

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. U. Koch

Prognostische Aussagekraft des Lymphknotenstatus von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes

Prognostischer Vergleich nicht metastasierter, intranodal und
extranodal metastasierter Kopf-Halskarzinome

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Tarkan Aksima

aus Adapazari / Türkei

Hamburg

2006

Angenommen von dem Fachbereich Zahnmedizin
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit der Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter:

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter:

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Hintergrund	6
1.2. Problemstellung	7
1.3. Untersuchungsziel	8
1.4. Klinische und pathologische Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege	9
1.5. Therapie der zervikalen Lymphabflusswege von Kopf-Halskarzinomen	11
1.6. Lymphogene Metastasierung von Kopf-Halskarzinomen	13
1.7. Prognosefaktoren bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege	16
2. Material und Methoden	19
2.1. Patienten	19
2.2. Untersuchungsziel und Einflussgrößen	20
2.3. Differenzierung der Patienten in NO-Status, intranodale und extranodale Metastasierung	21
2.4. Zeitliches Auftreten der Ereignisse in Abhängigkeit von den Einflussgrößen	24
2.5. Beurteilung der Fernmetastasierung	24
2.6. Operative und radiologische Therapie der Patienten	24
2.6.1. Strahlentherapeutische Versorgung der Lymphabflusswege	24
2.6.2. Chirurgische Versorgung der Lymphabflusswege	25
2.7. Statistische Methoden	26

2.7.1. Univariate Analysen	26
2.7.2. P-Wert	26
3. Ergebnisse	27
3.1. Allgemeine Ergebnisse	27
3.1.1. Anatomische Verteilung	27
3.1.2. Tumorklassifikation	27
3.1.3. Lymphknotenklassifikation	28
3.1.4. Mortalität	28
3.1.5. Lokoregionäre Rezidive	29
3.2. Chronologie des Auftretens von Rezidiven, Fernmetastasen und tumorbedingten Todesfälle	29
3.3. Analyse der Fernmetastasierung	32
3.4. Ergebnisse der univariaten Analysen	33
3.4.1. Univariate Analysen der Überlebensraten, Fernmetastasen- und Rezidivfreiheit	33
3.4.2. Fernmetastasierung	35
3.4.3. Lokalrezidive	36
3.4.4. Zervikalrezidive	37
3.4.5. Mortalität	38
4. Diskussion	39
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	54

7.	Danksagung	69
8.	Lebenslauf	70
9.	Erklärung	71

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Die Prognose von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx hängt von lokalen Faktoren wie der Größe des Primärtumors, regionalen Faktoren wie dem Status der abhängigen Halslymphknoten und entscheidend von der Fernmetastasierung ab. Das international einheitliche, aktuelle TNM-System für Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege dokumentiert die Größe des Primärtumors, die Anzahl, die Größe und Lateralität der Halslymphknoten sowie die Fernmetastasenevidenz (Wittekind et al. 2002). Es soll dem Therapeuten sowohl als Grundlage für die Behandlungsplanung und Prognosebewertung dienen als auch einen einfachen Vergleich der Behandlungsergebnisse ermöglichen.

Die Stadienklassifizierung oder auch Stage grouping gliedert die TNM-Kategorien in fünf Klassen, die Stadien 0-IV, mit dem Ziel, eine prognostische Aussage über das jeweilige Tumorstadium zu treffen (Wittekind et al. 2002). Patienten, die nach diesen Einteilungen im gleichen Stadium eingestuft wurden, weisen deutlich unterschiedliche klinische Verläufe auf. Um den jeweiligen individuellen prognostischen Stand des Patienten sicherer einschätzen zu können, ist es nötig, Parameter mit höherer prognostischer Aussagekraft zu bestimmen.

1.2. Problemstellung

Der entscheidende Faktor für den klinischen Verlauf von Patienten mit lokal bzw. lokoregionär begrenzt wachsenden Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege ohne Fernmetastasen stellt der histopathologische Zustand der Halslymphknoten dar (Shah 1990, Snow et al. 1994, Snow 1998, Werner et al. 2002, Werner et al. 2002). Die Evidenz oder das Fehlen von Lymphknotenmetastasen hat einen wichtigeren prognostischen Einfluss als die Charakteristik des Primärtumors wie Größe, T-Klassifizierung und Infiltrationstiefe (Toker 1963, Wiernik et al 1990). Als Faustregel gilt, dass sich bei metastatisch befallenen Lymphknoten die Heilungsrate gegenüber Patienten ohne Lymphknotenmetastasen um circa 50% verschlechtert (Ganzer et al. 1982, Leemans et al. 1994, Spiro et al. 1974).

In zahlreichen Studien konnte der signifikante Einfluss der Evidenz einer Kapselruptur bei Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes erwiesen werden (Hirabayashi et al. 1991, Johnson et al. 1985, Kalnins et al. 1977, Leemans et al. 1993, Snow et al. 1992). Dieses bedeutet, dass eine Lymphknotenmetastase die Lymphknotenkapsel durchwachsen und Kontakt zum perinodalen Fettgewebe hat. 1982 konnten Snow und Mitarbeiter (Snow et al. 1982) in einer grundlegenden Studie den entscheidenden prognostischen Einfluß des Kapseldurchbruchs lymphogen metastasierter Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege darstellen. Andere Autoren demonstrierten doppelt (Werner et al. 1999) bis vierfach (Hirabayashi et al. 1991) höhere 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit intranodalen Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu jenen mit Kapselruptur.

Die Fernmetastasierung weist den grundsätzlich stärksten limitierenden Einfluss auf die Überlebensrate von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege auf. Der Literatur entsprechend liegen die Inzidenzen von Fernmetastasen in der

Nachbeobachtungsphase zwischen 10% und 30% (Byers 1985, Kalnins et al. 1977, Leemans et al. 1993, Merino et al. 1977, Vikram et al. 1984). In Autopsiestudien von Patienten mit Kopf-Halskarzinomen werden Raten von 40% bis 57% Fernmetastasen angegeben (Dennington et al. 1980, O'Brien et al. 1971, Zbaeren et al. 1987). Für Patienten mit Lymphknotenmetastasen errechneten Leemans und Mitarbeiter (Leemans et al. 1993) ein doppelt so hohes Risiko für die Inzidenz von Fernmetastasen (13,6% versus 6,9%). Innerhalb der Patientengruppe mit Lymphknotenmetastasen wiesen die mit Kapselrupturen gegenüber denen mit intranodalen Metastasen eine dreifach höhere Inzidenz von Fernmetastasen nach ($p = 0,017$).

1.3. Untersuchungsziel

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Differenzierung der allgemeingültigen Regel, dass das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen die Prognose von Kopf-Halskarzinomen verschlechtert. Zu diesem Zweck sollen Patienten mit nicht metastasierten, intranodal metastasierten und extranodal metastasierten Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege in ihrem posttherapeutischen Verlauf verglichen werden. Die Aufgabe ist, die Auswirkungen dieser Parameter auf die Überlebensrate, die Inzidenz von Lokal- und Zervikalrezidiven sowie Fernmetastasen zu ermitteln. Diese Ergebnisse sollen dann an einem kleineren Patientenkollektiv mit einer ähnlichen Topographie des Primärtumors wie der Mundhöhle und des Oropharynx verglichen werden. Es ergibt sich weiterhin die Frage, inwieweit der Lymphknotenstatus als Indikator einer Fernmetastasierung anzusehen ist und in welcher Form der Lymphknotenstatus die Fernmetastasierung beeinflusst.

1.4. Klinische und pathologische Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege

Die Klassifikationsprinzipien des TNM-Systems beruhen auf den Hauptkriterien einer Krebserkrankung: dem Primärtumor, den regionären Lymphknotenmetastasen und den Fernmetastasen. Das System erfasst die anatomische Ausbreitung des Tumorleidens, vorausgesetzt die einzelnen Größen werden getrennt nach klinischen und wenn möglich histopathologischen Methoden bestimmt und in einer Tumorformel (TNM) synoptisch eingestuft.

Merkmale des Primärtumors, wie seine anatomische Ausbreitung bzw. Durchmesser, Tiefeninfiltration, Ausdehnung über das Ursprungsgebiet sowie Fixation an benachbarte Strukturen, finden sich, dem jeweiligen Ausprägungsgrad entsprechend, in den Klassen T1 bis T4 wieder. Die regionären Lymphknoten werden entsprechend ihrer Größe bzw. Durchmesser, ihrer Lateralität, also der betroffenen Halsseite (ipsi-, kontra-, bilateral) und ihrer Anzahl (solitär, multipel) beschrieben. Das TNM-System beschreibt die Tumorerkrankung mittels einer deskriptiven Zustandserfassung. Die Stadieneinteilung (stage grouping), die verschiedene TNM-Klassen zusammenfasst, beabsichtigt, prognostische Aussagen und therapeutische Konsequenzen determinieren zu können.

Die Tumorstadien maligner Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, ausschließlich der Speicheldrüsen, der Haut und der Nasennebenhöhlen, sind in **Tabelle 1** definiert (Wittekind et al. 2002):

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Stadium IVA	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
Stadium IVB	jedes T	N3	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

Legende zu Tabelle 1: Tis = Carcinoma in situ, T = Primärtumor, N = Status der zervikalen Lymphabflusswege, M = Fernmetastasen

Im TNM-System werden nur die Lymphknotengröße, Lateralität der zervikalen Metastasen und ansatzweise deren Anzahl dokumentiert (Wittekind et al. 2002):

Nx: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten bis zu 3 cm Größe

N2a: Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm Ausdehnung.

N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm Ausdehnung

N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.

N3: Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Nach pathohistologischer Diagnostik erfolgt die Ergänzung eines vorgestellten „p“, um den höheren Grad der Sicherheit von der präoperativen klinischen Diagnostik differenzieren zu können.

1.5. Therapie der zervikalen Lymphabflusswege von Kopf-Halskarzinomen

Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege werden chirurgisch, strahlentherapeutisch, chemotherapeutisch und durch Kombinationen dieser Verfahren behandelt. Die gängigste Methode stellt weltweit die Operation dar. In der Regel wird eine postoperative Radiatio ergänzt, wenn das Stadium des Primärtumors T2 und / oder ein positiver Lymphknotenbefall vorliegt (Hermanek und Sobin 1987).

Die aktuelle Klassifikation der chirurgischen Therapie der Lymphabflusswege von Tumoren der oberen Luft- und Speisewege basiert auf einer 1981 von Shah und Mitarbeitern (Shah et al. 1981) erarbeiteten Systematisierung der zervikalen Lymphknotengruppierung in fünf unterschiedliche Lymphknotenlevel. Modifikationen dieses Modells wurden 1988 vom American Joint Committee of Cancer und von der International Union against Cancer (Beahrs 1988) und anschließend 1991 von der American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery (Robbins 1991, Robbins et al. 1991) verabschiedet. Ebenfalls 1991 fügte man ein sechstes Level, welches das sogenannte vordere Kompartiment beinhaltet, hinzu (Shah et al. 1981). Das Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society verabschiedete im Jahre 2000 eine überarbeitete Fassung (Robbins und Denys 2000).

Außer dem lymphatischen Gewebe sollen folgende anatomische Strukturen bei der so genannten „Radikalen Neck dissection“ reseziert werden:

1. das Platysma, der Musculus sternocleidomastoideus, der Musculus omohyoideus, der Musculus stylohyoideus und der Venter posterior des Musculus digastricus,
2. die Fascia colli
3. der Nervus accessorius, der Ramus descendus des Nervus hypoglossus und die Hautäste des Plexus cervicalis,
4. die Vena cervicalis superficialis und die Vena jugularis interna et externa
5. das Fettgewebe zwischen dem Musculus trapezius und der tiefen Halsmuskulatur, sowie das Fettgewebe der Fossa supraclavicularis,
6. die Glandula submandibularis und der untere Parotispol (Bier 1994, Engleder und Fries 1992, Lentrodt 1992).

Aufgrund von kosmetischen und funktionellen Beeinträchtigungen gewannen in den letzten Jahrzehnten selektive Neck-dissection-Verfahren mehr an Bedeutung. Diese Modifikationen erhalten im Vergleich zur Referenzgröße der radikalen Neck dissection muskuläre Strukturen wie den M. sternocleidomastoideus, den N. accessorius und die V. jugularis interna.

Die Termini elektive bzw. therapeutische Neck dissection beschreiben die Indikationsgrundlage zur Dissektion der zervikalen Lymphabflusswege. Die therapeutische Neck dissection wird aufgrund eines klinisch positiv diagnostizierten Lymphknotens durchgeführt. Nach Snow (Snow et al. 1994) ist eine elektive Neck dissection dann indiziert, wenn trotz klinisch negativem Lymphknotenbefundes okkulte Metastasen mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 15 % vorliegen. Werner (Werner et al. 2002) ermittelte anhand Literaturangaben und Ergebnissen aus eigenem Patientengut eine Unterteilung der okkulten Metastasierungsraten bezüglich der Primärtumortopographie:

Mundboden	10-31%
Zunge	20-36%
Weicher Gaumen	22-30%
Tonsille	25-32%
Zungengrund	22-38%
Sinus piriformis	30-50%
Supraglottis	16-43%
Glottis	0,5-12%

Eine besondere Gewichtung bekommt jene Erkenntnis mit den Beobachtungen von Woolgar (Woolgar 1995) und Snyderman (Snyderman et al. 1985), die bei 10% bzw. 20%, der klinisch negativ eingestuften Lymphknoten, nach pathohistologischer Auswertung sogar Kapselrupturen nachgewiesen hatten.

