	4-1-1	10-6-4	5-2-1	18-0-0	12-0-0	12-0-0	61-9-6
		li LND	<input checked="" type="checkbox"/>	13-0-0	3-0-0	11-0-0	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	27-0-0

m, 43	Sinus piriformis rechts	re LND	X	8-4-0	2-1-0	11-0-0	X	X	21-5-0
		li LND	X	25-1-0	8-1-0	5-0-0	X	X	38-2-0
m, 35	Sinus piriformis links	re LND	X	19-0-0			X	X	19-0-0
		li MRND 1	X	22-6-0			5-0-0	X	22-6-0
m, 61	Sinus piriformis rechts Medianlinienüberschreitung	re RND	0-0-0	7-2-1	3-1-0	4-0-0	7-0-0	X	21-3-1
		li MRND o.A.	1-0-0	3-1-0	0-0-0	0-0-0	19-0-0	X	23-1-0
m, 51	Sinus piriformis rechts	re MRND o.A.	3-0-0	20-0-0	3-0-0	5-0-0	9-0-0	X	40-0-0
m, 58	Sinus piriformis rechts	re MRND 2	8-0-0	11-2-1	4-0-0	2-0-0	14-1-0	X	39-3-1
		li LND	X	9-0-0	12-0-0	3-0-0	X	X	24-0-0

Nasennebenhöhlen

Geschl., Alter	Tu Lok	ND	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
m, 57	Kieferhöhle	SOHND re	0-0-0	4-0-0	10-0-0	X	X	X	14-0-0

Tabelle B: **Aufteilung aller Patienten nach Regionen zusammengefasst** in der Form Zahl1-Zahl2-Zahl3. Zahl1 ist die Anzahl der in dieser Region untersuchten Lk, Zahl2 die dortigen Metastasen, Zahl 3 die Kapselrupturen.

Mundhöhle/Lippe

Tu Lok	Seite	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
Zungenkörper rechts (3 Fälle)	ipsi	9-0-0	41-0-0	31-0-0	23-0-0	5-0-0		109-0-0
	kontra	1-0-0	9-0-0	8-0-0				18-0-0
Unterlippe mittig (2 Fälle)	rechts	13-0-0	34-0-0					47-0-0
	links	11-0-0	55-0-0					66-0-0
Mundboden links (2 Fälle)	ipsi	1-0-0	28-0-0	15-0-0	8-0-0	13-0-0		65-0-0
	kontra	7-0-0	16-0-0	0-0-0				23-0-0
Zungenrand rechts	re SOND +li SOND	30-0-0						30-0-0

Tonsille/Oropharynx

Tu Lok	Seite	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
Tonsille rechts (4 Fälle)	ipsi	15-3-2	53-5-3	32-3-0	32-0-0	66-0-0		198-11-5
	kontra	8-1-0	29-3-0	24-0-0	4-0-0	4-0-0		69-4-0
Tonsille links (6 Fälle)	ipsi	17-1-0	97-3-0	55-0-0	24-0-0	60-0-0		253-4-0
Uvula (2 Fälle)	kontra	7-0-0	23-0-0	12-0-0				42-0-0
	ipsi	7-2-0	22-1-0	23-0-0	25-0-0	5-0-0		82-3-0
vorderer Gaumenbogen rechts	ipsi	22-0-0			17-0-0			39-0-0
vorderer Gaumenbogen rechts	ipsi	2-0-0	15-0-0	12-0-0	12-0-0	4-0-0		45-0-0
vorderer Gaumenbogen rechts Medianlinienüberschreitung	ipsi	6-1-0	8-3-3	5-0-0	6-0-0	4-0-0		29-4-3
	kontra	6-0-0	8-0-0	1-0-0	5-0-0			20-0-0
vorderer Gaumenbogen links (3 Fälle)	ipsi	0-0-0	43-0-0	23-1-0	10-0-0	36-0-0		112-1-0
hinterer Gaumenbogen links	kontra	8-0-0	5-0-0	8-0-0				21-0-0

	ipsi	3-0-0	2-2-0	4-0-0	20-0-0	3-0-0		32-2-0
ling. Epiglottis (4 Fälle)	kontra	6-0-0	61-1-1	35-0-0	40-0-0	2-0-0		144-1-1
	ipsi	9-1-0	33-4-0	21-2-0	16-0-0	55-1-0		134-8-0
Oropharynx hinterwand rechts Medianlinienüberschreitung	ipsi	4-0-0	8-0-0	4-0-0	2-0-0	21-0-0		39-0-0
	kontra	2-0-0	10-0-0	6-0-0	4-0-0	5-0-0		27-0-0
Vallecula glossoepiglottica beidseits	rechts	5-0-0	11-1-0	8-0-0	5-0-0	7-0-0		36-1-0
	links	2-0-0	15-0-0	4-0-0	0-0-0	14-0-0		35-0-0
Glossotonsillarfalte links	ipsi	1-0-0	18-0-0	11-0-0	1-0-0	11-0-0		42-0-0
Zungengrund rechts	ipsi	2-0-0	13-4-0	7-0-0	8-1-0	4-0-0		34-5-0
Zungengrund re Medianlinien- überschreitung	ipsi		7-2-2	4-0-0	5-0-0	2-0-0		18-2-2
	kontra	2-0-0	12-0-0	10-0-0				24-0-0
Zungengrund links (2 Fälle)	kontra	13-0-0	13-0-0	18-0-0	21-0-0			65-0-0
	ipsi	11-0-0	18-0-0	20-0-0	3-0-0	22-0-0		74-0-0