1.6. Lymphogene Metastasierung von Kopf-Halskarzinomen

Der Lymphabfluss des Kopf-Halsbereiches erfolgt über die etwa 300 Lymphknoten des Halses (Werner 1995). In der Regel ist der erste, dem Primärtumor nachgeschaltete, Lymphknoten die Lokalisation einer metastatischen Kolonie. Wenn Lymphknotengewebe dann zunehmend durch metastatische Tumorzellen ersetzt ist, kann der Lymphknoten seine Barrierefunktion nicht mehr aufrechterhalten und es kommt zur lymphogenen Aussaat der Erkrankung. In diesem Fall vermag der metastasendurchsetzte Lymphknoten selbst als Fokus für den weiteren Progress der Krebserkrankung zu dienen (Cabanas 1977). Die weitere Ausbreitung kann über Lymphbahnen, lymphovenöse Anastomosen, über den Blutstrom oder

auch über eine direkte Infiltration der V. jugularis interna oder anderer großer Gefäße erfolgen.

Die Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches metastasieren in der Regel nach einem bestimmten Schema. Die submental lokalisierten Lymphknoten sind initial besonders häufig Sitz der Metastasen von Karzinomen des Mundbodens, des vorderen Unterkieferabschnitts, des vorderen Anteils der mobilen Zunge und der Unterlippe. Mundhöhlenkarzinome metastasieren bevorzugt in die Lymphknoten der submandibulären Region, der kranio- und mediojugulären Gruppe sowie des Kieferwinkels. Karzinome des Oropharynx haben ihre bevorzugte Metastasierungsregion in der kraniojugulären, mediojugulären und der Region des hinteren Dreiecks. Hypopharynx- und Larynxkarzinome metastasieren häufig in die kranio-, medio- und kaudojugulären Lymphknoten. Die Metastasierungsrichtung kann aber auch abweichend kontralateral, irregulär oder retrograd ablaufen. Die Heilungsrate wird durch das Vorkommen von retropharyngealen, occipitalen, supraclaviculären oder mediastinalen Lymphknoten verringert (Ganzer 1992).

Die Dichte des Lymphkapillarnetzes, welches dem Tumor nachgeschaltet ist, ist ein Faktor, der die Metastasierungshäufigkeit beeinflusst (Pietrantonio und Fior 1958). Aufgrund der sehr guten lymphatischen Versorgung der Schleimhäute der Kopf-Halsbereiches ist das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung im Vergleich zu anderen Tumorentitäten relativ hoch. Werner und Mitarbeiter (Werner 1997) haben die Lymphknotenmetastasierungsraten verschiedener anatomischer Regionen bei klinischer Erstdiagnose des Tumorleidens erarbeitet:

Mundboden	30%-65%
Zunge	34%-75%
Weicher Gaumen	30%-68%
Tonsille	58%-76%
Zungengrund	50%-85%
Sinus piriformis	52%-87%
Supraglottis	31%-70%
Glottis	0,5%-39%

Offensichtlich dokumentiert diese Auflistung der Metastasenraten auch die lymphatische Versorgung der Primärregion, da die niedrigste Metastasierungsrate das Glottiskarzinom mit der geringsten lymphatischen Anbindung aufweist.

So lassen sich für Plattenepithelkarzinome je nach Lokalisation unterschiedliche Häufigkeiten von regionären Lymphknotenmetastasen darstellen. Ganzer (Ganzer 1992) belegte dieses in einem Literaturvergleich über 7000 Patienten mit Kopf-Halskarzinomen der Stadien I-IV. Die Lymphknotenmetastaseninzidenz liegt bei Mundhöhlenkarzinomen zwischen 30% und 60%. Eine deutlich geringere Inzidenz von 20% weisen in dieser Gruppe die Wange und der Hartgaumen auf.

Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei Oropharynxkarzinomen mit 50%-80% ist recht hoch angesiedelt. Ähnlich hoch nämlich 50%-70% ist das Vorkommen bei den Hypopharynxkarzinomen. Aufgrund unterschiedlicher anatomischer Bedingungen ist die Metastaseninzidenz des Larynxkarzinoms ungleich verteilt. Bei Ganzers Erhebung metastasierten supraglottische Karzinome zu 40% und transglottische zu 60% in die regionären Lymphknoten, hingegen die Glottiskarzinome nur zu 7%-12%.

1.7. Prognosefaktoren bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege

Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege weisen trotz deutlich verbesserter diagnostischer und therapeutischer Verfahren eine insgesamt ungünstige Prognose auf. Zur Verbesserung eines individualisierten therapeutischen Vorgehens wird neben den klinischen Prognosefaktoren wie dem Tumorstadium, dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten in der onkologischen Forschung das Hauptaugenmerk auf das biologische Verhalten des Tumors gelegt.

Die Kanzerogenese von Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege wird inzwischen als ein mehrstufiger Prozess verstanden, der mit einer Vielzahl genetischer Veränderungen einhergeht (Weber und Tannapfel 2002). Trotz der Identifikation verschiedener genetischer Veränderungen kann deren prognostische Bedeutung bis heute nicht eingeordnet werden. Die gesicherten molekularen Veränderungen können bisher nur zum besseren Verständnis der Tumorbilogie herangezogen werden (Jäckel et al. 2001, Simon et al. 2001, Weber und Tannapfel 2002). Sie haben aber nicht in den klinischen Alltag Einzug gehalten, das heißt sie tragen weder zur Prognoseabschätzung noch zur Therapieentscheidung bei. Vor diesem Hintergrund kommt den klinischen und insbesondere den histopathologischen Tumormerkmalen immer noch die entscheidende prognostische Signifikanz zu.

Durch univariate Analysen wurde eine Prognoseverschlechterung mit steigendem T-Stadium nachgewiesen (Byers 1985, Cachin et al. 1979, Carter et al. 1985, Carter et al. 1987). Wiernik und Mitarbeiter (Wiernik und Mitarbeiter 1990) demonstrierten die T-Klassifizierung hinsichtlich der Überlebensrate bei N0-Klassifizierten als wirkungsvolles prognostisches Unterscheidungsmerkmal ($p < 0,0001$) anhand von 520 Patienten mit Larynxkarzinomen.

Waren Patienten aber von Halslymphknotenmetastasen betroffen, war diese prognostische Unterscheidung nicht mehr möglich ($p = 0,18$). Der ausschlaggebende Faktor sei allein das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, welches eine prognostische „Grenzlinie“ innerhalb der TNM-Gliederung zwischen den Diagnosen N0 und N+ bedeute (Conte et al. 1989, Rollo et al. 1981, Snow et al. 1994). Schuller und Mitarbeiter (Schuller et al. 1980) untersuchten zwölf klinisch-pathologische Merkmale des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen und isolierten oben genanntes Ergebnis als Kernaussage.

Die Präsenz einer Halslymphknotenmetastase reduziert die Überlebensrate von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes um 50% (Grandi et al. 1985, Lee und Krause 1975, Leemans et al. 1994). Diese Faustregel wurde 1974 von Spiro und Mitarbeitern (Spiro et al. 1974) in einer Studie mit 1069 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle bzw. des Oropharynx genannt. Ganzer und Mitarbeiter (Ganzer et al. 1982) errechneten für Hypopharynxkarzinome eine vergleichbare Rate.

Kalnins und Mitarbeiter (Kalnins et al. 1977) ermittelten in einer Studie über 460 Patienten mit Kopf-Halskarzinomen eine Verschlechterung der Prognose in Abhängigkeit von der Anzahl der zervikalen Lymphknotenmetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen bei einem positiven Lymphknoten 49 %, bei zwei 30 % und bei drei und mehr 13 %. Die besonders ungünstige Prognose für die Gruppe mit drei und mehr positiven zervikalen Lymphknoten wird auch durch eine stark erhöhte Inzidenz an Zervikalrezidiven und Fernmetastasen deutlich (Vikram et al. 1984) und ist durch andere Autoren vielfach bestätigt (Grandi et al. 1985, Pinsolle et al. 1997).

Seit den 1980er Jahren wurde der prognostische Einfluss des Kapseldurchbruchs lymphogen metastasierter Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege zunehmend untersucht und als der entscheidende Faktor in verschiedenen Publikationen nachgewiesen (Johnson et al. 1981, Snow et al. 1982, Snyderman et al. 1985). Doppelt bis vierfach höhere 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit intranodalen Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu jenen mit Kapselruptur wurden so ermittelt. Ebenso stellen sich die Verhältnisse für die doppelt so hohe Rate an Lokal- und Zervikalrezidiven für Patienten mit rupturierten Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu Patienten mit intranodalen Lymphknotenmetastasen dar (Carter 1993).

Myers und Mitarbeiter (Myers et al. 2001) demonstrierten anhand von 266 Patienten mit Zungenkarzinomen eine deutlich geringere 5-Jahres-Überlebensrate (48%) für rupturierte Lymphknotenkapseln gegenüber den Patienten mit intranodalen Lymphknotenmetastasen (65%). Ohne Lymphknotenbefall wiesen die Patienten eine Überlebensrate von 88 % auf. Snyderman und Mitarbeiter (Snyderman et al. 1985) zeigten an 96 Patienten mit supraglottischen Larynxkarzinomen eine ähnliche 3-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne und solche mit intranodalen Lymphknotenmetastasen (71 % / 79 %). Während Patienten mit kapselrupturierten Halsfiliae lediglich eine Rate von 45 % hatten. In einer multivariaten Analyse von 281 Patienten mit supraglottischen Karzinomen konnten Nicolai und Mitarbeiter (Nicolai et al. 1997) die extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastase als wichtigstes prognostisches Kriterium ermitteln. Die T- und N-Kategorien wiesen keine unabhängige prognostische Signifikanz auf, so dass die Autoren schlussfolgerten, dass die aktuelle TNM-Klassifikation die Prognose des Patienten nicht ausreichend vorherzusagen vermag.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die klinischen Verläufe von Tumorpatienten verfolgt, die im Zeitraum von 1979 bis 1997 in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf operiert wurden. Nur Patienten, die sich regelmäßig zur Nachsorge in die Tumorsprechstunde einfanden und über die entsprechend mindestens ein fünfjähriger postoperativer Verlauf vorlag, gingen in die Studie ein. Es wurden insgesamt 194 Patienten, davon 29 Frauen und 165 Männer in die Studie einbezogen. Voraussetzung zum Eingang in die Untersuchung war das Vorliegen folgender Bedingungen:

1. ein histopathologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx,
2. die Mindestgröße des Primärtumors sollte T2 betragen, wenn kein Nachweis von Lymphknotenmetastasen (pN0) in der histologischen Diagnostik erfolgt war,
3. die onkologischen Richtlinien entsprechende radikale Chirurgie (R0) des Primärtumors und der Lymphabflusswege (Neck dissection),
4. die histologische Untersuchung des Operationspräparates (Primärtumor und Neck dissection-Präparat),
5. keine Fernmetastasen zur Zeit der Operation entsprechend des präoperativen Stagings und
6. postoperative Nachsorge- und Verlaufsdaten von fünf Jahren bzw. ein Versterben in dieser Zeitspanne.

2.2. Untersuchungsziel und Einflussgrößen

Das Ziel der Untersuchung bestand in der Ermittlung der tumorbedingten 5-Jahres-Überlebensrate und des Auftreten von Fernmetastasen, Lokal- und Zervikalrezidiven. Das bedeutet die Todesfälle, die gesichert durch ein Rezidiv des therapierten Malignoms oder Fernmetastasen hervorgerufen wurden. Weitere Zielgrößen waren das Auftreten von Fernmetastasen, das Auftreten von Lokalrezidiven und das Auftreten von Zervikalrezidiven. Die Sicherung dieser Befunde musste histopathologisch durch eine Gewebebiopsie, im Rahmen einer Operation oder nach dem Versterben durch eine Obduktion erfolgt sein. Es sollte dann untersucht werden, welchen Einfluss der histologische Status der Lymphabflusswege auf das tumorbedingte Überleben und das Auftreten von Lokal-, Zervikalrezidiven und Fernmetastasen hat. Eine statistische Analyse der Aufteilung in die Patientengruppen ohne Lymphknotenmetastasen (N0), intranodale (N+R-) und extranodale (N+R+) Lymphknotenmetastasierung sollte dementsprechend für jede Zielgröße durchgeführt werden. Mittels der Product-limit-Methode nach Kaplan und Meier wurde dann die postulierte prognostisch differente Beeinflussung der drei genannten Einflussgrößen beurteilt (Kaplan und Meier 1958).

Ziel war die Evaluierung des prognostischen Einflusses einer Kapselruptur von Lymphknotenmetastasen im Vergleich zum N0-Status und einer intranodalen Metastasierung. Der Patientengruppe mit lymphogenen Metastasen, deren klinische Daten für einen Untersuchungszeitraum von 3 Jahren zum Teil bereits veröffentlicht wurden (Kehrl et al. 1998, Wenzel et al. 1998), sollte eine Patientengruppe des gleichen Behandlungszeitraums ohne Lymphknotenmetastasen gegenübergestellt werden.

2.3. Differenzierung der Patienten in NO-Status, intranodale und extranodale Metastasierung

Die Diagnose N0 bedeutet, dass entsprechend der histopathologischen Begutachtung des Neck-dissection-Präparates keine Lymphknotenmetastasierung vorlag. Dieses wurde den Arztbriefen und pathologischen Befunden in den Patientenakten entnommen. Eingang in die Studie fanden N0-klassifizierte Patienten nur ab einer Größe des Primärtumors von mindestens T2.

Die Differenzierung in intranodale (N+R-) und extranodale (N+R+) Lymphknotenmetastasierung erfolgte anhand der histologischen Schnitte der insgesamt 355 Lymphknotenmetastasen der 111 Patienten mit positiven Lymphknotenbefall. Zu diesem Zweck wurde bereits vor dieser Untersuchung ein 7-stufiges histologisches Schema erstellt, welches die metastatischen Befallsformen zusammenfasst und die Kapselruptur morphologisch definiert (Wenzel et al. 1998):

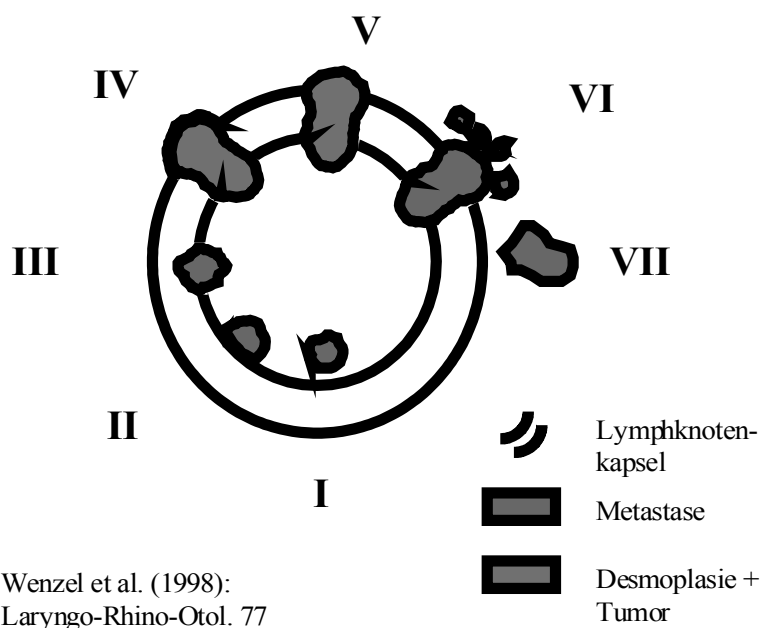


Abbildung 1: schematische Lymphknotenmetastasierung

- Typ I: eine isolierte Metastase ohne jeglichen Kontakt zur Lymphknotenkapsel,
- Typ II: die Metastase hat Kontakt zur Kapsel ohne diese zu infiltrieren,
- Typ III: die Metastase hat die Lymphknotenkapsel infiltriert, ohne sie zu durchbrechen,
- Typ IV: der desmoplastische (reaktiv-fibrotische) Umbau des Lymphknotens mit intakter Kapsel,
- Typ V: der desmoplastische Umbau des Lymphknotens mit durchbrochener Kapselkontinuität,
- Typ VI: die Ruptur der Kapsel mit anschließender extrakapsulärer Ausbreitung der Metastasenzellen und Infiltration des perinodulären Fettgewebes und
- Typ VII: zusätzliche Infiltration der Tumorzellen in die Halsweichteile mit perivaskulärer oder perineuraler Tumorausbreitung oder einer Lymphangiosis carcinomatosa.

Die Grenze zwischen intranodalem Wachstum und Durchbruch der Lymphknotenkapsel wurde zwischen Typ IV und Typ V determiniert. Der Patient wurde entsprechend seiner histologischen Lymphknotenbefallform in die intra- oder extranodale Gruppe eingestuft. Ab Typ V ist die Kapselkontinuität zerstört und die Metastase erhält Kontakt zum perinodulären Fettgewebe.

Damit sind die Kriterien der Ruptur erfüllt und die Grenze zwischen intra- und extranodalem Wachstum muss zwischen den Typen IV und V gesetzt werden. Die Erstellung eines solchen Schemas war aufgrund des fehlenden pathomorphologischen Konsens, welcher an den stark variierenden Inzidenzangaben der Kapselruptur in der Literatur abzulesen ist (Kalnins et al. 1977, Tanner et al. 1980) notwendig.

Die Patienten wurden entsprechend ihrer höchsten histologischen Diagnose in die Gruppe intranodal (Typen I bis IV) und extranodale Metastasierung (Typen V bis VII) eingeordnet. Für die drei Patientengruppen (N0, N+R- und N+R+) wurden dann die postoperativen Verläufe retrospektiv analysiert und die Zielgrößen mittels univariater Analysen nach der Product-limit-Methode nach Kaplan und Meier (Kaplan und Meier 1958) ausgewertet. Der Mindestzeitraum der Nachbeobachtung betrug 5 Jahre bzw. das Auftreten eines Rezidivs, einer Fernmetastase oder das tumorbedingte Versterben innerhalb dieses Zeitraumes.

Von den 111 Patienten mit Lymphknotenmetastasen waren bereits die oben genannten histologischen Auswertungen der Differenzierung in intra- und extranodalen Lymphknotenbefall durchgeführt worden (Wenzel et al. 1998). Eine statistische Auswertung der Rate an lokoregionären Rezidiven und der Mortalitätsrate im 3-jährigen postoperativen Verlauf lag ebenfalls vor (Kehrl et al. 1998). Diese Ergebnisse sollten nun einer Patientengruppe des gleichen Behandlungszeitraumes ohne Lymphknotenmetastasierung in den Neck-dissection-Präparaten (pN0) gegenübergestellt werden. Es sollte dann der 5-jährige postoperative Verlauf dieser 3 Patientengruppen statistisch bezüglich der Rate an Fernmetastasen, Rezidiven und der tumorbedingten Sterblichkeit verglichen und ausgewertet werden.

2.4. Zeitliches Auftreten der Ereignisse in Abhängigkeit von den Einflussgrößen

Es sollte aufgeschlüsselt werden, wie viele Ereignisse, das heißt Fernmetastasen, Lokal- und Zervikalrezidive sowie tumorbedingte Todesfälle, in dem ersten bzw. zweiten postoperativen Jahr auftreten. Dieses sollte als relativer Wert von der Gesamtanzahl der Ereignisse innerhalb der Patientengruppen (N0, N+R- und N+R+) angegeben werden.

2.5. Beurteilung der Fernmetastasierung

Die Patientengruppe, die im Nachbeobachtungszeitraum Fernmetastasen entwickelte, sollte analysiert werden, ob bzw. welcher Zusammenhang mit lokalen oder regionären Rezidiven und dem Lymphknotenstatus darzustellen ist. Außerdem sollte die Überlebenszeit der Patienten nach Diagnosestellung einer Fernmetastasierung beurteilt werden.

2.6. Operative und radiologische Therapie der Patienten

2.6.1. Strahlentherapeutische Versorgung der Lymphabflußwege

146 Patienten (75%) wurden mit einer individuellen Gesamtdosis von 60-74 Gy fünf bis acht Wochen lang einer Radiotherapie unterzogen. In der Regel wurde die Bestrahlung drei bis fünfzehn Wochen nach der Operation durchgeführt. Präoperativ applizierte man drei Patienten 60 Gy, einem Patienten lediglich eine Teildosis, welche anschließend postoperativ auf 60 Gy angeglichen wurde. Die Gesamtzahl von 48 nicht bestrahlten Patienten gilt es genauer zu differenzieren, wobei nur bei acht dieser Patienten ein positiver

Lymphknotenbefund vorlag. Zwei von ihnen lehnten die Radiotherapie ab, überstanden die 60monatige Untersuchungszeit aber ohne Nachweis von Fernmetastasen und Rezidiven. Die übrigen sechs befanden sich nach der Operation in einem so herabgesetzten Allgemeinzustand, dass sie nicht der Strahlentherapie unterzogen wurden. Sie verstarben alle in den folgenden sechs Monaten post operationem, davon vier tumorbedingt. In der Gruppe der lymphknotenmetastasenfreien Patienten wurden in sieben Fällen ein Lokal-, in einem ein Zervikalrezidiv und in einem Fall eine Fernmetastase diagnostiziert. Wegen der unter statistischen Gesichtspunkten jeweils geringen Gruppengröße wurde auf eine detailliertere Betrachtung verzichtet.

2.6.2. Chirurgische Versorgung der Lymphabflusswege

Von den insgesamt 303 Neck dissections waren 111 radikal bzw. modifiziert radikal und 192 selektiv. Wenn es ob onkologischer Konsequenz bei radikalen Neck dissections zu verantworten war, wurde der Musculus sternocleidomastoideus, die Vena jugularis interna und N. accessorius erhalten, um die Morbidität möglichst gering zu halten. Bei den selektiven Neck dissections wurden grundsätzlich der Musculus sternocleidomastoideus, die Vena jugularis interna und der N. accessorius geschont.

Bei allen 194 Patienten wurden Neck dissections vorgenommen. 71 Patienten erhielten eine einseitige radikale Neck dissection, 14 eine ipsilaterale selektive Neck dissection, 40 eine radikale Neck dissection mit gleichzeitiger kontralateraler selektiver Neck dissection, 68 eine beidseitige selektive Neck dissection. In der Regel erfolgten die Neck dissections gleichzeitig mit der Operation des Primärtumors und in neun Fällen als zeitnahe, zweizeitiger Eingriff nach bekannt werden von regionären Lymphknotenmetastasen.

2.7. Statistische Methoden

2.7.1. Univariate Analysen

Bei univariaten Analysen berechnet man den direkten Einfluss einer Variablen auf eine bestimmte Zielgröße, wie z.B. des Lymphknotenstatus (keine Metastase, intranodale Metastasierung, extranodale Metastasierung) auf die Fernmetastasenrate.

Mittels eines univariaten Analyseverfahrens, in diesem Falle der Product-limit-Methode nach Kaplan und Meier (Kaplan und Meier 1958), wurden die verschiedenen Einflussgrößen bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit sowohl auf die Fernmetastasenrate, Zervikal- und Lokalrezidive als auch auf die tumorbedingte Überlebensrate untersucht. Die tumorbedingte Überlebensrate beinhaltet nur, die durch den Tumor verursachten Sterbefälle und schließt andere Todesursachen aus.

2.7.2. P-Wert

Das jeweils errechnete Signifikanzniveau, also der p-Wert, formuliert die Wahrscheinlichkeit des nicht als zufällig betrachteten Intervalls und gibt dementsprechend den Wert (p-Wert) an, bei dem zwei gleichartige statistische Maßzahlen einen wesentlichen, sprich signifikanten Unterschied vorweisen. In medizinischen Studien werden üblicherweise p-Werte über 0,05 als statistisch nicht signifikant angesehen. Auch in dieser Studie wurden p-Werte unter 0,05 dementsprechend als statistisch signifikant gewertet. Die statistischen Auswertungen, Berechnungen und Erstellungen der Graphiken wurden mit SPSS (Statistical Package for Social Science) für Windows im Institut für Biomathematik der Universität Hamburg erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Ergebnisse

3.1.1. Anatomische Verteilung

Die anatomischen Regionen der Primärtumoren verteilten sich folgendermaßen:

41 Mundhöhlenkarzinome

74 Oropharynxkarzinome

31 Hypopharynxkarzinome

48 Larynxkarzinome

3.1.2. Tumorklassifikation

Die Patienten verteilten sich entsprechend der TNM-Klassifikation folgendermaßen:

Tabelle 2: TNM-Verteilung

T/N	N 0	N 1	N 2a	N 2b	N 2c	N 3	n
T 2	49	13	3	23	4	1	93
T 3	20	2	-	16	-	-	38
T 4	13	6	1	34	6	1	61
T x	1	-	-	1	-	-	2
n	83	21	4	74	10	2	-

Legende zu Tabelle 2:

T = Stadium des Primärtumors

N = Stadium der zervikalen Lymphabflusswege

Zwei Patienten waren entsprechend der Krankenunterlagen retrospektiv nicht sicher in der T-Klassifikation einzuordnen. Laut der Operationsberichte lag jeweils ein T4-Stadium vor, laut der pathologischen Berichte jeweils ein T3-Stadium. Diese beiden Patienten wurden dann als Tx bezeichnet.

3.1.3. Lymphknotenklassifikation

83 Patienten wiesen keine Lymphknotenmetastasen in den Neck-dissection-Präparaten auf und wurden dementsprechend als N0 klassifiziert. Von den übrigen 111 Patienten mit insgesamt 355 Lymphknotenmetastasen war bei 50 ein intranodales (N+R-) und bei 61 ein extranodales (N+R+) Metastasenwachstum in den Lymphknoten dargestellt worden (Wenzel et al. 1998).

3.1.4. Mortalität

Nur Patienten, die direkt ursächlich zur Tumorerkrankung verstarben, wurden in der Sterbestatistik berücksichtigt, Todesfälle infolge anderer Erkrankungen (z.B. kardio-pulmonaler Ursache) hingegen wurden vernachlässigt. Von den insgesamt 194 operierten Patienten verstarben 81 wegen des Tumorleidens, d.h. die tumorbedingte Mortalität betrug 42%. Aufgrund von Fernmetastasen starben 61% (n = 49) der tumorbedingt verstorbenen Patienten.

51 (26%) Patienten erkrankten in der 60-monatigen Kontrollzeit an Fernmetastasen. Lediglich 11 von 51 lebten länger als sechs Monate nach Diagnosestellung, zwei Patienten überlebten den 5-jährigen Beobachtungszeitraum, wobei einer mindestens 40 Monate seit Nachweis der Fernmetastasen.

3.1.5. Lokoregionäre Rezidive

Bei 66 Patienten wurden Lokalrezidive diagnostiziert, 34 (51,5%) lebten danach länger als 6 Monate und 21 (31,8%) länger als 12 Monate. Die längste Überlebensspanne betrug mindestens 57 Monate nach Sicherung des Lokalrezidivs und durchschnittlich 8,2 Monate. Zehn Lokalrezidive traten vor und nur zwei nach Fernmetastasen auf. In zehn Fällen wurden Lokalrezidive und Fernmetastasen gleichzeitig nachgewiesen.