Larynx

Tu Lok	Seite	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
Stimm lippe (7 Fälle)	kontra		11-0-0	11-0-0	7-0-0			29-0-0
	ipsi		91-0-0	68-1-0	48-0-0	2-0-0	3-0-0	212-1-0
Stimm lippen beidseits	rechts	4-0-0	3-0-0	7-0-0	0-0-0	4-0-0		18-0-0
	links	1-0-0	10-0-0	8-0-0	5-0-0			24-0-0
laryng. Epiglottis (9 Fälle)	ipsi	22-0-0	141-2-0	86-0-0	71-0-0	29-0-0		349-2-0
	kontra	12-0-0	113-0-0	90-0-0	69-0-0	4-0-0		288-0-0
laryngeale Epiglottis bds.	rechts	5-3-3	5-3-3	4-2-2	2-0-0	9-0-0		25-8-8
	links	5-0-0	13-0-0	3-1-0				21-1-0
retrocricoidal mittig	rechts	6-1-1	6-1-0	3-0-0	0-0-0	10-0-0		25-2-1
	links		31-0-0					

retrocricoidal mittig Medianlinienüberschreitung	rechts	2-0-0	5-3-0	3-1-0	0-0-0	9-0-0		19-4-0
	links	2-0-0	4-0-0	3-0-0	7-0-0	10-2-1		26-2-1
aryepiglottische Falte (2 Fälle)	ipsi	2-0-0	14-0-0	16-0-0	7-1-0	11-0-0	9-0-0	59-1-0
	kontra		14-0-0	15-0-0	20-0-0			49-0-0

Hypopharynx/Oesophagus

Tu Lok	Seite	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
Sinus piriformis rechts (9 Fälle)	ipsi	25-1-1	91-15-7	60-11-8	70-1-0	77-5-0	12-0-0	335-33-13
	kontra	10-0-0	70-2-0	56-4-2	44-0-0	19-0-0		175-6-2
Sinus piriformis links	kontra		19-0-0					19-0-0
	ipsi		22-6-0			5-0-0		22-6-0
Sinus piriformis links (2 Fälle)	kontra	0-0-0	29-0-0	19-0-0	11-0-0	4-0-0		63-0-0
	ipsi	11-1-0	25-3-0	18-0-0	18-1-0	11-1-0		83-6-0

Nasennebenhöhlen

Tu Lok	Seite	Reg. I	Reg. II	Reg. III	Reg. IV	Reg. V	Reg. VI	Gesamt
Kieferhöhle rechts	ipsi	0-0-0	4-0-0	10-0-0				14-0-0

8.5 Akademische Lehrer

Marburg

Arnold	Klenk	Rothmund
Aumüller	Klose	Schachtschabel
Barth	Köhler	Schäfer
Basler	Koolman	Scheyder
Baum	Krause	Schüffel
Bertalanffy	Kretschmer	Schulz
Bien	Kroll	Seitz
Daut	Lange	Seyberth
Fruhstofer	Lauer	Siegel
Gemsa	Lennartz	Slenzka
Geus	Lippert	Steiniger
Gotzen	Maisch	Sturm
Grau	Moll	Thomas
Gressner	Moosdorf	Voigt
Griss	Müller	Weihe
Grzeschik	Oertel	Werner
Hasilik	Peter	Westermann
Happle	Pfab	v.Wichert
Joseph	Remschmidt	
Kern	Röhm	

Wien und Bern

Bauer	Grünberger	Schoberberger
Bettelheim	Katschnig	Uhl
Büchler	Knobler	Wolff
Deecke	Marberger	Z'graggen
Egger	Maurer	
Friess	Schilling	

8.6 Curriculum vitae

Vor Drucklegung entnommen.

8.7 Eidesstattliche Erklärung

Vor Drucklegung entnommen.

8.8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J.A. Werner für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung der Arbeit, vor allen Dingen aber seiner außerordentlichen Fähigkeit, konstruktive und klare Vorschläge zu unterbreiten.

Dank gebührt dem ärztlichen, dem nicht-ärztlichen Personal und den übrigen Doktoranden der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten in Marburg für die vielfältigen Arten der Unterstützung.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern Anna-Maria und Klaus Rausch, die mir das Studium ermöglicht haben und mich stets in allem unterstützen. Meiner Schwester Cathrin danke ich dafür, dass sie mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite steht.

Zuletzt danke ich meinen Freundinnen und Freunden, mit denen ich so viele aufregende und schöne Stunden geteilt habe und noch teilen werde.