Zervikalrezidive manifestierten sich innerhalb der 5-jährigen Nachsorgezeit bei 36 Patienten (18,5%). 11 von ihnen lebten länger als sechs Monate, 6 länger als ein Jahr und 3 länger als 2 Jahre. Durchschnittlich wurden Zervikalrezidive nach 13 Monaten nachgewiesen und die betroffenen Patienten verstarben durchschnittlich acht Monate nach Evidenz der Zervikalrezidive. Die zeitliche Abfolge der Zervikal- und Lokalrezidive ergab: in sieben Fällen lagen Zervikalrezidive vor, in acht Fällen nach und 17mal zur selben Zeit des Nachweises der Lokalrezidive vor.

3.2. Chronologie des Auftretens von Rezidiven, Fernmetastasen und tumorbedingter Todesfälle

Während des fünfjährigen Kontrollzeitraumes verstarben 81 (42%) von 194 Patienten aufgrund ihres Tumorleidens. Insgesamt wurde bei 34% (66 von 194) aller Patienten in der Evaluationsphase ein Lokalrezidiv und bei 19% (36 von 194) ein Zervikalrezidiv nachgewiesen. Bei 26% (51 von 194) bildeten sich Fernmetastasen, von denen 59% (30 von

51) der Fälle innerhalb des ersten Jahres und insgesamt 90% (46 von 51) 2 Jahre post operationem diagnostiziert wurden. Weitere Daten über die zeitlichen Ereignisse sind in Tabelle 3 aufgelistet. In der ersten Spalte eines Parameters sind die Gesamtinzidenzen einer Klassifikationsgruppe innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtungsphase (5 J) aufgeführt. Die zweite und dritte Spalte geben den jeweiligen prozentualen Anteil der nach einem (1 J) bzw. zwei Jahren (2 J) betroffenen Patienten an den Gesamtfällen an. Die Aufteilung der Patienten erfolgte entsprechend ihres Lymphknotenstatus (N0, N+R-, N+R+).

Tabelle 3: Zeitliches Auftreten der tumorbedingten Todesfälle, Fernmetastasen und Rezidive

post OP	Fernmetastasen			Lokalrezidive			Zervikalrezidive			Mortalität		
	5 J	1 J	2 J	5 J	1 J	2 J	5 J	1 J	2 J	5 J	1 J	2 J
N0	14/83	36%	64%	25/83	52%	72%	8/83	50%	88%	21/83	24%	71%
N+R-	9/50	55%	100%	12/50	67%	83%	5/50	40%	80%	17/50	35%	71%
N+R+	28/61	71%	100%	29/61	76%	93%	23/61	78%	100%	43/61	49%	88%

Legende zu Tabelle 3:

- N0 = Patienten ohne Lymphknotenmetastasen
- N+R- = Patienten mit intranodalen Lymphknotenmetastasen
- N+R+ = Patienten mit mindestens einer extranodalen Lymphknotenmetastase
- 5 J / 1 J / 2 J = Anzahl der postoperativen Jahre

In der Gruppe der Patienten mit rupturierten Lymphknotenkapseln fallen im Vergleich zu den beiden übrigen Gruppen zunächst die relativ höheren Ereignisraten an Rezidiven, Fernmetastasen und tumorverursachten Todesfällen auf. Innerhalb der ersten zwei Jahre nach dem Operationstag traten 93 % der Lokalrezidive und sowohl alle Fernmetastasen als auch alle Zervikalrezidive auf. Bereits in den ersten zwölf Monaten war der relative Anteil der in

der Gruppe der verstorbenen Patienten mit Kapselrupturen doppelt so hoch (49%) wie in der lymphknotenmetastasenfreien Gruppe (24%).

In der ersten postoperativen Jahresspalte lag die Gruppe der Patienten mit Lymphknotenmetastasen ohne Kapselrupturen bezüglich des Nachweises von Fernmetastasen, Lokalrezidiven und der Mortalität annähernd zwischen den Werten der N0-Klassifizierten und den Patienten mit Kapselrupturen. Zervikale Rezidive entwickelten innerhalb des ersten und des zweiten postoperativen Jahres sogar mehr Patienten ohne Lymphknotenmetastasen als die mit intranodalem Befall. In der Gruppe der Patienten mit Kapselrupturen wurden relativ mehr negative Ereignisse in allen Fällen früher als in den beiden anderen Patientenkollektiven nachgewiesen. Diese Gruppe setzt sich somit prognostisch deutlich von den beiden anderen ab.

3.3. Analyse der Fernmetastasierung

In dem fünfjährigen Kontrollzeitraum erlitten insgesamt 51 (26%) der 194 operierten Patienten Fernmetastasen. Von diesen 51 waren 17% (14 von 83) der Gruppe ohne Lymphknotenbefall, 18% (9 von 50) der Gruppe mit unversehrter Kapsel der Lymphknotenmetastase und 46% (28 von 61) den Patienten mit rupturierter Kapsel zuzuordnen. Das bedeutet, dass diese letztgenannte Gruppe 55% (28 von 51) der absoluten Anzahl der Fernmetastasen entwickelte.

Bei 18 Patienten wurden Fernmetastasen erst verzögert in einem fortgeschrittenen kachektischen bzw. präfinalen Zustand oder während der Obduktion diagnostiziert. Zwei Patienten mit Fernmetastasen überlebten den 5 Jahres-Überwachungszeitraum nach Diagnose ohne Evidenz weiteren Tumorwachstums. Beide wiesen jeweils eine einzelne pulmonale Tochtergeschwulst auf, die in einem Fall operativ und im anderen, weil der Patient nicht in die Operation einwilligte, kombiniert radio-chemotherapeutisch therapiert worden war. Die Überlebensspanne der übrigen Patienten lag zwischen 1 und 21 Monaten, wobei der Todeszeitpunkt im Schnitt 5,6 Monate nach Diagnosezeitpunkt der Filia lag.

Eine Fernmetastase war in 24 Fällen (47%) ohne ein Lokal- oder Zervikalrezidiv nachweisbar. Bei 16 Patienten (31%) traten Fernmetastasen vor oder synchron mit Lokal- und/oder Zervikalrezidiven auf. In den übrigen 11 Fällen (22%) wurde die Diagnose einer Fernmetastase bis zu 45 Monaten nach Ermittlung eines Lokal- und/oder Zervikalrezidivs gestellt.

3.4. Ergebnisse der univariaten Analysen

3.4.1. Univariate Analysen der Überlebensraten, Fernmetastasen- und Rezidivfreiheit

Es wurden durch univariate Analysen p-Werte ermittelt, welche eine unterschiedliche Beeinflussung der Einflussgrößen (Patientengruppen) auf die Zielgrößen (der Rate an Fernmetastasen, Zervikal- und Lokalrezidiven und der tumorbedingten Überlebensraten) bewirkt hatten. Die Aufteilung der Patienten in die Gruppen ohne Lymphknotenmetastasen (N0), mit intranodalen Lymphknotenmetastasen (N+R-) und extranodalen Lymphknotenmetastasen (N+R+) ergab für jede der genannten Zielgrößen eine statistisch signifikant unterschiedliche Beeinflussung.

Für den Einfluss der Lymphknotendiagnose auf die Fernmetastasenfreiheit lautete der p-Wert $p = 0,0000$. Hinsichtlich der statistischen Signifikanz bezogen auf die Lokalrezidivfreiheit betrug $p = 0,0002$ und die Zervikalrezidivfreiheit $p = 0,0002$. Das Signifikanzniveau der Aufteilung der Patienten entsprechend der Lymphknotenbefunde war $p = 0,0000$ bei der tumorbedingten 5-Jahres-Überlebensrate. Somit konnte für jeden der Parameter ein statistisch signifikanter Einfluss auf die verschiedenen Zielgrößen nachgewiesen werden.

Tabelle 4 zeigt einen Überblick der statistischen Ergebnisse nach 5 Jahren fernmetastasen-, lokal- und zervikalrezidivfreien Verlauf sowie der tumorbedingten Überlebensraten der Patienten. Zusätzlich werden die mittels der Kaplan-und-Meier-Methode resultierenden p-Werte dieser zu untersuchenden Größen aufgelistet.

Tabelle 4: Univariate Analysen der Tumorfreiheit und der Überlebensraten 5 Jahre postoperativ (nach Kaplan-Meier 1958) und das jeweils entsprechende statistische Signifikanzniveau (p-Wert)

	n	Fernmetastasen	Lokalrezidive	Zervikalrezidive	Überlebensrate
N0	83	81%	67%	89%	74%
N+R-	50	79%	72%	87%	62%
N+R+	61	48%	37%	52%	25%
p-Wert		0,0000	0,0002	0,0002	0,0000

Legende zu Tabelle 4:

- Fernmetastasen = Rate der Freiheit von Fernmetastasen nach 5 Jahren
- Lokalrezidive = Rate der Freiheit von Lokalrezidiven nach 5 Jahren
- Zervikalrezidive = Rate der Freiheit von Zervikalrezidiven nach 5 Jahren
- Überlebensrate = tumorbedingte 5-Jahres-Überlebensrate
- N0 = Patienten ohne Lymphknotenmetastasen
- N+R- = Patienten mit intranodalen Lymphknotenmetastasen
- N+R+ = Patienten mit mindestens einer extranodalen Lymphknotenmetastase

3.4.2. Fernmetastasierung

Die statistisch ermittelten Raten der Freiheit von Fernmetastasen waren nach 5 Jahren in der N0-Gruppe 81 %, in der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen ohne Kapselruptur 79 % und in der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen und Kapselruptur nur 48 %. Die letztgenannte Gruppe setzte sich damit prognostisch deutlich von den anderen beiden Gruppen ab, die einen ähnlichen posttherapeutischen Verlauf aufwiesen. Die dazugehörige Graphik (Abb.2) stellt den Verlauf der Kurven dar.

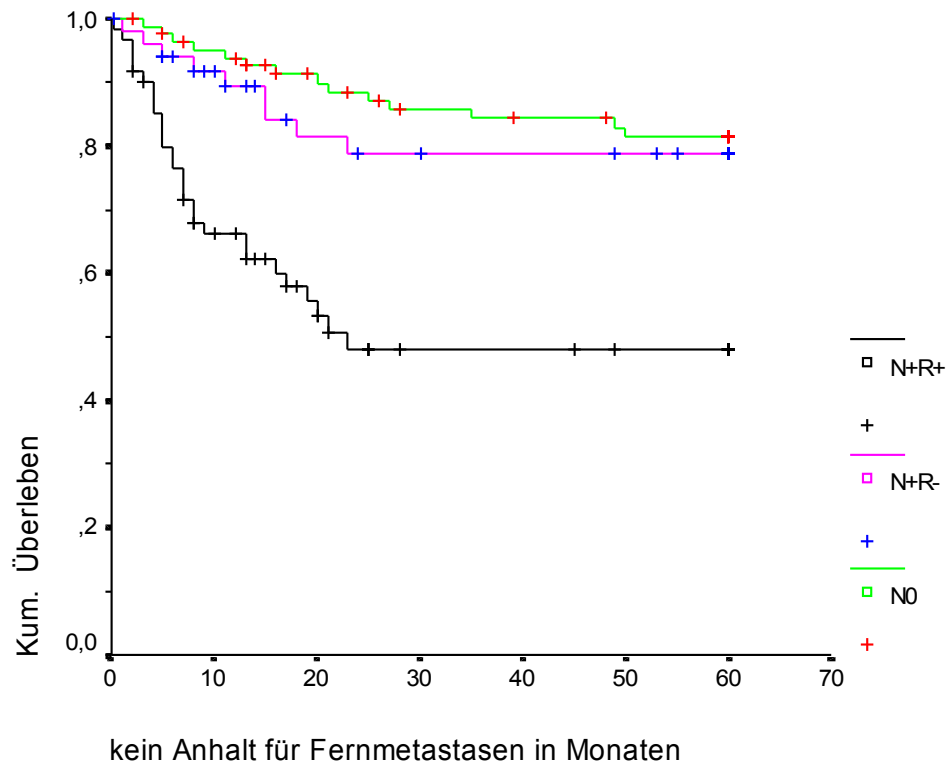


Abb. 2: Freiheit von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

(N0 / N+R- / N+R+) nach Kaplan-Meier (1958) 5 Jahre postoperativ

3.4.3. Lokalrezidive

Lokalrezidive traten in der Patientengruppe mit Lymphknotenmetastasen ohne Kapselruptur (72%) häufiger als in der N0-Gruppe (67%) auf. Bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,0002$ setzte sich die Patientengruppe mit Kapselrupturen (37%) prognostisch deutlich ab. Graphisch demonstriert dieses die Abbildung 3.

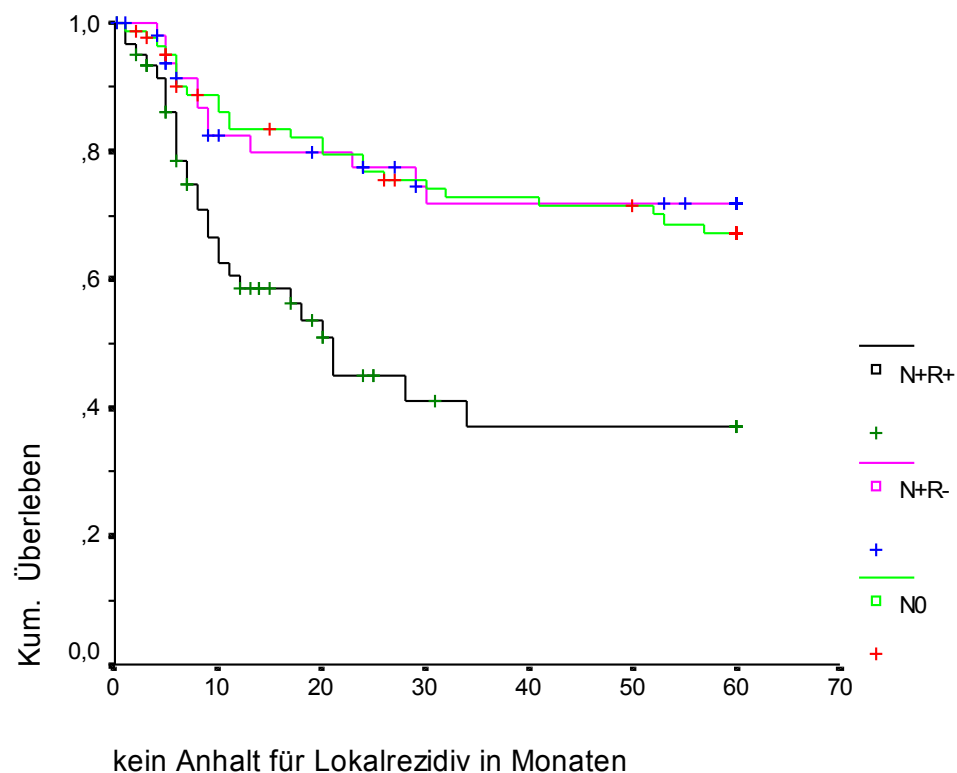


Abb. 3: Freiheit von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

(N0 / N+R- / N+R+) nach Kaplan-Meier (1958) 5 Jahre postoperativ

3.4.4. Zervikalrezidive

Die Kurven der Freiheit von Zervikalrezidiven verliefen in der N0-Gruppe (89%) und in der Gruppe mit intranodalen Lymphknotenmetastasen (87%) annähernd parallel. Die Patientengruppe mit Kapselrupturen wies mit 52% wiederum eine deutlich schlechtere Prognose auf. Abbildung 4 illustriert den Kurvenverlauf.

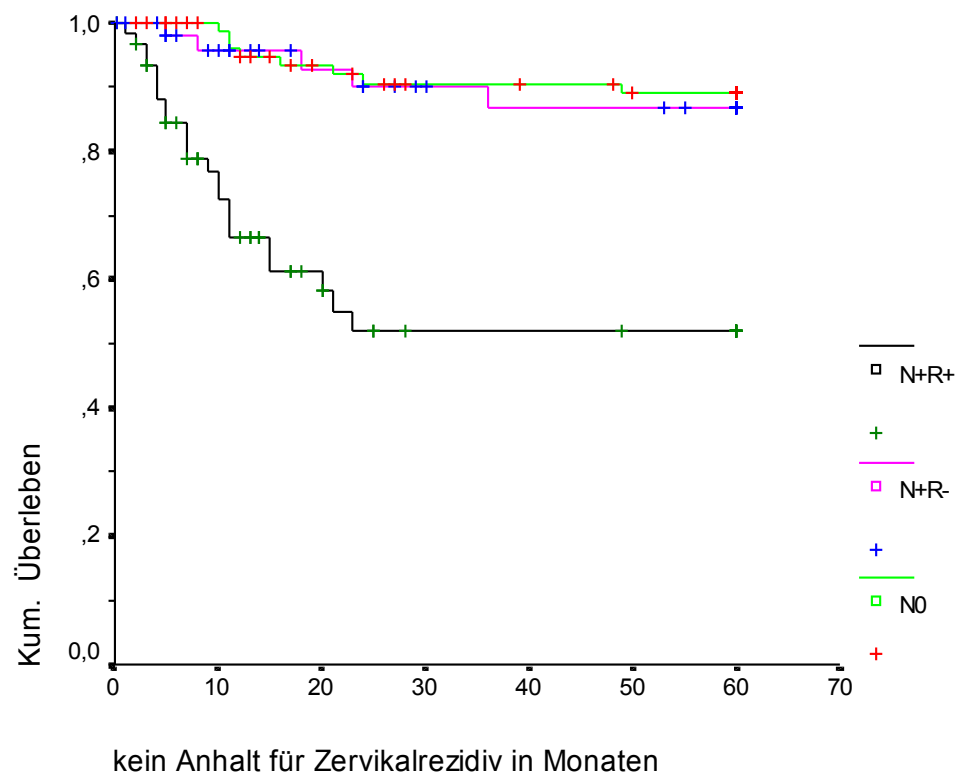


Abb. 4: Freiheit von Zervikalrezidiven in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

(N0 / N+R- / N+R+) nach Kaplan-Meier (1958) 5 Jahre postoperativ

3.4.5. Mortalität

Ebenfalls in der 5-Jahres-Überlebensrate bestand ein deutlicher prognostischer Unterschied ($p = 0,0000$) zwischen der Patientengruppe mit Kapselrupturen (25%) zu den N0-Klassifizierten, von denen nach 5 Jahren statistisch noch 74% lebten und den Patienten mit intranodalen Lymphknotenmetastasen, von denen noch 62% am Leben waren. Den Kurvenverlauf stellt Abbildung 5 dar.

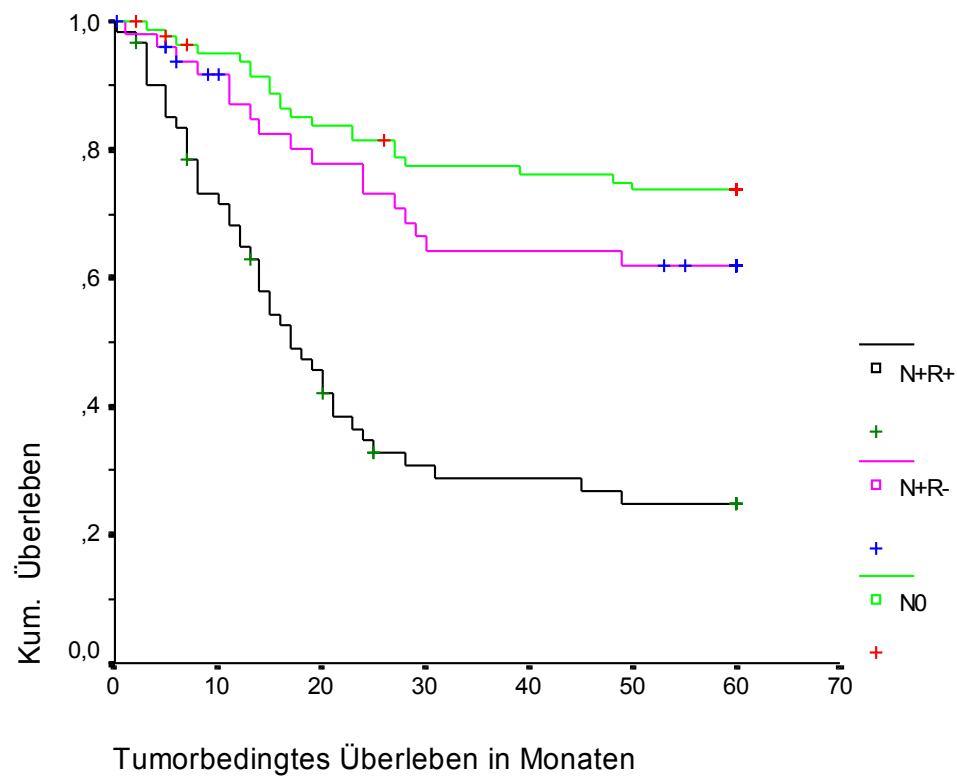


Abb. 5: Tumorbedingte Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

(N0 / N+R- / N+R+) nach Kaplan-Meier (1958) 5 Jahre postoperativ

4. Diskussion

Die aktuelle TNM-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege beschreibt neben der anatomischen Ausdehnung des Primärtumors die Größe, Anzahl und Lateralität der zervikalen Lymphknotenmetastasen (Wittekind et al. 2002). Sie bildet die Grundlage, die Prognose zu beurteilen und eine Entscheidung hinsichtlich der wirkungsvollsten und individuell sinnvollsten Therapie zu treffen. Hierbei gilt insbesondere in der Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches die Beachtung der Auswahl der Patienten, die ein statistisch relativ höheres Risiko eines therapeutischen Misserfolges aufweisen.

Patienten, die einer prognostischen Hoch-Risiko-Gruppe zugehören, müssen entsprechenden weiterführenden Therapiemaßnahmen wie ausgedehnteren Operationen mit gegebenenfalls notwendigen rekonstruktiven Maßnahmen (z.B. durch Lappenplastiken) zugeführt werden. Dadurch erhöht sich die, unmittelbar mit der operativen Maßnahme verbundene, Belastung des Patienten. Da zum Beispiel durch den Einsatz von mikrovasculär-anastomosierter oder gestielter Fernlappen, deren Verwendung bei ausgedehnten Defekten im oberen Aerodigestivtrakt notwendig wird, nicht nur die Operationsdauer, sondern auch die Zeitspanne der postoperativen Rekonvaleszenz ansteigt. Der Umfang eines solch ausgedehnten operativen Eingriffs bedingt auch ein deutlich erhöhtes intra- und postoperatives Komplikationsrisiko.

Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Halskarzinomen müssen neben den erwähnten umfangreicheren chirurgischen Maßnahmen in der Regel mit einer postoperativen Bestrahlung versorgt werden. Die Nebenwirkungen einer Radiatio im Kopf-Halsbereich bestehen in einer Dermatitis, Mukositis und Xerostomie aufgrund der Schädigung der Kopfspeicheldrüsen. Sie schwanken in der Ausprägung, sind aber regelhaft zu beobachten

und mindern die Lebensqualität der Patienten erheblich und langfristig. Unter Umständen wird eine Chemotherapie ergänzt, die neben ihrer zytostatischen Eigenschaft eine weitere Belastung für den Patienten darstellt.

Die genannten therapeutischen Entscheidungen sind gerechtfertigt, wenn mit der erhöhten Morbidität durch umfangreichere Chirurgie, Bestrahlung und/oder Chemotherapie ein höheres Maß an Tumorfreiheit und eine höhere Überlebensrate bei erhaltener Lebensqualität erreicht wird. Es muss dieser größere Therapieumfang auf die Gruppe der Risikopatienten beschränkt bleiben, um die übrigen Patienten, die einen solchen Therapieumfang aus onkologischen Gründen nicht nötig haben, nicht überflüssigen Gefahren und Belastungen auszusetzen. Der Fokus der onkologischen Forschung im Kopf-Hals-Bereich liegt dementsprechend in der Ermittlung von Prognosecharakteristika, die den Kreis der prognostisch besonders gefährdeten Patienten zuverlässig ermitteln. Derartige individuelle Merkmale müssen in Verbindung mit der TNM-Klassifikation sowohl eine Prognoseeinschätzung des Patienten gestatten als auch eine entsprechende Grundlage der folgenden Therapie bieten.

Die prognostische Aussagekraft des T-Stadiums wurde in zahlreichen Studien untersucht. So konnten Bradfield und Scruggs (Bradfield und Scruggs 1983) eine Korrelation zwischen der Primärtumorgröße und der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen nachweisen. Auch Shingaki und Mitarbeiter (Shingaki et al. 1988) kamen zum selben Schluss. Sie ermittelten bei einer retrospektiven Studie an 53 Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle oder des Oropharynx eine Häufigkeit von regionären Metastasen für die Stadien T1, T2, T3 und T4 von 11,1%, 39,1%, 62,5% und 100%. Dieser Zusammenhang konnte aber von anderen Autoren widerlegt werden (Lee und Litton 1972, Mohit-Tabatabai et al. 1986). Bei einer Arbeit von Wiernik und Mitarbeitern (Wiernik et al. 1990) an einem Kollektiv von 520 Patienten resultierte eine Signifikanz von $p < 0,0001$ hinsichtlich des Einflusses der steigenden T-Klassifikation auf die

Überlebensrate bei Tumorpatienten der Kopf-Hals-Region ohne Lymphknotenmetastasen. Lagen jedoch Lymphknotenmetastasen vor, schwand die prognostische Relevanz ($p = 0,18$). T3- bzw. T4-klassifizierte Patienten hatten eine um 1,4- bis 2,9-fach geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als T1 / T2 Eingruppierte (Conte et al. 1989, Ganzer et al. 1982, Weber et al. 1992).

In einer retrospektiven Studie an einer Gruppe von 244 Patienten über einen 5-jährigen Untersuchungszeitraum belegten Leemans und Mitarbeiter (Leemans et al. 1994) einen Anstieg der Lokalrezidivrate von 5,3% bei T1 / T2-eingestuften Patienten auf 16,2% der T3 / T4-Gruppe, während Vikram und Mitarbeiter (Vikram et al. 1984) keinen statistisch signifikanten Einfluss der T-Größe für das Auftreten von Lokalrezidiven fand. Die Aussagekraft der T-Einstufung auf die Fernmetastaseninzidenz überprüften Janot et al. (Janot et al. 1996) anhand von 108 Fällen in einer prospektiven Studie mit dem Ergebnis, dass die T3 / T4-Gruppe mit einer Fernmetastasenrate von 30% sich signifikant ($p=0,01$) von der T1 / T2-Gruppe unterschied. Andere Autoren konnten diesen Zusammenhang mit ähnlichen Zahlenwerten ebenfalls nachvollziehen (Ellis et al. 1989, Grandi et al. 1985, Leemans et al. 1993, Snow et al. 1992).

Kehrl und Mitarbeiter (Kehrl et al. 1998) und Brasilino de Carvalho (Brasilino de Carvalho 1998) indessen ermittelten in ihren Erhebungen keinen signifikanten Einfluss des T-Stagings auf die Rate an lokoregionären Rezidiven, Fernmetastasen sowie die 3-Jahres-Überlebensrate. Zusammenfassend ergibt sich somit für die prognostische Signifikanz des T-Stadiums bei Kopf-Hals-Karzinomen, dass bei steigendem T-Stadium eine Prognoseverschlechterung meist nachgewiesen wurde. Dieses gilt insbesondere für die Gegenüberstellung der Stadien T1 / T2 und T3 / T4. Dieses entscheidende Kriterium der gängigen TNM-Klassifikation verliert aber bei Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen seine prognostische Bedeutung.

Daher kamen viele Autoren zu dem Schluss, dass der wichtigste prognostische Indikator bei Patienten mit Kopf-Halskarzinomen in der Tatsache besteht, ob eine Lymphknotenmetastase vorliegt oder nicht (Grandi et al. 1985, Kalnins et al. 1977, Schuller et al. 1980). Bei Lymphknotenbefall soll die 5-Jahres-Überlebensrate um die Hälfte sinken (Conte et al. 1989, Ganzer et al. 1982, Grandi et al. 1985, Spiro et al. 1974). Für N0-Eingestufte werden in der Literatur 5-Jahres-Überlebensquoten von 63 bis 86% und für Patienten mit Halslymphknotenmetastasen von 20 bis 36% angegeben (Barrs et al. 1979, Callery et al. 1984, Kalnins et al. 1977, Mustard und Rosen 1963, Spiro und Strong 1971). Hall und Mitarbeiter (Hall et al. 1999) untersuchten in einer prospektiven Studie an 655 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege das relative Risiko, einem tumorbedingten Tod zu erliegen. So waren ihre Ergebnisse für N0 1,0; für N1 1,48; für N2a 1,99; für N2b 3,69; für N2c 4,71 und für N3 6,15. Die Autoren ermittelten den ersten signifikanten Unterschied zwischen N0 und N2a. Die stärkste Zunahme des relativen Risikos war jedoch im Vergleich zwischen der lymphknotenmetastasenfreien Patientengruppe und den N2c-Klassifizierten zu verzeichnen.

Khafif und Mitarbeiter (Khafif et al. 1989) konnten bezüglich des Lymphknotenstatus keinen signifikanten Einfluss auf die 3-Jahres-Überlebensrate nachweisen, lediglich bei der Gegenüberstellung von N0 und N3 mit 68% zu 29% bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Ähnlich verhielt es sich bei der Rate von Zervikalrezidiven, bei denen nur zwischen N0 und N1-2 sowie N0 und N3 signifikante Abweichungen aufgezeigt werden konnten ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,001$). Andere Autoren ermittelten, dass das Risiko für Zervikalrezidive bei histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen um das 3,7 bis 10-fache steigt (Leemans et al. 1990, Yuen et al. 1999) und die Gefahr, eine Fernmetastase zu entwickeln, sich verdoppelt (Leemans et al. 1993). Shah und Mitarbeiter (Shah et al. 1976) konnten

belegen, dass die Größe der Lymphknotenmetastasen im Kopf-Halsbereich keinen Einfluss auf die posttherapeutische Überlebenszeit hat.

Der Lymphknotenstatus beinhaltet nicht nur Größe und Lateralität, sondern auch Anzahl der Lymphknotenmetastasen. Auf die prognostische Relevanz der Lymphknotenanzahl wiesen verschiedene Autoren hin (Kalnins et al. 1977, Woolgar et al 1995, Snow et al. 1992). Schuller und Mitarbeiter (Schuller et al. 1980) indessen kamen in einer Studie an der Universität von Iowa zu dem Ergebnis, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten nicht mit der Überlebensrate korreliert.

Die Diagnose von Fernmetastasen stellt den markantesten negativen Faktor für die Prognose von Patienten mit Kopf-Halskarzinomen dar. In der Literatur unterliegen die allgemeinen Inzidenzen von Fernmetastasen in der postoperativen Phase einer weiten Bandbreite. Während Crile (Crile 1906) 1906 noch eine Inzidenz von 1% ermittelte, kam 30 Jahre später Burke (Burke 1937) bereits auf eine von 26%. In der diesbezüglich größten Studie mit 5019 Patienten dokumentierten Merino und Mitarbeiter (Merino et al. 1977) eine Häufigkeit von 11%. In einer aktuelleren Erhebung von 1997 liegt die Inzidenz bei 23% (Alvi und Johnson 1997). Pathologen diagnostizierten in Autopsien von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes in 40% bis 57% der Fälle Fernmetastasen (Dennington et al. 1980, O'Brien et al. 1971, Zbaeren und Lehmann 1987).

Leemans und Mitarbeiter (Leemans et al. 1993) ermittelten bei diesen Patienten, dass bei histopathologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sich das Fernmetastasenrisiko um das doppelte erhöht, nämlich von 6,9% auf 13,6%. Bei genauerer Betrachtung der Patientengruppe mit Lymphknotenmetastasen zeigt sich eine dreifach höhere Fernmetastaseninzidenz bei den Patienten mit Kapselruptur gegenüber denen mit intakter

Kapsel bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,017$ (Leemans et al. 1993). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Shingaki und Mitarbeiter (Shingaki et al. 1996). Das Risiko Fernmetastasen zu entwickeln, war hier bei positiven Lymphknoten ohne Kapselruptur 6 mal und mit durchbrochener Kapsel 14 mal höher als ohne Lymphknotenmetastasen.

Vikram und Mitarbeiter (Vikram et al. 1984) und Lefebvre und Mitarbeiter (Lefebvre et al. 1987) konnten gleichfalls beobachten, dass das Vorliegen einer Kapselruptur hochgradig mit der Häufigkeit von Fernmetastasen assoziiert war. Diesen Zusammenhang untersuchten Alvi und Johnson (Alvi und Johnson 1997) gewissermaßen im umgekehrten Sinne und fanden bei 88% der Patienten mit Fernmetastasen rupturierte Lymphknotenkapseln.

Die Fernmetastaseninzidenz korreliert laut unseren Untersuchungsergebnissen direkt mit dem Nodalstatus. Während der fünfjährigen Nachbeobachtungsphase entwickelten 17% der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und 19% der Patienten mit intranodalem Lymphknotenbefall, also ähnlich viele, Fernmetastasen. Bei den Patienten mit kapselrupturierten Lymphknotenmetastasen stieg das Risiko, Fernmetastasen zu entwickeln, dann eklatant auf 46%. Weitere Zusammenhänge wie die zeitliche Korrelation mit Lokal- und Zervikalrezidiven ließen sich in dieser Studie nicht eindeutig herausstellen.

Leon und Mitarbeiter (Leon et al. 2000) wiesen bei nur 5% der Kopf-Halskarzinompatienten trotz erfolgreicher lokoregionärer Kontrolle Fernmetastasen nach, nach Manifestation von Lokal- oder Zervikalrezidiven jedoch in 18% der Fälle. In einer retrospektiven Studie anhand 130 Patienten mit Zungen-, Hypopharynx- und Supraglottiskarzinomen erlitten 23% der Patienten Fernmetastasen als initialen Ort des therapeutischen Misserfolges (Alvi und Johnson 1997). Die Prädilektionsorgane der Fernmetastasen waren in der Patientengruppe mit abnehmender Häufigkeit die Lunge (67%), Knochen (17%), die Haut (10%) und die Leber

(7%). Die höhere Inzidenz der Fernmetastasen nach lokoregionärem Misserfolg könnte an einer aggressiveren Tumorbiologie mit geringerer Kontrollmöglichkeit liegen, vermuteten die Autoren (Leon et al. 2000).

Im Durchschnitt verstarben die Patienten der vorliegenden Untersuchung innerhalb von 5,6 Monaten nach Diagnose von Tochtergeschwülsten (Range 1 bis 21 Monate). In der Literatur werden ähnlich kurze Überlebenszeiten von 4 (Calhoun et al. 1994) und 7 (Troell und Terris 1995) Monaten angegeben. Nur zwei Patienten mit jeweils singulären pulmonalen Filiae, die in einem Fall kombiniert radio-chemotherapeutisch und im anderen Fall operativ behandelt wurden, überlebten die Nachsorgezeit von fünf Jahren ohne weitere Tumormanifestationen. Herauszuheben ist, dass bei beiden Patienten keine Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstoperation vorlagen.

Schon Crile (Crile 1906) beschrieb regionäre Lymphknotenmetastasen von Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches, die die Kapsel bis in das umliegende Gewebe durchwanderten. Wenn eine Tumorausssaat die Kapsel durchbrochen und die benachbarten Halsweichteile bereits durchdrungen hatte, sah er diesen Tumor als nicht heilbar an, wohingegen er eine regionäre Metastasierung ohne Tumorerinfiltration der Halsweichteile durchaus als kurabel einschätzte. Anfang der 1980er Jahre konnten Snow und Mitarbeiter (Snow et al. 1982) in einer fundamentalen Studie an 405 Patienten die wesentliche prognostische Aussagekraft der Kapselruptur lymphogen metastasierter Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes herausstellen. Gleichzeitig hoben sie auch die Dringlichkeit einer morphologischen Definition des transkapsulären neoplastischen Wachstums hervor, das heißt ab welchem Stadium des Lymphknotenbefalls eine Kapselruptur vorliegt.

Die allgemeinen Inzidenzen für Kapselrupturen und die extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen von Kopf-Hals-Karzinomen liegen zwischen 24% (Calnins et al. 1977) und 88% (Tanner et al. 1980). Aufgrund dieser starken Inzidenzschwankungen forderten Snow und Mitarbeiter (Snow et al. 1982) eine genaue Festlegung der allgemein gültigen Regel, dass eine Kapselruptur vorliegt, wenn die nodalen metastatischen Zellverbände Kontakt zum perinodulären Fettgewebe aufweisen. Der Großteil etablierter Autoren (Leemans et al. 1994, Snow et al. 1992, Woolgar et al. 1995) gibt einen Anteil zwischen 45% und 63% an Neck-dissection-Präparaten mit mindestens einer durchbrochenen Lymphknoten-kapsel im Verhältnis zu allen therapeutischen Neck dissections an. So wurden diese Angaben durch den in unserer Studie ermittelten Wert von 54,5% bestätigt.

Kapseldurchbrüche sind nicht nur auf große Lymphknotenmetastasen limitiert, sondern treten schon beim frühen metastastischen Lymphknotenbefall auf. Snow und Mitarbeiter (Snow et al. 1982) und Hirabayashi und Mitarbeiter (Hirabayashi et al. 1991) konnten bei 22,8% bzw. 43% der metastastischen Lymphknoten, die 1cm und kleiner waren, extrakapsuläres Tumorwachstum nachweisen, während erwartungsgemäß die Häufigkeit bei den mehr als 3cm Durchmessernden bei 75% bzw. 81% lag. Auch Pinsolle und Mitarbeiter (Pinsolle et al. 1997) ermittelten 74% Kapseldurchbrüche für Lymphknotenmetastasen, die höher eingestuft waren als N1.

Wie anhand dieser Ergebnisse zu erkennen ist, gilt die Ansicht, die Lymphknotenkapsel würde dem steigenden Druck, der sich ausdehnenden Metastase, nachgeben und rupturieren, nur mit Einschränkung. Während eine extrakapsuläre Tumorausbreitung schon von kleinen und partiell befallenen Lymphknoten ausgeht, bleiben sehr große Lymphknotenmetastasen oft auf intranodales Wachstum beschränkt. Bei präoperativ nicht nachweisbaren, also okkulten Lymphknotenmetastasen konnte in 19% (Coatesworth und Mac Lennan 2002) und sogar in

49% (Alvi und Johnson 1997) ein extrakapsuläres Tumorwachstum histologisch diagnostiziert werden.

Die prognostische Bedeutung der Kapselruptur wurde schon in verschiedenen Publikationen dargestellt. Nicolai und Mitarbeiter (Nicolai et al. 1997) hoben in einer multivariaten Studie an 281 Patienten mit supraglottischen Larynxkarzinomen die Kapselruptur der Lymphknotenmetastase als das bedeutendste Merkmal hervor. Die T- und N-Klassifikationen hingegen wiesen keine unabhängige prognostische Signifikanz auf. So folgerten die Autoren, dass das gültige TNM-System die prognostischen Ansprüche nur ungenügend erfüllt. Close und Mitarbeiter (Close et al. 1989) wiesen bei Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx mit Kapseldurchbrüchen eine auf ein Drittel gesenkte 3-Jahres-Überlebensrate gegenüber denen mit unversehrter Kapsel der Metastase nach (25% versus 77%). Ebenso konnten sie einen signifikanten Einfluss der Kapselruptur auf die Lokal- und Zervikalrezidivraten herausstellen. Für das Auftreten von Fernmetastasen jedoch bestand kein signifikanter Einfluss.

Für die 3-Jahres-Überlebensrate sowie für die Lokal- und Zervikalrezidivrate konnten Prim Espada und Mitarbeiter (Prim Espada et al. 1998, Prim Espada et al. 1999) in einer Studie mit 128 Larynxkarzinompatienten jeweils signifikante Differenzen vorlegen. Während die Betroffenen mit intranodalen Metastasen in 73,4% drei Jahre überlebten, in 23,5% Lokal- und in 10,7% Zervikalrezidive entwickelten, lag die Überlebensrate der Patienten mit extranodalem Metastasenwachstum bei 28,9%, die Lokalrezidivrate bei 58,3% und die der Zervikalrezidive bei 49,6%. Bei Mundhöhlenkarzinomen konnten Shingaki und Mitarbeiter (Shingaki et al. 1999) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 72% für Patienten ohne Kapselruptur und von 40% mit Kapselruptur bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,008$ darstellen.

Der nächste entscheidende Schritt war dann der prognostische Vergleich zwischen Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, Patienten mit Lymphknotenmetastasen ohne Kapselrupturen und denen mit Kapselrupturen. Schon 1985 konnten Snyderman und Mitarbeiter (Snyderman et al. 1985) in einer Studie an 96 Patienten mit supraglottischen Larynxkarzinomen demonstrieren, dass die 3 Jahres-Überlebensraten der Patienten ohne Lymphknotenbefall mit 71% sogar schlechter als der Patienten mit intranodalen Metastasen mit 79% war. Bei Durchbruch der Kapsel sank die Überlebensrate auf 45%. Ähnlich verhielt es sich in der Arbeit von Johnson und Mitarbeitern (Johnson et al. 1981), die für Patienten ohne und mit nodalen Metastasen aber intakter Kapsel eine annähernd gleiche 3 Jahres-Überlebensrate (70% bzw. 62%) nachwiesen. Währenddessen überlebten nur 37% der Patienten, bei denen der Tumor die Kapsel durchbrochen hatte, die Nachbeobachtungszeit.

Hirabayashi und Mitarbeiter (Hirabayashi et al. 1991) ermittelten eine 4,5- bzw. 4,8-fach höhere 5-Jahres-Überlebensrate für Larynxkarzinompatienten mit intranodalem Befall bzw. negativem Lymphknotenbefund gegenüber der Gruppe mit transkapsulären Metastasen. Der Verlauf der Patienten mit intranodalen Metastasen und den N0-Klassifizierten war ebenfalls annähernd parallel (76% versus 81%). Eine ähnlich dramatische Auswirkung konnten Steinhart und Mitarbeiter (Steinhart et al. 1994) darlegen. Bei Durchbruch der Kapsel reduzierte sich die 5-Jahres-Überlebensrate um die Hälfte, nämlich von 54% auf 28%. Die 5-Jahres Überlebensrate für metastasenfremde Patienten betrug 77%. Hinsichtlich der Zielgröße Zervikalrezidive stellten die Autoren ebenfalls eine signifikante Differenz fest. Sofern die Kapsel intakt war, erlitt keiner der Patienten ein Zervikalrezidiv, war die Kapsel jedoch durchbrochen, waren 40% dieser Patienten betroffen.

Anhand von 170 Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen konnte Brasilino de Carvalho (Brasilino de Carvalho 1998) für N0-Klassifizierte eine 59%ige, für intranodale

Metastasierung eine 40%ige und für extranodale Metasierung eine 10%ige 5-Jahres-Überlebensrate ermitteln ($p < 0,0001$). Jose und Mitarbeiter (Jose et al. 2003) konnten anhand von 155 Patienten mit Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege eine fast übereinstimmende 5-Jahres-Überlebensrate für die beiden ersten Gruppen (68,5% und 62,1%) nachweisen. Die Patienten mit Kapselrupturen setzten sich prognostisch erneut deutlich ab mit 29,2% ($p < 0,001$).

Bei 266 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen eruierten Myers und Mitarbeiter (Myers et al. 2001) für die histopathologischen Diagnosen negative Lymphknoten, Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch und mit Kapselruptur 5-Jahres-Überlebensraten von 88%, 65% und 48%. Ohne lokoregionäres Rezidiv waren nach 5 Jahren in gleicher Reihenfolge 80%, 66% und 49% und fernmetastasenfrei 97%, 92% und 76%. Sie folgerten daraus den herausragenden prognostischen Wert der Kapselruptur und stellten klar, dass diese Diagnose sowohl eine umfangreichere Lokaltherapie als auch eine adjuvant systemische Therapie erfordere.

Für die umschriebene Lokalisation des Primärtumors in der Mundhöhle und des Oropharynx belegten Wenzel und Mitarbeiter (Wenzel et al. 2004) die genannten Ergebnisse. N0-Klassifizierte und Patienten mit intranodalen Metastasen hatten nach 5 Jahren ähnliche Raten der Freiheit von Fernmetastasen (79% und 82%), Lokalrezidiven (61% und 67%), Zervikalrezidiven (84% und 87%) und Überlebensraten (67% und 59%). Bei Kapselrupturen waren nach 5 Jahren nur 46% ohne Fernmetastasen, 40% ohne Lokal- und 59% ohne Zervikalrezidiv sowie 31% tumorfrei am Leben.

Die Resultate unserer Studie demonstrieren ebenfalls auf eindrucksvolle Weise, dass der Kapselstatus, also die Differenzierung zwischen intra- und extranodaler Ausbreitung der

Lymphknotenmetastase ein aussagekräftigeres prognostisches Kriterium darstellt als die reine Unterscheidung zwischen negativer und positiver Lymphknotendiagnose. Die postoperativen Verläufe der beiden ersten Gruppen ohne und mit Lymphknotenbeteiligung aber ohne Kapseldurchbruch gleichen sich bei allen Zielgrößen sehr. Während die Gruppe mit transkapsulärem Tumorwachstum prognostisch deutlich schlechter abschneidet.

In den beiden erstgenannten Patientenkollektiven betrug die Rate der Freiheit von Fernmetastasen 81% und 79% 5 Jahre postoperativ. Dem steht eine Rate von 48% bei den Patienten mit Kapselrupturen gegenüber. Die Rate der Freiheit von Lokalrezidiven war sogar geringer bei N0-Patienten (67%) als bei N+R--Patienten (72%). Im Falle von Kapselrupturen halbierte sich diese fast auf 37%. Für Zervikalrezidive war ebenfalls ein annähernd gleicher Verlauf der ersten beiden Gruppen zu beobachten (89% und 87%), während bei Kapselrupturen diese auf 52% sank. So ist auch der entscheidende Unterschied der beiden ersten Gruppen in der 5-Jahres-Überlebensrate mit 74% bzw. 62% zur dritten Gruppe (N+R+) mit 25% sehr ausgeprägt.

Ein weiterer Punkt, der die grundlegend aggressivere Tumorcharakteristik der dritten Gruppe unterstreicht, ist die Beobachtung, dass sich in über 70% Fernmetastasen, Lokal- und Zervikalrezidive bereits im ersten postoperativen Jahr ereigneten und damit deutlich früher als die Gruppen ohne Lymphknotenbefall bzw. mit intakter Kapsel. Aus den angeführten Statistiken ergibt sich die Schlussfolgerung, dass prognostisch nicht der Schritt von N0 zur Lymphknotenmetastasierung entscheidend ist. Vielmehr scheint die Form des metastatischen Lymphknotenbefalls, das heißt ob ein intranodales Tumorwachstum vorliegt oder die Kapsel rupturiert ist, zu bestimmen, welche Prognose der Patient hat.

Fortgeschrittene Krebsleiden erfordern einen größeren Behandlungsumfang z.B. in Form von lokaler und/oder systemischer Therapie. Snyderman und Mitarbeiter (Snyderman et al. 1985) untersuchten 96 Patienten mit Supraglottiskarzinomen, die chirurgischen Maßnahmen unterzogen wurden. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Patienten mit Kapselrupturen trotz adjuvanter Radiotherapie eine vergleichsweise niedrige Erfolgsrate aufwiesen. So stellten sie die Forderung auf, diese Patientengruppe einer zusätzlichen Chemotherapie mit Methotrexat und 5-Fluorouracil zuzuführen.

Die Pathologin Woolgar und ihre Mitarbeiter (Woolgar et al. 1995) sind ausdrücklich der Ansicht, dass das histopathologische Staging, also das Ausmaß des Lymphknotenbefalls und die Evidenz einer Kapselruptur, die Grundlage dafür darstellt, diese Betroffenen einer adjuvanten Radiotherapie weiterzuleiten. So legten Annyas und Mitarbeiter (Annyas et al. 1979) ebenfalls eine Verbesserung der Resultate bei dieser Patientengruppe mit zusätzlicher Bestrahlung nach radikaler Neck dissection dar.

Viele Autoren sehen daher die extranodale Tumorausbreitung nicht nur als Indikation zur erweiterten lokoregionären Strahlenbehandlung und/oder Operation, sondern auch zur systemischen, zytostatischen Therapie (Gourin und Johnson 2001, Greenberg et al. 2003, Johnson et al. 1996). Andere Autoren indessen konnten keine Effizienz der adjuvanten Chemotherapie speziell bezüglich der Senkung der Fernmetastaseninzidenz nachweisen (Murthy et al. 1987, Schuller et al. 1980).

Aufgrund der Notwendigkeit insbesondere in der Kopf-Hals-Onkologie eine selektive und funktionelle Therapie für die Patienten anzubieten, müssen zuverlässige Kriterien für die Bestimmung prognostisch benachteiligter Hoch-Risiko-Patienten vorliegen. Molekulare Tumorparameter haben im klinischen Alltag bei Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes im

Moment keine wesentliche Bedeutung (Jäckel et al. 2001, Simon et al. 2001, Weber und Tannapfel 2002), so dass klinische und insbesondere histopathologische Patientenmerkmale wichtig sind. Das Prognosekriterium „Kapselruptur“ könnte die prognostische Aussagekraft des aktuellen TNM-Systems für Kopf-Halskarzinome (Wittekind et al. 2002) deutlich verstärken und gegebenenfalls auch mehr Sicherheit für die folgende Therapieplanung erreichen. Im Vergleich zu der Unterscheidung N0 und Lymphknotenmetastasierung stellt die Ruptur der Lymphknotenkapsel wie beschrieben den entscheidenden prognostischen Schritt dar. Dieses histologische Kriterium bedeutet daher eine sinnvolle weitere Differenzierung des N-Stadiums innerhalb der TNM-Klassifikation.

5. Zusammenfassung

Zur Zeit fließen Faktoren wie Primärtumorgröße, Fernmetastasenevidenz, Größe und Anzahl der Lymphknotenmetastasen in die TNM-Klassifikation für Kopf- Halskarzinome ein. Aufgabe dieser Studie war es, die prognostische Aussagekraft des Kapseldurchbruchs im Vergleich zur N0-Situation und zur intranodalen Lymphknotenmetastasierung zu beurteilen.

In dieser retrospektiven Studie anhand von 194 Patienten wurde der postoperative Verlauf über 5 Jahre hinsichtlich der Zielgrößen Rezidivfreiheit, Fernmetastasenfreiheit und tumorbedingter Überlebensrate überprüft. Alle Patienten wurden primär chirurgisch behandelt und waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ohne Anhalt für Fernmetastasen. Entsprechend wurden für die Gruppen ohne Lymphknotenmetastasen, mit intranodalen Metastasen und mit Kapselrupturen 5-Jahres-Überlebensraten von 74%, 62% bzw. 25% ermittelt. Ohne Anhalt für ein Zervikalrezidiv nach 5 Jahren waren in selber Reihenfolge 89%, 87% bzw. 52%, ohne Lokalrezidive 67%, 72% bzw. 37% und 81%, 79% bzw. 48% überlebten den Zeitraum ohne Nachweis von Fernmetastasen.

Das Kriterium „Kapselruptur“ erweist sich als prognostisch deutlich aussagekräftiger als die alleinige Unterscheidung zwischen negativem und positivem Lymphknotenbefall. Da mit der Hilfe des histologischen Merkmals „Kapselruptur“ eine zuverlässigere Einschätzung der Prognose und damit verbunden eine Anpassung der therapeutischen Maßnahmen vorgenommen werden kann, ist eine Abbildung in der TNM-Klassifikation prinzipiell sinnvoll.

Literatur

Alvi A, Johnson JT (1997) Development of distant Metastasis after treatment advanced-stage Head and neck cancer. *Head Neck* 19:500-505

Annyas AA, Snow GB, van Slooten EA (1979) Prognostic factors of neck node metastasis: Their impact on planning a treatment regime. Read before the American Society of Head Neck Surgeons, Los Angeles, April 6, 1979

Barrs DM, De Santo W, O'Fallon WM (1979) Squamous cell carcinoma of the tonsil and tongue-base region. *Arch Otolaryngol* 105:479-485

Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Meyers MH (1988) *Manual for Staging Cancer*, ed 3. Philadelphia: Lippincott, 1988

Bier J (1994) Radical neck dissection versus conservative neck dissection for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Recent Results Cancer Res* 134:57-62

Bradfield JS, Scruggs RP (1983) Carcinoma of the mobile tongue: incidence of cervical metastases in early lesions related to method of primary treatment. *Laryngoscope* 93:1332-1336

Brasilino de Carvalho M (1998) Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 20:16-20

Burke EM (1937) Metastases in squamous cell carcinoma. *Am J Cancer* 30:493-503

Byers RM (1985) Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 150:414-421

Cabanas RM (1977) An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39:456-466

Cachin Y, Sancho-Garnier H, Micheau C, Marandas P (1979) Nodal metastasis from carcinomas of the oropharynx. *Otolaryngol Clin N Amer* 12:145-154

Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA (1994) Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 104:1199-1205

Callery CD, Spiro RH, Strong EW (1984) Changing trends in the management of squamous cell carcinoma of the tongue. *Am J Surg* 148:449-454

Carter RL, Barr LC, O'Brien CJ, Soo K-C, Shaw HJ (1985) Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *Am J Surg* 150:495-499

Carter RL, Bliss JM, Soo K-C, O'Brien J (1987) Radical neck dissections for squamous carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:825-832

Carter RL (1993) The pathologist's appraisal of neck dissections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250:429-431

Close LG, Burns DK, Reisch J, Schaefer SD (1989) Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol* 115:1304-1309

Coatesworth AP, Mac Lennan K (2002) Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 24(3):258-261

Conte CC, Ergin MT, Ricci A, Deckers PJ (1989) Clinical and pathologic prognostic variables in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 157:582-584

Crile GW (1906) Excision of cancer of the head and neck with a special reference to the plan dissection based upon onehundredthirtytwo operations. *J Am Med Assn* 47:1780-1786

Dennington ML, Carter DR, Meyers AD (1980) Distant metastases in head and neck epidermoid carcinoma. *Laryngoscope* 90:196-201

Ellis ER, Mendenhall WM, Rao PV, Parsons JT, Spangler AE, Million RR (1989) Does node location affect the incidence of distant metastases in head and neck carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:293-297

Engleder R, Fries R (1992) Zur chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen. *Laryngol Rhinol Otol* 66:266-274

Ganzer U, Meyer-Breiting E, Ebbers J, Vosteen KH (1982) Der Einfluß von Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Behandlungsart auf die Prognose des Hypopharynxkarzinoms. *Laryngol Rhinol Otol* 61:622-628

Ganzer U (1992): Das Metastasierungsverhalten von Kopf-Halskarzinomen. In: Vinzenz K, Waclawiczek HW (Hrsg.) (1992): *Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen*. Springer, Wien. pp 129-134

Gourin CG, Johnson JT (2001) Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Head Neck* 23 (8):653-660

Grandi C, Alloisio M, Moglia D, Podrecca S, Sala L, Salvatori P, Molinari R (1985) Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: Therapeutic implications. *Head Neck Surg* 8:67-73

Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Nagggar AK, Myers JN (2003) Extent of extracapsular spread (a critical prognosticator in oral tongue cancer). *Cancer* 97 (6):1464-1470

Hall SF, Groome PA, Rothwell D, Dixon PF (1999) Using TNM Staging to predict survival in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Head Neck* 21:30-38

Hermanek P, Sobin LH (eds) (1987) TNM classification of malignant tumours. Springer, Berlin Heidelberg New York

Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, Syouno N, Hinohara T, Hirabayashi K (1991) Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: Prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 101:502-507

Jäckel MC, Sellmann L, Youssef S, Dorudian MA, Füzesi L (2001) Prognostische Bedeutung der Expression von p53, bcl-2 und bax im Plattenepithelkarzinom des Larynx – Eine multivariate Analyse. *HNO* 49 (3):204-211

Janot F, Klijanienko J, Russo A, Mamet J-P, de Brand F, El-Nagggar AK, Pignon J-P, Luboinski B, Cvitkovic E (1996) Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *Br J Cancer* 73:531-538

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

Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL, Thearle PB (1985)

Cervical lymph node metastases: Incidence and implications of extracapsular carcinoma.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 111:534-537

Johnson JT, Wagner RL, Myers EN (1996) A long-term assessment of adjuvant chemotherapy on outcome of patients with extracapsular spread of cervical metastases from squamous carcinoma of the head and neck. Cancer 77(1):81-185

Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K (2003) Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: The significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. Head Neck 25:451-456

Kalnins IK, Leonard AG, Sako K, Razack MS, Shedd DP (1977) Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. Am J Surg 134:450-454

Kaplan EI, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53:457-481

Kehrl W, Wenzel S, Niendorf A (1998) Einfluß verschiedener Formen des metastatischen Lymphknotenbefalls auf die Prognose von Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt. Laryngol Rhinol Otol 77:569-575

Khafif RA, Gelbfish GA, Attie JN, Tepper P, Zingale R (1989) Thirty-year experience with 457 radical neck dissections in cancer of mouth, pharynx and larynx. *Am J Surg* 158:303-307

Lee JG, Krause CJ (1975) Radical neck dissection: Elective, therapeutic and secondary. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 101:656

Lee JG, Litton WB (1972) Symposium on malignancy, II. Occult regional metastasis: carcinoma of the oral tongue. *Laryngoscope* 82:1273-1281

Leemans CR, Tiwari R, Waal I van der, Karim ABMF, Nauta JJP, Snow GB (1990) The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Laryngoscope* 100:1194-1198

Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, Snow GB (1993) Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 71:452-456

Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJP, van den Waal I, Snow GB (1994) Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 73:187-190

Lefebvre JL, Castelain B, De La Torre JC, Delobelle-Deroide A, Vankemmel B (1987) Lymph node invasion in hypopharynx and lateral epiglarynx carcinoma: A prognostic factor. *Head Neck Surg* 10:14-18

Lentrod J (1992) Indikation und Technik der radikalen Neck dissection. In: Vinzenz K, Waclawiczek HW (Hrsg) (1992) *Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen*. Springer, Wien, S 135-141

Léon X, Quer M, Orús C, Venegas MdP, López M (2000) Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 22:680-686

Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH (1977) An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 40:145-151

Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A (1986) Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 152:351-353

Murthy AK, Taylor SG, Showel J (1987) Treatment of advanced head and neck cancer with concomitant radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1807

Mustard RA, Rosen IB (1963) Cervical lymph node involvement in oral cancer. *Am J Surg* 90:978-989

Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D (2001) Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 92 (12):3030-3036

Nicolai P, Redaelli de Zinis LO, Tomenzoli D, Barrezani MG, Bertoni F, Bignardi M, Antonelli AR (1997) Prognostic determinants in supraglottic carcinoma: univariate and Cox regression analysis. *Head Neck* 19 (4):323-334

O'Brien PH, Carlson R, Streubner EA, Stanley CT (1971) Distant metastases in epidermoid cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 27:304-307

Pietrantonio L, Fior R (1958) Clinical and Surgical Problems of Cancer of the Larynx and Hypopharynx. *Acta Otolaryngology (Suppl.):*142-146

Pinsolle J, Pinsolle V, Majoufre C, Duroux S, Demeaux H, Siberchicot F (1997) Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123(2):145-148

Prim Espada MP, De Diego Sastre JI, Hardisson Hernaez D, Gavilan Bouzas J (1998) Effect of extracapsular extension on cervical recurrence and the survival of patients with laryngeal tumors. *Acta Otorhinolaryngol Esp* 49 (8):637-639

Prim Espada MP, De Diego JI, Hardisson D, Madero R, Nistal M, Gavilan J (1999) Extracapsular spread and desmoplastic pattern in neck lymph nodes: two prognostic factors of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108:672-676

Robbins KT (1991) Pocket Guide to Neck dissection and TNM Staging of Head and Neck Cancer. Alexandria: American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation 1991 pp1-31

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

Robbins KT, Denys D (2000) The American head and neck society's revised classification for neck dissection. In: Johnson JT, Shaha AR (Hrsg) Proceedings of the 5th international Conference in Head and Neck Cancer. Madison: Omnipress pp 365-371

Rollo J, Rosenbom CV, Thawley S, Korba A (1981) Squamous carcinoma of the base of the tongue. Cancer 47:333-342

Schuller DE, McGuirt WF, McCabe BF, Young D (1980) The prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes. Laryngoscope 1990:557-570

Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B (1981) Surgical grand rounds. Neck dissection: Current status and future possibilities. Clin Bull 11:25-33

Shah JP (1990) Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 160:405-409

Shingaki S, Suzuki I, Nakajima T, Kawasaki T (1988) Evaluation of histopathologic parameters in predicting cervical lymph node metastasis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 66 (6):683-688

Shingaki S, Suzuki I, Kobayashi T, Nakajima T (1996) Predicting factors for distant metastases in head and neck carcinomas: An analysis of 103 Patients with locoregional control. *J Oral Maxillofac Surg* 54:853-857

Shingaki S, Nomura T, Takada M, Kobayashi T, Suzuki I, Nakajima T (1999) The impact of extranodal spread of lymph node metastases in patients with oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28 (4):279-284

Simon C, Simon M, Zenner HP (2001) Mechanismen der Invasion von Karzinomen der Kopf- und Halsregion. *HNO* 49 (11):902-909

Snow GB, Annyas AA, Van Slooten EA, Bartelink H, Hart AM (1982) Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol* 7:185-192

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

Snow GB, van den Brekel MW, Leemans CR, Patel P (1994) Surgical management of cervical lymph nodes in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Recent Results Cancer Res* 134:43-55

Snow GB (1998): Chirurgie des zervikalen Lymphsystems, Teil 1. *Laryngol Rhinol Otol* 77:93-99

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. *Cancer* 56:1597-1599

Spiro RH, Strong EW (1971) Epidermoid carcinoma of the mobile tongue. Treatment by partial glossectomy alone. *Am J Surg* 122:707-710

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* 128:565-567

Steinhart H, Schroeder HG, Buchta B, Schmidt A, Kleinsasser O (1994) Die prognostische Signifikanz von Kapseldurchbrüchen bei Halslymphknotenmetastasen von Plattenepithelkarzinomen. *Laryngol Rhinol Otol* 73:620-625

Tanner NSB, Carter RL, Dalley VM, Clifford P, Shaw HJ (1980) The irradiated radical neck dissection in squamous carcinoma: A clinico-pathological study. *Clin Otolaryngol* 5:259-271

Toker C (1963) Some observations on the deposition of metastatic carcinoma within cervical lymph nodes. *Cancer* 16:364-374

Troell RJ, Terris DJ (1995) Detection of metastases from head and neck cancers. *Laryngoscope* 105:247-250

Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R (1984) Failure at the primary site following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head neck Surg* :720-723

Weber A, Tannapfel A (2002) Prognostische Faktoren von Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 50 (1):35-42

Weber W, Reuther J, Muhling J, Ordnung R, Michel C (1992) Statistische Erhebungen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Krankengut 1981-1990. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 37:33-36

Wenzel S, Kehrl W, Bräsen J-H, Niendorf A (1998) Ein neues Schema zur Beurteilung des metastatischen Lymphknotenbefalls beim Plattenepithelkarzinom im HNO-Gebiet. *Laryngol Rhinol Otol* 77:657-662

Wenzel S, Sagowski C, Kehrl W, Metternich FU (2004) The prognostic impact of metastatic pattern of lymph nodes in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261:270-275

Werner JA (1995) Untersuchungen zum Lymphgefäßsystem der oberen Luft- und Speisewege. Shaker, Aachen

Werner JA (1997) Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals Tumoren. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Springer-Verlag, S 47-85

Werner JA, Dünne AA, Lippert BM (2002) Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen. Teil 1: Grundlagen zum lymphogenen Metastasierungsverhalten von Kopf-Hals-Karzinomen. HNO 50 (3):253-263

Werner JA, Dünne AA, Lippert BM (2002) Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen. Teil 2: Neck dissection beim klinischen N0 Hals. HNO 50 (4):370-379

Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Brandt D, Külkens C, Folz BJ, Moll R, Lippert BM (2002) Das Sentinel Node Konzept bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege – eine kritische Analyse an 100 Patienten. Laryngol Rhinol Otol 81:31-39

Wiernik G, Alcock CJ, Fowler JF, Haybittle JL, Hopewell JW, Rezvani M (1990) The predictive value of tumor classification compared with results of the British Institute of Radiology fractionation trial in the treatment of laryngopharyngeal carcinoma. Laryngoscope 100:863-872

Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (eds) (2002) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York

Woolgar JA (1995) Carcinoma of the tongue: pathological considerations in management of the neck. J R Soc Med 89:611-615

Woolgar JA, Brown JS, Scott J, West CR, Vaughan ED, Rogers S (1995) Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. Ann R Coll Surg Engl 77:325-331

Yuen APW, Lan KY, Chan ACL, Wei WI, Lam LK, Ho WK, Ho CM (1999) Clinicopathological Analysis of Elective Neck Dissection for N₀ Neck of early oral Tongue Carcinoma. Am J Surg 177:90-92

Zbaeren P, Lehmann W (1987) Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 113:762-764

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Koch danke ich für das Anvertrauen des Themas und für die Erlaubnis, in der unter seiner Leitung stehenden Klinik die Studien zur vorliegenden Dissertation durchführen zu können.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Wenzel danke ich für seine fürsorgliche und äußerst fachkundige Betreuung, sein stets offenes Ohr und seine freundschaftlichen Ratschläge in diversen Lebenslagen.

Herrn M. Supplieth aus dem Institut für Biomathematik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf danke ich für die zügige und kompetente Arbeit bei den statistischen Berechnungen.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern und Frau Susanne Thiemeyer.

Lebenslauf

Name	Tarkan Aksima
Geburtstag	3. November 1970
Geburtsort	Adapazari / Türkei
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch
Eltern	Cihat Aksima, geboren in Kuzuluk / Türkei Müzeyyen Aksima, geboren in Balikesir / Türkei
Schulbildung	
1977-1981	Bernward-Grundschule in Hildesheim
1981.1983	Orientierungsstufe in Hildesheim
1983.1990	Scharnhorstgymnasium in Hildesheim
Berufsausbildung	
02.1991 – 09.1991	Studium der Chemie an der Universität Göttingen
ab 10.1991	Studium der Zahnmedizin an der Universität Hamburg
Vorprüfungen und Examen	
10.1992	naturwissenschaftliche Vorprüfung
10.1994	zahnärztliche Vorprüfung
7.1997	Staatsexamen
Beruf	
9.1997 - 09.1999	zahnärztliche Ausbildungsassistenzeit
10.1999	Niederlassung in eigener Praxis in Hamburg
Dissertation	
10.2000 – 09.2004	Promotionsarbeit in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf

Erklärung

Eidesstattliche Versicherung:

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

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

Unterschrift: