

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Rainald Knecht

Lymphogene Metastasierungsmuster der Larynx- und Hypopharynxkarzinome

Dissertation

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

vorgelegt von:

Müveyla Yousefi
aus Salihli-Türkei

Hamburg 2011

**Angenommen von der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
16.01.2012**

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. R. Knecht

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Hess

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. med. Block

Meinem lieben Ehemann Navid, meinen Söhnen Benjamin und Daniel,
meinen Eltern Medine und Zeynel Gündogan,
meinen Schwestern Aynur, Leyla und Suna gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit	1
1.2 Larynx	3
1.2.1 Neoplasien des Larynx	3
1.3 Hypopharynx	5
1.3.1 Neoplasien des Hypopharynx	5
1.4 Lymphbahnversorgung im Kopf-Halsbereich	7
1.5 Neck dissection	10
2 Material und Methode.....	12
2.1 Patientenkollektiv	12
2.2 Präparation der operativ entfernten Resektate	13
2.3 Tumornachsorge	13
2.4 Datenverarbeitung.....	14
3 Ergebnisse.....	15
3.1 Allgemeine Ergebnisse	15
3.1.1 Gesamtzahl der Patienten, Alters- und Geschlechtsverteilung.....	15
3.1.2 Primärtumor-Lokalisation	16
3.1.3 Pathologische Primärtumorklassifikation (pTNM-Status) beim Hypopharynxkarzinom	17
3.1.4 Pathologische Primärtumorklassifikation (pTNM-Status) beim Larynxkarzinom.....	19
3.1.5 Primärtumorstadium bei Erstdiagnose	22
3.1.6 Differenzierungsgrad (Grading)	23
3.1.7 Primärtherapie	24
3.2 Analytische Ergebnisse	25
3.2.1 Zusammenhang zwischen pT und pN	25
3.2.2 Gesamtzahl der entfernten LK und LK-Metastasen	26
3.2.3 Metastasierungsfrequenz der Level nach Tumorlokalisierung und pT beim Hypopharynxkarzinom.....	28
3.2.4 Metastasierungsfrequenz der Levels nach Tumorlokalisierung und pT beim Larynxkarzinom	36
3.2.5 Gesamtüberblick der N+-Levels nach Tumorlokalisierung und pT beim Larynx- und Hypopharynxkarzinom	46
3.2.6 Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier (Fünf-Jahres- Gesamtüberleben).....	48
3.2.7 Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben	50
3.2.8 Rezidivfreies Überleben (Kaplan-Meier-Analyse).....	51

3.2.9	Multivariate Analysen zum rezidivfreien Überleben	52
3.2.10	Pathologisches Tumolvolumen und Prognose.....	53
3.2.11	Anzahl und Lage der Level und Prognose.....	58
3.2.12	UICC-Stadieneinteilung und Fünf-Jahres- Gesamtüberleben	60
4	Diskussion	61
4.2	Patientengut und Tumorstadium.....	61
4.3	Pathologische TN-Klassifikation.....	62
4.4	Pathologisches Tumolvolumen und Prognose.....	64
4.5	Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier	66
4.5.1	Fünf-Jahres-Gesamtüberleben	66
4.5.2	Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben	66
4.5.3	Rezidivfreies Überleben	67
4.5.4	Multivariate Analysen zum rezidivfreien Überleben	67
4.5.5	Anzahl und Lage der Level und Prognose.....	68
4.5.6	UICC-Stadieneinteilung und Fünf-Jahres-Gesamtüberleben	69
4.6	Lymphogene Metastasierung.....	71
4.6.1	Kontralaterale Metastasierung.....	71
4.6.2	Lymphogene Metastasierungsfrequenz	72
4.6.3	Lymphogenes Metastasierungsmuster für Larynxkarzinome und Therapieempfehlungen	73
4.6.4	Lymphogenes Metastasierungsmuster für Hypopharynxkarzinome und Therapieempfehlungen	77
5	Zusammenfassung	80
7	Literaturverzeichnis	82
8	Anhang.....	92
8.1	Larynx.....	92
8.1.1	Klinische Anatomie	92
8.1.2	TNM-Klassifikation der Larynx-Tumoren.....	94
8.2	Hypopharynx	97
8.2.1	Klinische Anatomie	97
8.2.2	TNM-Klassifikation der Hypopharynx-Tumoren	98
8.3	Pathologische Klassifikation (p).....	99
8.4	Residualtumor-Klassifikation (R-Klassifikation).....	99
8.5	Stadiengruppierung von Larynx-und Hypopharynx-Tumoren	99
9	Danksagung	100
10	Lebenslauf	101
11	Eidesstattliche Versicherung	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Primärtumorlokalisation Larynx-supraglottisch.....	16
Tabelle 3.2: Primärtumorlokalisation Larynx-glottisch.....	16
Tabelle 3.3: Primärtumorlokalisation Hypopharynx	17
Tabelle 3.4: Häufigkeit der pT-Klassifikation der Hypopharynxkarzinome.....	17
Tabelle 3.5: Häufigkeit der pN-Klassifikation der Hypopharynxkarzinome	18
Tabelle 3.6: Häufigkeit der M-Klassifikation der Hypopharynxkarzinome.....	19
Tabelle 3.7: Häufigkeit der pT-Klassifikation der Larynxkarzinome	19
Tabelle 3.8: Häufigkeit der pN-Klassifikation der Larynxkarzinome.....	20
Tabelle 3.9: Häufigkeit der M-Klassifikation der Larynxkarzinome	20
Tabelle 3.10: Häufigkeit der pT-Klassifikation für die Supraglottis	21
Tabelle 3.11: Häufigkeit der pN-Klassifikation für die Supraglottis.....	21
Tabelle 3.12: Häufigkeit der pT-Klassifikation für die Glottis	21
Tabelle 3.13: Häufigkeit der pN-Klassifikation für die Glottis	21
Tabelle 3.14: UICC-Primärtumorstadium	22
Tabelle 3.15: Differenzierungsgrad des Primärtumors.....	23
Tabelle 3.16: OP-Varianten der Neck dissection bei der Primärtherapie.....	24
Tabelle 3.17: Therapieschemen des Primärtumors.....	25
Tabelle 3.18: Zusammenhang zwischen pT und pN (Kreuztabelle)	25
Tabelle 3.19: Übersicht über die Relation der entfernten LK zu metastasierten LK pro Level	27
Tabelle 3.20: Anzahl der LK-Metastasen auf der linken Halsseite	27
Tabelle 3.21: Anzahl der LK-Metastasen auf der rechten Halsseite	28
Tabelle 3.22: Primärtumorlokalisation: Recessus piriformis rechts.....	29
Tabelle 3.23: Primärtumorlokalisation: Recessus piriformis links.....	31
Tabelle 3.24: Primärtumorlokalisation: Postkricoidgegend	34
Tabelle 3.25: Primärtumorlokalisation: Laterale Pharynxwand rechts	34
Tabelle 3.26: Primärtumorlokalisation: Laterale Pharynxwand links	35
Tabelle 3.27: Primärtumorlokalisation: Epiglottis.....	36
Tabelle 3.28: Primärtumorlokalisation: Aryepiglottische Falte links.....	38
Tabelle 3.29: Primärtumorlokalisation: Aryepiglottische Falte rechts.....	38
Tabelle 3.30: Primärtumorlokalisation: Stimmlippe links.....	39
Tabelle 3.31: Primärtumorlokalisation: Stimmlippe rechts	40
Tabelle 3.32: Primärtumorlokalisation: Taschenband links	40
Tabelle 3.33: Primärtumorlokalisation: Taschenband rechts	41
Tabelle 3.34: Primärtumorlokalisation: Taschenband beidseits.....	41
Tabelle 3.35: Primärtumorlokalisation: Vallekel links.....	42
Tabelle 3.36: Primärtumorlokalisation: Vallekel rechts	43
Tabelle 3.37: Primärtumorlokalisation: Petiolus	43
Tabelle 3.38: Primärtumorlokalisation: Vordere Kommissur median	44
Tabelle 3.39: Primärtumorlokalisation: Larynxvorderwand	44
Tabelle 3.40: Primärtumorlokalisation: Prälaryngeale Muskulatur,.....	45
Weichteile	45
Tabelle 3.41: Cox-Regression Gesamtüberleben für Larynxcarzinome.....	50
Tabelle 3.42: Cox-Regression Gesamtüberleben für Hypopharynxkarzinome.....	50
Tabelle 3.43: Cox-Regression rezidivfreies Überleben für Larynxkarzinome.....	52

Tabelle 3.44: Cox-Regression rezidivfreies Überleben für Hypopharynxkarzinome	52
Tabelle 3.45: Fünf-Jahres-Gesamtüberleben nach UICC für Hypopharynxcarzinome	60
Tabelle 3.46: Fünf-Jahres-Gesamtüberleben nach UICC für Larynxcarzinome	60
Tabelle 4.1: Mittlere Überlebenszeiten nach Anzahl der metastasierten Level.....	68
Tabelle 4.2: Mittlere Überlebenszeiten nach Lage der Level.....	68
Tabelle 4.3: Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate (%) nach UICC für Hypopharynxkarzinome.....	69
Tabelle 4.4: Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate (%) nach UICC für supraglottische Larynxcarzinome	70
Tabelle 4.5: Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate (%) nach UICC für glottische Larynxcarzinome.....	70
Tabelle 8.1: Einteilung und Terminologie des Cavum laryngis	92
Tabelle 8.2: Stadieneinteilung des Larynx und Hypopharynxkarzinoms.....	99

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.7: Topographie der Lymphknoten im Halsbereich [60]	7
Abb. 1.8: Hauptdrainagewege der laryngealen Lymphe[63].....	8
Abb. 1.9: Schematische Einteilung der zervikalen Lymphknoten in Level [69].....	9
Abb. 3.1: Altersverteilung der weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	15
Abb. 3.2: Altersverteilung der männlichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	15
Abb. 3.3: Prozentuale Verteilung der pT-Klassifikation der männlichen und weiblichen Hypopharynxkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	18
Abb. 3.4: Prozentuale Verteilung der pN-Klassifikation der männlichen und weiblichen Hypopharynxkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	18
Abb. 3.5: Prozentuale Verteilung der pT-Klassifikation der männlichen und weiblichen Larynxkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	19
Abb. 3.6: Prozentuale Verteilung der pN-Klassifikation der männlichen und weiblichen Larynxkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	20
Abb. 3.7: Prozentuale Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten nach dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	22
Abb. 3.8: Prozentuale Verteilung nach dem histologischen Grading.....	23
Abb. 3.9: N-Kategorie in Prozent der T-Kategorie	26
Abb. 3.10: N+Level-Fälle beim pT1 Recessus piriformis rechts	30
Abb. 3.11: N+Level-Fälle beim pT2 Recessus piriformis rechts	30
Abb. 3.12: N+Level-Fälle beim pT3 Recessus piriformis rechts	30
Abb. 3.13: N+Level-Fälle beim pT4a Recessus piriformis rechts	30
Abb. 3.14: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) beim Recessus piriformis rechts	31
Abb. 3.15: N+Level-Fälle beim pT1 Recessus piriformis links.....	32
Abb. 3.16: N+Level-Fälle beim pT2 Recessus piriformis links.....	32
Abb. 3.17: N+Level-Fälle beim pT3 Recessus piriformis links.....	32
Abb. 3.18: N+Level-Fälle beim pT4a Recessus piriformis links	33
Abb. 3.19: Prozentualer Anteil der Level mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) beim Recessus piriformis links	33
Abb. 3.20: N+Level-Fälle beim pT2 Postkrikoidgegend	34
Abb. 3.21: N+Level-Fälle beim pT2 und pT4b laterale Pharynxwand rechts.....	34
Abb. 3.22: N+Level-Fälle beim pT2 laterale Pharynxwand links.....	35
Abb. 3.23: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) für Postkrikoidgegend und laterale Pharynxwand rechts und links	35
Abb. 3.24: N+Level-Fälle pT1 Epiglottis-Ca	36
Abb. 3.25: N+Level-Fälle pT2 Epiglottis-Ca	37
Abb. 3.26: N+Level-Fälle pT3 Epiglottis-Ca	37
Abb. 3.27: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) Epiglottiskarzinom.....	37
Abb. 3.28: N+Level-Fälle beim pT2, pT3 u. pT4a Aryepiglottische Falte links ..	38

Abb. 3.29: N+Level-Fälle beim pT2 Aryepiglottische Falte rechts	38
Abb. 3.30: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei Aryepiglottischer Falte rechts und links	39
Abb. 3.31: N+Level-Fälle beim pT4a Stimmlippe links	39
Abb. 3.32: N+Level-Fälle beim pT3 und pT4a Stimmlippe rechts	40
Abb. 3.33: N+Level-Fälle beim pT2 Taschenband links.....	40
Abb. 3.34: N+Level-Fälle beim pT2 Taschenband rechts.....	41
Abb. 3.35: N+Level-Fälle beim pT2 Taschenband beidseits	41
Abb. 3.36: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei pT3 und pT4a Stimmlippe rechts und links und pT2 Taschenband rechts, links und beidseits	42
Abb. 3.37: N+Level-Fälle beim pT2 und pT4a Vallekel links.....	42
Abb. 3.38: N+Level-Fälle beim pT2 Vallekel rechts	43
Abb. 3.39: N+Level-Fälle beim pT2 Petiolus.....	43
Abb. 3.40: N+Level-Fälle beim pT4a Vordere Kommissur median	44
Abb. 3.41: N+Level-Fälle beim pT4a Larynxvorderwand.....	44
Abb. 3.42: N+Level-Fälle beim pT4a Prälaryngeale Muskulatur, Weichteile.....	45
Abb. 3.43: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei Vallekel links und rechts, Petiolus, Vordere Kommissur median, Larynxvorderwand und prälaryngeale Muskulatur/Weichteile	45
Abb.3.44: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei den Larynxkarzinomen	46
Abb.3.45: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei den Hypopharynxkarzinomen.....	47
Abb. 3.46: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Gesamtzahl der Patienten).....	48
Abb. 3.47: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Männer)	49
Abb. 3.48: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Frauen).....	49
Abb. 3.49: Kaplan-Meier-Analyse für das rezidivfreie Überleben	51
Abb.3.50: Kaplan-Meier-Analyse zum pathologischen Tumolvolumen beim Hypopharynxkarzinom [79].....	54
Abb.3.51: Kaplan-Meier-Analyse zum pathologischen Tumolvolumen und pN(pN0,pN2b) beim Hypopharynxkarzinom [79]	55
Abb.3.52: Kaplan-Meier-Analyse zum pathologischen Tumolvolumen beim Larynxkarzinom.....	56
Abb.3.53: Kaplan-Meier-Analyse zum pathologischen Tumolvolumen und pN (pN0, pN2) beim Larynxkarzinom	57
Abb. 3.54: Kaplan-Meier-Analyse nach Anzahl der betroffenen Level.....	58
Abb. 3.55: Kaplan-Meier-Analyse nach Lage der betroffenen Level	59
Abb. 3.56: Kaplan-Meier-Analyse nach Anzahl der betroffenen Level.....	59
Abb. 3.57: Kaplan-Meier-Analyse nach Lage der betroffenen Level	60
Abb. 8.1: Kehlkopfinneres (von der Seite)[158]	93
Abb. 8.2: Kehlkopfinneres (von hinten)[158]	93
Abb. 8.3: Karzinom der lingualen Epiglottisfläche, das zum Kehlkopf hin durchgewachsen ist [63]	94
Abb. 8.4: T1a-Karzinom der linken Stimmlippe [63]	95
Abb. 8.5: T2-Karzinom der linken Stimmlippe [63]	95
Abb. 8.6: Die Etagen des Rachenraumes (Pharynx) [159].....	97

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
A.c.e.	Arteria carotis externa
A.c.i.	Arteria carotis interna
AJCC	American Joint Committee on Cancer
et al.	aus dem lateinischen et alii(männlich), et aliae (weiblich), et alia (neutral) und bedeutet „und andere“
Gy	Gray
h	Stunde
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
li.	links
LK	Lymphknoten
mg/m ²	Dosis in Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche
mRND	modifiziert radikale Neck dissection
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
N	Nodes= Lymphknoten. Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen
ND	Neck dissection
OP	Operation
pN	Pathologische N-Klassifikation
pT	Pathologische T-Klassifikation
pTNM	Der Zusatz p (=pathologisch) vor dem TNM-Status bedeutet, dass die Klassifikation nach der histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates festgelegt wurde. Diese kann sich von der primär erhobenen klinischen Klassifikation unterscheiden.
PTV	Pathologisches Tumolvolumen

re.	rechts
RND	radikale Neck dissection
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
selek.RND	selektiv radikale Neck dissection
SND	selektive Neck dissection
T	Tumor=Beschreibung für die Tumorausdehnung
Tab.	Tabelle
TNM	Klassifikation maligner Tumore anhand von Tumorausdehnung (T=Tumor), Lymphknotenmetastasierung (N=Nodulus) und Fernmetastasen (M=Metastase) nach den international gültigen Richtlinien der UICC.
UICC	Union internationale contre le cancer
V.j.i.	Vena jugularis interna
z.B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich stellen etwa 5 % aller bösartigen Tumoren beim Mann und etwa 1 – 2 % bei der Frau dar [1]. Weltweit werden jährlich etwa eine halbe Million Tumoren im Kopf-Hals-Bereich neu diagnostiziert. In Europa gibt es unter Berücksichtigung regionaler Schwankungen etwa 50.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Einer der Hauptgründe für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren sind Tabakkonsum und übermäßiger Alkoholgenuss [2]. Zu den ätiologischen Risikofaktoren wird in den nächsten Kapiteln noch näher eingegangen.

Bei den Kopf-Hals-Tumoren stellen die Malignome des Larynx mit etwa 40 % die größte Gruppe dar [3]. Die schlechteste Prognose im oberen Aerodigestivtrakt haben trotz multimodaler Therapiekonzepte weiterhin die Hypopharynxkarzinome, zum einen wegen ihrer frühen lymphogenen Metastasierung, zum anderen wegen der späten Diagnosestellung infolge fehlender oder geringer Symptomatik [4] [5]. Die lymphogene Metastasierung ist somit ein entscheidendes Kriterium für die Prognose, nicht nur für das Hypopharynxkarzinom, sondern auch für das Larynxkarzinom und alle anderen Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege. Bei Vorhandensein von zervikalen lokalisierten Lymphknotenmetastasen sinkt die Fünf-Jahres-Überlebensrate zum Teil drastisch [6] [7] [8].

Umfangreiche Untersuchungen und Studien zur lymphogenen Metastasierung bei Kopf-Hals-Tumoren wurden bereits durchgeführt und untermauern somit die Bedeutung dieses Gebietes nicht nur für die Wissenschaft, sondern gerade für den Kliniker und den von ihm betreuten Patienten. Allein die Modifizierung der radikalen Halsausräumung (RND) im Rahmen der Primärtumorthherapie hat für den Patienten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität ohne Einbußen in der Prognose erbracht [9] [10].

In Studien zur Lebensqualität der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist festgestellt worden, dass die Qualität der Stimme bzw. der Sprechfähigkeit nach einer operativen Therapie von Hypopharynx- und Larynxtumoren eine größere Bedeutung spielt als das reine Überleben [11] [12] [13].

Demnach ist es unverzichtbar, die chirurgische Therapie des Patienten so selektiv, jedoch so effektiv wie möglich zu gestalten, um über das reine Überleben hinaus den Patienten zufriedenzustellen. Daraus folgt unweigerlich die Notwendigkeit, weitere Untersuchungen zur Erhärtung schonenderer therapeutischer Konzepte durchzuführen, um in Zukunft zu einer standardisierten Therapiestrategie für Kopf-Hals-Tumoren beizutragen. Ein Teilaspekt ist dabei die modifizierte radikale Neck dissection (mRND), die zwar im Wandel der Zeit ihre klassisch radikale Form verändert hat und für keine Primärtumorlokalisation mehr unkritisch befürwortet werden kann [14] (siehe hierzu Kapitel 1.7), aber immer noch oftmals in ihrer modifizierten radikalen Form zur kurativen Therapie eingesetzt wird. Würde es nun gelingen, mit dieser Dissertation ein bestimmtes Metastasierungsmuster für Larynx- und Hypopharynxkarzinome abhängig von Größe (pT) und Lokalisation des Primärtumors zu entdecken, oder zumindest eine signifikante Tendenz der

Metastasierung für Larynx- und Hypopharynxkarzinome herauszukristallisieren, so kann diese Information zur Verbesserung der individuellen Therapieplanung mit schonenderem primär chirurgischem Vorgehen im Sinne des Patienten genutzt werden. Somit könnte überlegt werden, ob die selektive Neck dissection (SND) ohne Zugeständnisse an die Prognose in ihrem Ausmaß noch strikter limitiert werden kann und welcher Stellenwert der SND in ausgewählten Fällen auch beim N+-Hals zukommt [15]. Vor allem beim N0-Hals könnten sich eventuell die Anhänger der funktionellen ND vor dem Hintergrund einer möglichen Übertherapie metastatisch mit hoher Sicherheit nicht befallener Regionen zur Durchführung weniger ausgedehnter Lymphknotenausräumungen entschließen [15]. Andererseits könnten die Ergebnisse aus dieser Dissertation im Vergleich zu bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen zu diesem Thema dazu beitragen, entweder eine Bestätigung der Metastasierungsmuster zu finden oder eine Diskrepanz festzustellen, so dass sowohl das eine als auch das andere letztendlich ein Überdenken und eine Aktualisierung des Therapieregimes bedeuten. In diesem Sinne kann kein wissenschaftlicher Beitrag sein Ziel verfehlen, da er in irgendeiner Art und Weise zur Erneuerung und zum Fortschritt beiträgt, auch wenn das ursprünglich zu erwartende Ergebnis anders ausfällt.

1.2 Larynx

1.2.1 Neoplasien des Larynx

Das Larynxkarzinom ist mit einem Anteil von 40 % in Europa der häufigste bösartige Tumor des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes [3]. Insgesamt macht es 1 – 2 % aller Malignome aus. In Deutschland erkranken daran jährlich etwa 2500 Männer und 400 Frauen, somit erkranken Männer deutlich häufiger als Frauen. Allerdings führte ein Wandel des Rauchverhaltens beider Geschlechter in den letzten Jahrzehnten zu einer Zunahme der Inzidenz für Larynxkarzinome bei Frauen [16]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt um das 60. Lebensjahr, das bedeutet, die Patienten sterben etwa 6 Jahre früher als beim mittleren Erkrankungsalter an bösartigen Tumoren insgesamt.

Als exogene Ursachen für die Entstehung des Larynxkarzinoms sind vor allem das Rauchen, aber auch der Alkoholgenuss zu nennen [17] [18] [19] [20]. Das Risiko eines Zigarettenrauchers, mit mehr als 50 Packungsjahren (PJ) ein Larynxkarzinom zu entwickeln, ist bis zu zehnmal höher als das eines Nichtraucher [3]. Zigarren- und Pfeifenraucher haben ein 1,6 – 4fach erhöhtes Risiko, ein Larynxkarzinom zu erleiden. Bei kombiniertem Konsum von sowohl Tabak als auch Alkohol, wie er bei der Mehrzahl der Betroffenen vorliegt, steigt das Risiko überadditiv an [21] [22]. Jedoch auch Alkohol alleine trägt unabhängig vom Nikotinabusus als dosisabhängiges Risiko zur Entstehung des Larynxkarzinoms bei [3] [22] [23].

Als weitere exogene Karzinogene spielen vor allem die meist beruflich bedingten Expositionen von Schadstoffen wie Asbest- und Zementstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen eine Rolle [24]. Vor allem bei asbestbedingter Erkrankung ist mittlerweile eine Anerkennung als Berufskrankheit gewährleistet [25].

Seltenere Ursachen mit einer karzinogenen Potenz, die mit der Entwicklung eines Larynxkarzinoms in Verbindung gebracht werden, sind Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) Typ 16, 18, 31 und 33 [26] [27]. Darüber hinaus wird auch Vitaminmangel, vor allem von Vitamin C, E, Carotinen und Folsäure [28] und chronischer gastroösophagealer Reflux [29] [30] mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko an Larynxkarzinomen assoziiert.

Auch genetische Faktoren und Genvariationen von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen [31] [32] [33] [34] [35] und DNA-Reparaturenzymen [36] [37] [38] werden immer mehr im Hinblick auf junge Patienten und Nichtraucher mit der Pathogenese von Larynxkarzinomen in Verbindung gebracht.

Bei der Karzinogenese geht man heute davon aus, dass letztendlich diese endogenen und exogenen Faktoren mit der Zeit zu einer mehrschrittigen Transformation von gesunden Zellen zu malignem Tumorgewebe führen. Dies wird als Multistep-Vorgang bezeichnet und gliedert sich in drei Phasen, die in Initiation, Promotion und Progression unterteilt werden [25]. Dabei führen die erwähnten Noxen zu einer Epithelschädigung mit konsekutiver Epithelreaktion im Sinne einer Hyperregeneration, Hyperplasie oder Hyperkeratose. Dauert die Einwirkung der schädigenden Noxe noch länger an, so kann es zu Epitheldysplasien führen und weiter fortschreitend in ein Carcinoma in situ übergehen. Im Stadium des Carcinoma in situ ist dann eine Regeneration dieser

Gewebsschädigung nicht mehr möglich, so dass es jederzeit zur Entwicklung eines invasiven Karzinoms mit Metastasierungstendenz kommen kann [25]. Etwa 90 – 95 % aller Larynxkarzinome sind Plattenepithelkarzinome [16], andere Malignome wie z.B. das verruköse und das anaplastische Karzinom sowie das Chondrosarkom sind mit 1 – 2 % sehr selten .

Die meisten Larynxkarzinome sind mit einem Anteil von 60 % im Bereich der Stimmlippenebene lokalisiert, 35 – 40 % in der supraglottischen Region und etwa 1 – 5 % nur in der subglottischen Region [25].

Die Prognose der Larynxkarzinome hängt stark mit der Lokalisation des Karzinoms und der hieraus resultierenden unterschiedlichen Symptomatologie zusammen. Die glottischen Karzinome haben als typisches Erstsymptom Heiserkeit, so dass Betroffene oft frühzeitig einen Arzt konsultieren und somit eine Frühdiagnose und damit rechtzeitige therapeutische Konsequenzen möglich sind. Frühdiagnose spielt eine große Rolle, da Frühstadien von glottischen Karzinomen gegenüber anderen Kopf-Hals-Malignomen mit 90 % 5-Jahres-Überlebensrate bei T1- und T2-Karzinomen eine exzellente Prognose haben [25]. Diese gute Prognose ist allerdings nicht nur von der frühen Diagnosestellung abhängig, sondern auch von den unterschiedlichen Lymphabflussverhältnissen mit dem Vorteil, dass im Bereich der Glottis die Lymphkapillaren nur spärlich ausgebildet sind und so das Metastasierungspotential gering ist [25].

Supraglottische Karzinome sind durch unspezifischere Symptomatik wie unbestimmte Halsbeschwerden, Globusgefühl, kloßige Sprache oder ins Ohr ausstrahlende Schmerzen gekennzeichnet, meist jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien, so dass sie oft erst später erkannt werden. Atemwegsobstruktion mit Dyspnoe und Stridor kann auch das erste Symptom eines Kehlkopfkarzinoms sein, vor allem bei subglottischen Tumoren.

Die 5-Jahres-Überlebenszeit bei supraglottischen Karzinomen beträgt für T1-Tumoren ca. 80 %, für T2-Tumoren ca. 70 % und für T3- und T4-Tumoren 50 % bzw. 30 % [25]. Insgesamt spielt für die Prognose der Larynxkarzinome das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Lymphknotenmetastasen eine entscheidende Rolle, da das Vorliegen von Lymphknoten (LK)-Metastasen die 5-Jahres Überlebensrate um 50 % reduziert [25].

Der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten eines Symptoms bis zur endgültigen Diagnosestellung beträgt durchschnittlich 100 Tage.

Die Therapie der Wahl bei Larynxkarzinomen ist weiterhin die chirurgische Tumorentfernung mit oder ohne ND. In der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO)-Klinik in Frankfurt am Main wird bei T1-Stimm lippenkarzinomen die endolaryngeale Laserchirurgie bevorzugt, erst bei Übergreifen auf die vordere Kommissur kommt die vertikale frontolaterale Teilresektion nach Leroux-Robert zum Einsatz. Auch bei kleineren Tumoren der Supraglottis kann die endolaryngeale Laserchirurgie durchgeführt werden, bei größerem ausgedehntem Befund und beim subglottischen Karzinom wird eine Laryngektomie vorgenommen. Bei den supraglottischen Karzinomen wurde bei halbseitigem Befund früher die Hemilaryngektomie durchgeführt, heute kommt sie nur noch selten zum Einsatz. Ist der Tumor nur auf Epiglottis und Taschenband beschränkt, so ist die horizontale supraglottische Teilresektion nach Alonso die Methode der Wahl [39]. Der Einsatz einer zusätzlichen Chemo- und Strahlentherapie wird nach dem individuellen Therapiekonzept diskutiert und auf den Patienten abgestimmt.

Der therapeutische Nutzen einer alleinigen Radiochemotherapie wird in der gegenwärtigen Forschung klinisch untersucht, ist jedoch aktuell noch kein standardisiertes Therapiemodell.

1.3 Hypopharynx

1.3.1 Neoplasien des Hypopharynx

Hypopharynxkarzinome machen einen Anteil von 5 – 10 % aller Malignome im oberen Aerodigestivtrakt [40] und 0,5 % aller bekannten Tumoren aus. Die jährliche Inzidenz beträgt 3 pro 100.000 Einwohner, auch hier mit einer Dominanz für das männliche Geschlecht im Verhältnis 7:1 bei Sinus piriformis-Tumoren und 4:1 bei Hypopharynxhinterwand-Tumoren [41]. Allerdings bilden die Tumoren der Postkrikoidgegend des Hypopharynx hierbei eine Ausnahme, da Frauen häufiger betroffen sind [40]. Der Grund dafür könnte das Plummer-Vinson-Syndrom sein, das bei nordeuropäischen Frauen im Zusammenhang mit Karzinomen der Postkrikoidgegend beschrieben wurde und in den meisten Fällen auch mit einem Tumorbefall des oberen Ösophagus assoziiert ist [42]. Auch insgesamt konnte aufgrund des veränderten Konsumverhaltens von Alkohol und Zigaretten bei Frauen in verschiedenen epidemiologischen Studien der letzten Jahre Hinweise auf eine rasante Zunahme der Inzidenz von nikotin- und alkoholkorrelierenden Tumoren festgestellt werden [43]. Das Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 75 Jahren mit einem medianen Alter von 59 bis 63 Jahren [40].

Bei den Hypopharynxkarzinomen handelt es sich in mehr als 95 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome, sehr selten finden sich basaloide, adenosquamöse, verruköse Subgruppen, ebenso selten sind auch Adenokarzinome, Lymphome und Sarkome [40]. Für die Ätiologie der Hypopharynxkarzinome entscheidend ist wie bei den Larynxkarzinomen der langjährige Konsum von Tabak und Alkohol [44]. Die Exposition gegenüber bestimmten Ölen, Metallstaub, asbesthaltigem Zement und verschiedenen Lösungsmitteln sowie bestimmten Kohle- und Teerprodukten ist ebenso als Risikofaktor bei der Karzinomentstehung im Hypopharynx zu berücksichtigen [45].

Eine mangelhafte Zahn- und Mundhygiene und daraus resultierende pathologische Speichelzusammensetzung kann sich ebenfalls begünstigend auf die Tumorentstehung auswirken [46]. Darüber konnte in neueren molekularbiologischen Untersuchungen grundsätzlich eine zusätzliche genetische Prädisposition bei den meisten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich mit häufiger Überexpression von Apoptose-hemmenden Onkogenen (v.a. ras-Onkogene) sowie Mutationen von Tumorsuppressorgenen (z.B. p53) gezeigt werden [47] [48]. Allerdings konnte bislang keine prognostische Wertung aus diesen Untersuchungsergebnissen abgeleitet werden.

Insgesamt betrachtet sind die ätiologischen Risikofaktoren bei den plattenepithelialen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mehr oder weniger gewichtet gleich.

Die häufigste Lokalisation der Hypopharynxkarzinome ist der Sinus piriformis mit einem Anteil von über 65 %. Die Karzinome der Postkrikoidgegend machen weniger als 10 % der Hypopharynxkarzinome aus [40]. Da die Symptome der Hypopharynxkarzinome sehr unspezifisch sind, gehen die meisten Patienten leider erst in einem bereits weit fortgeschrittenem Tumorstadium zum HNO-Arzt [49] [4].

Haben sich bereits tumorbedingte Beschwerden eingestellt, so beklagen die Patienten meistens Dysphagie, Odynophagie mit Schmerzausstrahlung in ein Ohr, Globusgefühl sowie gelegentliche Aspiration von Speichel oder Nahrung. Desweiteren kann es bei fortgeschrittenem Tumorwachstum mit Infiltration des Larynx zu Stimmstörungen und Luftnot kommen. Aufgrund dieser späten Diagnosestellung der Hypopharynxkarzinome infolge relativer Symptomarmut, verknüpft mit oftmals nur unregelmäßigen Arztbesuchen dieser Patienten, gibt es bereits bei fast der Hälfte aller Patienten zervikale Lymphknotenmetastasen, die die Prognose entscheidend mit beeinflussen [4] [5]. Karzinome im Bereich des Sinus piriformis haben bereits bei Erstdiagnose in ca. 75 % der Fälle palpable ipsilaterale LK [50] und in 5 % der Fälle sogar schon kontralaterale Lymphknoten, so dass sie insgesamt eine noch schlechtere Prognose haben. Zudem haben Hypopharynxkarzinome mit etwa 25 % die höchste Inzidenz für Fernmetastasen, bevorzugt in Lunge, Leber und Skelett.

Die Prognose der Hypopharynxkarzinome hat sich insgesamt betrachtet trotz multimodaler Therapiekonzepte in den letzten 10 Jahren leider nur unwesentlich verändert. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ab Stadium II maximal 14 - 28 %, wobei die meisten lokoregionären Rezidive innerhalb der zwei posttherapeutischen Jahre auftreten und zum Versterben des Patienten führen. Die Erstdiagnose der Karzinome im Stadium I ist eher als Zufallsprodukt zu deuten, hat dann aber mit 70 % 5-Jahres-Überlebensrate die beste Prognose [41]. In einzelnen neueren Studien konnte jedoch bei simultaner Gabe einer Chemoradiotherapie bei fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen, die nicht Larynx erhaltend operiert werden konnten, eine deutliche Verbesserung der Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 58,9 % festgestellt werden [51]. Es ist abzuwarten, ob eine weitere Modifikation und Intensivierung der Behandlungsmethode in einem standardisiertem Therapiekonzept für Hypopharynxkarzinome in den nächsten Jahren zu einer allgemeinen Prognoseverbesserung führt.

Zur Therapie des Hypopharynxkarzinoms wurden in den letzten Jahrzehnten unterschiedliche Behandlungskonzepte beschrieben. Die heute noch am häufigsten angewandte chirurgische Methode ist dabei die Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie, sowie die ein- oder beidseitige ND. Bei fortgeschrittener Tumorausdehnung wird häufig die zirkuläre Pharyngolaryngektomie mit konsekutiver Hypopharynxrekonstruktion durchgeführt. Eine anschließende Nachbestrahlung kommt oftmals bei hohem Risiko für mikro- oder makroskopischen Tumorrest noch hinzu [52].

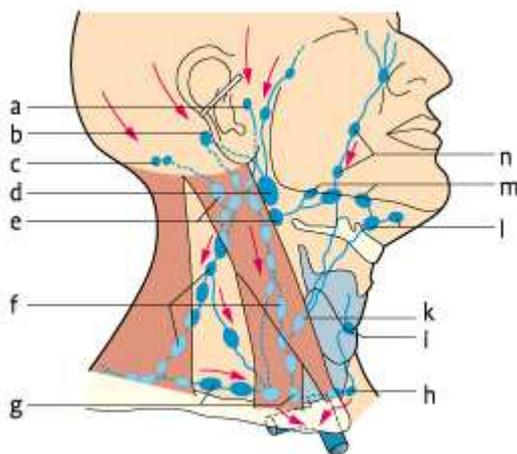
In den letzten Jahren wurden auch zunehmend die alleinige Bestrahlung [53] oder die kombinierte Radiochemotherapie als kurativer Behandlungsansatz angewandt [54] [55] [56]. Für die primäre alleinige Radiotherapie kommen allerdings nur die Stadien I – II (T1 – 2 N0) ohne LK-Metastasen in Frage. Allerdings wird aufgrund der hohen Metastasierungsrate (75 %) und des Risikos von klinisch

okkulten (38 %) sowie kontralateralen Metastasen (36 %) auch bei klinischem N0-Hals eine beidseitige ND nicht selten in Erwägung gezogen [52].

1.4 Lymphbahnversorgung im Kopf-Halsbereich

Die Lymphbahnversorgung im Kopf-Hals-Bereich erfolgt über ca. 300 in diesem Gebiet lokalisierte Lymphknoten, wobei sich der größte Teil der Lymphknoten im Halsbereich befindet. Anatomisch werden die zervikalen Lymphknoten in eine oberflächliche und tiefe Gruppe unterteilt. Das Lymphgefäßsystem wurde erstmals im Jahre 1952 durch Injektion eines wasserlöslichen Kontrastmittels von Kinmonth dargestellt [57]. Weitere Untersuchungen zum Lymphabfluss folgten, hierbei galt das besondere Interesse den Hauptdrainagewegen bestimmter anatomischer Strukturen, so dass heute zweifelsfrei festgestellt werden kann, dass der Lymphabfluss entlang bevorzugter und relativ konstanter Drainagerichtungen und Lymphknotengruppen unter Berücksichtigung einer individuellen Variabilität erfolgt [58] [59] [14].

In Abbildung 1.7 ist die Topographie der Halslymphknoten dargestellt und erläutert.



a: Nll. parotidei; **b:** Nl. retroauricularis; **c:** Nll. occipitales; **d:** Nl. jugulodigastricus; **e:** Nll. cervicales laterales profundi superiores; **f:** Nll. cervicales laterales profundi inferiores; **g:** Nll. supraclaviculares; **h:** Nll. tracheales; **i:** Nl. prelaryngeus; **k:** Nl. juguloomohyoideus; **l:** Nll. submentales; **m:** Nll. submandibulares; **n:** Nll. buccinatorii (Nl.: Nodus lymphoideus, Nll.: Nodi lymphoidei)

Abb. 1.7: Topographie der Lymphknoten im Halsbereich [60]

Im Bereich des Larynx sind die Lymphgefäße je nach Region unterschiedlich dicht ausgeprägt. Während im supraglottischen Raum die höchste Lymphgefäßdichte herrscht – mit Ausnahme des Petiolus und des Gewebes um das Ligamentum thyreoepiglotticum – sind im Bereich des vorderen Stimmlippendrittels an der Plica vocalis die Lymphgefäße am spärlichsten ausgebildet. Most und De Santi sind die ersten bekanntesten Forscher, die die lymphatischen Hauptdrainagewege des Larynx untersucht und beschrieben haben, hiernach fließt die Lymphe aus der supraglottischen Region und aus dem größten

Bereich der Glottis gemeinsam mit der Lymphe des kranialen Hypopharynxabschnittes überwiegend zu den kranio- und mediojugulär lokalisierten Nodi lymphatici cervicales profundi (Level II und III). Die Drainage der subglottischen Lymphe erfolgt vorwiegend zu den medio- und caudojugulär lokalisierten Lymphknoten (Level III u. IV) und vereinzelt auch zu den präalaryngealen Lymphknoten. [61] [62]. In Abbildung 1.4 sind die laryngealen Hauptdrainagewege vereinfacht dargestellt.

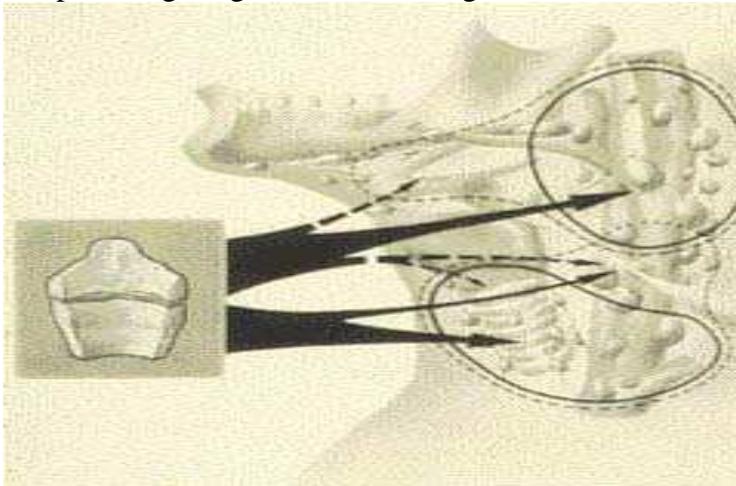


Abb. 1.8: Hauptdrainagewege der laryngealen Lymphe[63]

Der Lymphabfluss des Hypopharynx erfolgt ebenfalls vorwiegend zu den Lymphknoten der kranio- und mediojugulären Gruppe (Level II und III), wobei die Lymphe der Rachenhinterwand zunächst in retropharyngeale Lymphknoten und anschließend in die kranio- und mediojugulären Lymphknoten fließt. So ist auch die hohe Metastasierungsrate der Rachenhinterwand-Karzinome mit über 40 % in retropharyngeale Lymphknoten zu erklären [64]. Bei tiefsitzenden Hypopharynxkarzinomen ist auch eine häufige Metastasierung in paratracheale Lymphknoten und in Lymphknoten des oberen Mediastinums beobachtet worden [40].

Aufgrund dieser Gesetzmäßigkeiten zur bevorzugten Metastasierungsrichtung eines Plattenepithelkarzinoms des oberen Aerodigestivtraktes entstanden im Laufe der Zeit diverse Klassifikationen der Lymphknoten in bestimmte Regionen, hierbei war Rouvière im Jahre 1932 einer der ersten, der diese eingeführt hat [59]. Später entwickelte Lindberg im Jahre 1972 infolge einer Untersuchung an 2044 Patienten eine klinisch praktikablere Einteilung der Lymphregionen in neun Halslymphknotengruppen [65]. Im weiteren Verlauf wurde im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York von dem Kopf-Hals-Chirurgen Shah et al. im Jahre 1981 eine Halslymphknotenklassifikation in 5 sog. Levels erarbeitet [66].

Robbins veröffentlichte im Jahre 2000 dann eine überarbeitete Version mit Hinzunahme des vorderen Kompartiments als sechsten Level [67].

Nach der aktuellen Nomenklatur des AJCC (American Joint Committee on Cancer) in der Version von 01.04.00 werden die regionalen Lymphknoten nach bevorzugten Metastasierungsregionen von Kopf-Hals-Tumoren in sieben Levels unterteilt [68]. Diese Level-einteilung des AJCC bildet auch die Basis meiner Auswertungen der Metastasierungsmuster für Larynx-und

Hypopharynxkarzinome in der vorliegenden Dissertation, wobei eine Subgruppeneinteilung von Level II in a, b, und c, sowie von Level V in a und b erfolgte.

Im folgenden ist die Einteilung der Lymphknoten des Kopf-Hals-Bereichs gemäß den Leitlinien des AJCC in der Version 01.04.00 erläutert:

Level I (submentale und submandibuläre Lymphknoten)

Er wird begrenzt durch den Unterkiefer, den hinteren Bauch des M. digastricus, das Zungenbein und die Mittellinie.

Level II (obere juguläre Lymphknoten)

Er dehnt sich vom Zungenbein und der Karotisbifurkation nach oben bis zur Schädelbasis aus, in anterior-posteriorer Richtung reicht er von der Sehne des M. digastricus bis zum Hinterrand des M. sternocleidomastoideus.

Level III (mittlere juguläre Gruppe)

Er reicht von der Oberkante des Schilddrüsenknorpels und der unteren Begrenzung von Level II zwischen Hinterkante des M. omohyoideus und Hinterkante des M. sternocleidomastoideus nach unten bis in Höhe des Ringknorpels.

Level IV (untere juguläre Gruppe)

Dieser liegt zwischen M. sternohyoideus und Hinterkante des M. sternocleidomastoideus, unterhalb von Level III bis zur oberen Thoraxapertur.

Level V (hinteres Halsdreieck)

Er wird begrenzt durch die Hinterkante des M. sternocleidomastoideus, den Vorderrand des M. trapezius und die Klavikula.

Level VI (vorderes Halsdreieck)

Er dehnt sich zwischen den medialen Begrenzungen der Gefäß-Nerven-Scheide beidseits aus und wird oben durch das Zungenbein und unten durch Klavikula und Sternum begrenzt.

Level VII (oberes Mediastinum)

Er befindet sich im oberen Mediastinum im Raum zwischen den beiden Schlüsselbeinen. Die obere Kante des Manubrium sterni bildet die Grenze von Level VI zu Level VII.

Zu diesen sieben Lymphknotengruppen hinzu kommen noch die fazialen, nasolabialen, retroaurikulären, subokzipitalen Lymphknotengruppen, außerdem die parotidealen sowie die retropharyngealen Lymphknoten.

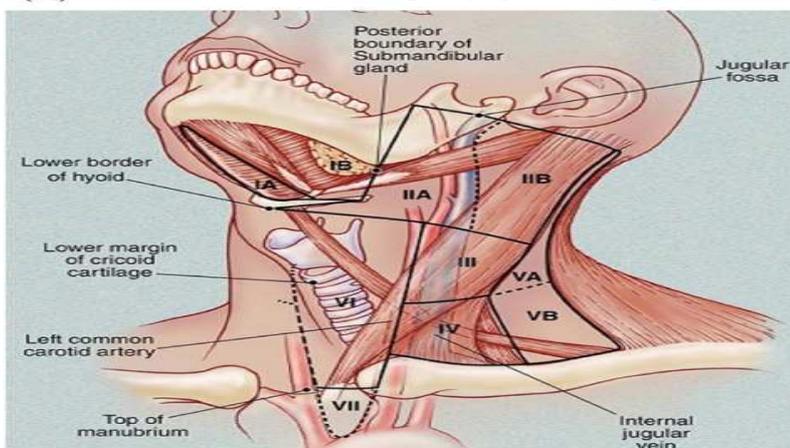


Abb. 1.9: Schematische Einteilung der zervikalen Lymphknoten in Level [69]

1.5 Neck dissection

Neck dissection (ND) bedeutet definitionsgemäß die Halsausträumung mit Entfernung der regionären Lymphknoten. 1906 war Crile der erste Chirurg, der neben der Operation des Primärtumors die **radikale Neck dissection (RND)** durchführte. Das bedeutet die Entfernung aller tumorseitigen Halslymphknoten sowie des Muskulus sternocleidomastoideus, der Vena jugularis interna und des Nervus accessorius [70]. Gibt es Hinweise auf fixierte Halslymphknoten und die Infiltration des umgebenden Gewebes, so ist die RND heute noch Therapie der Wahl, ansonsten ist die Anwendung der radikalen Form stark unter Kritik geraten. Zum einen kann auch bei dieser radikalen Methode eine vollständige Entfernung aller Lymphabflusswege aus der Mundhöhle nicht erreicht werden, zum anderen hat der Patient postoperativ durch die Opferung der Nachbarstrukturen viele funktionellen Einschränkungen [71]. Kommt es zur Entfernung weiterer Lymphknotengruppen und weiterer nichtlymphatischer Strukturen, so wird es **erweiterte RND** genannt [70].

Im Laufe der Zeit wurde dann 1962 von Suarez die **mRND** oder **funktionelle ND** vorgestellt. Hierbei werden die Lymphknotenmetastasen radikal entfernt, jedoch werden Muskulatur, Nervus accessorius und Vena jugularis interna geschont, wenn sie nicht infiltriert sind [70].

Später wurde dann das Prinzip **der SND** entwickelt, welche sich auf die von Lindberg im Jahre 1972 beschriebene lokalisationspezifische Metastasierungsausrichtung von Kopf-Hals-Tumoren bezog. Bei dieser Form der ND werden nur die Lymphknotenstationen entfernt, die von Metastasen bevorzugt werden, dabei werden nichtlymphatische Strukturen geschont, wenn sie nicht infiltriert sind [65].

Für die SND gibt es noch weitere Einteilungen, welche sich nach der reserzierten Lymphknotenregion richtet.

- supraomohyoidale SND
- posterolaterale SND
- laterale SND
- anteriore SND
- anterolaterale SND

Die SND wird für diejenigen Patienten empfohlen, bei denen es zwar klinisch noch keine Lymphknotenmetastasen gibt, für die aber die Risikoeinschätzung für das Vorliegen von okkulten Metastasen 20 % und mehr beträgt. Dabei spielt vor allem die Lokalisation, die Eindringtiefe und die Primärtumorgröße eine wichtige Rolle [15], wobei eine Eindringtiefe des Tumors von mehr als 4 mm signifikant mit Metastasenbildung assoziiert wird [72].

Für die Wahl der Variante ND bei der individuellen Therapieplanung des Patienten spielt neben der Lokalisation und Größe des Primärtumors als entscheidendes Kriterium das klinische Vorliegen von Lymphknotenmetastasen die wichtigste Rolle.

Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (klinisches N+-Hals) gibt es insgesamt eindeutigere Therapiekonzepte als bei Therapie des N0-Halses.

Während bei einem N+-Hals das Ausmaß der ND diskutiert wird, wobei mehr zur Ausräumung aller Lymphknotenregionen geneigt wird, so führt das Fehlen von Lymphknotenmetastasen zu einer grundsätzlich kontroversen Diskussion über die Therapie des N0-Halses [15].

Immer mehr wächst das Bestreben, dem Patienten ein eventuelles Übermaß an chirurgischer Behandlung zu ersparen, dabei jedoch die bestmögliche Therapie im Sinne des Patienten unter geringster Beeinträchtigung seiner Lebensqualität zu sichern. Die früher übliche RND ist seit den siebziger Jahren zunehmend der funktionserhaltenden, mRND oder SND gewichen. Schlechtere onkologische Ergebnisse waren durch dieses Vorgehen nicht erkennbar, jedoch deutliche funktionelle und kosmetische Vorteile [9] [10]. So war der initiale Beweggrund zu meiner Dissertation auch, eventuell vorhandene Metastasierungsmuster bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen festzustellen, um davon ausgehend die chirurgische Therapie des Patienten so selektiv wie möglich zu gestalten, und damit dem Patienten eine daraus resultierende größere psychische und physische Beeinträchtigung zu ersparen.

2 Material und Methode

2.1 Patientenkollektiv

Über den Zeitraum von April 1995 bis Juli 2004 wurden Daten von insgesamt 170 Patienten mit der histologisch gesicherten Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Larynx- oder Hypopharynx an der HNO-Klinik der Universitätsklinik Frankfurt am Main retrospektiv erfasst und ausgewertet. Die Studie umfasste ausschließlich Patienten, die mit einem kurativen Ansatz operativ therapiert werden konnten. Hierzu wurde das Tumorarchiv sowohl noch lebender als auch bereits verstorbener Patienten der HNO-Klinik gesichtet. Der Verlauf der Tumorerkrankung konnte zum einen aus den chronologisch geführten Patientenakten der Tumorsprechstunde zur Tumornachsorge in der HNO-Poliklinik entnommen werden und zum anderen aus dem hausinternen Datenbanksystem ([adOnco](#)) eingesehen werden. Das adOnco-Datenbanksystem wurde eigens zur klinischen und wissenschaftlichen Dokumentation von onkologischen Daten im HNO-Bereich erstellt und erleichtert somit nicht nur die klinisch-onkologische Routine, sondern auch die Erfassung von Tumorparametern, so dass bereits im klinischen Alltag wissenschaftliche Auswertungen durchgeführt werden können. Nach Erfüllung bestimmter Einschlusskriterien wurden die Patientendaten nach genau festgelegten Gesichtspunkten in einer dafür erstellten Excel-Tabelle erfasst.

Einschlusskriterien:

1. Plattenepithelkarzinom der Lokalisation
 - Hypopharynx
 - Larynx
2. Operative Therapie vom Primärtumor und Lymphknotenmetastasen unter kurativer Zielsetzung
3. Histologische Aufarbeitung mit Angabe von Größe und Lymphknotenstatus

Datenerhebung:

Die vorliegenden Akten wurden mit Hilfe einer Excel-Tabelle ausgewertet. Dabei wurden erfasst:

1. Patientenbezogene Daten:
(Name, Vorname, Alter, Geschlecht)
2. Datum der Erstdiagnose
(bezieht sich auf den histologisch gesicherten Zeitpunkt)
3. Daten der Tumoroperation
(Operationsart, einseitig, beidseits)
4. Tumordaten

- (Lokalisation, Größe, Tumorklassifikation nach UICC und TNM, Grading, R-Klassifikation)
5. Daten der operativ entfernten Lymphknoten (Größe, N+, N-, Levelzuordnung)
 6. Daten der Tumornachsorge (Datum der letzten Vorstellung, Datum und Lokalisation vom: LK-Rezidiv, Lokalrezidiv, Spätmetastase, Zweittumor, Residualtumor, Therapie, Todeszeitpunkt, Todesursache: tumorbedingt, nicht tumorbedingt)
 7. Überlebenszeiten in Monaten (Rezidivfreies-, Spätmetastasefreies-, Zweittumorfrees-, Residualtumorfrees-Überleben, Gesamtüberleben)

2.2 Präparation der operativ entfernten Resektate

Die operativ entnommenen Resektate wurden als erstes makroskopisch beschrieben und ausgemessen und danach in einer 4%igen Formalin-Lösung fixiert. Auch das Tumolvolumen wurde als Produkt von den drei längsten Tumorausdehnungen in Kubikmillimeter vor der Fixation in Formalin bestimmt. In gleicher Weise wurden die Lymphknoten direkt nach Entnahme in drei Dimensionen ausgemessen und nach der realen anatomischen Lage so genau wie möglich auf eine entsprechend vorbereitete Kopie eines Halsdreiecks eingezeichnet, die dazugehörigen Maße eingetragen und mit den Patientendaten versehen. Für die spätere Zuordnung mit den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchung wurden die eingezeichneten und eingeschickten Lymphknoten identisch nummeriert. Die so vorbereiteten Dokumente wurden dann für jeden Patienten alphabetisch im Tumorklabor in Ordner einsortiert. Anschließend wurden die Resektate weiter präpariert, so dass repräsentative Tumorblocks freigelegt und in Paraffin eingelegt wurden. Die genaue anatomische Lokalisation des Tumors wurde festgelegt und dokumentiert. Zur weiteren histologischen Aufarbeitung und Untersuchung wurden die Tumorschnitte in das Senckenbergsche Institut für Pathologie in domo gebracht. Dort wurden gemäß dem AJCC der Differenzierungsgrad (Grading), die postoperative TNM-Klassifikation und mögliche Infiltrationen des vaskulären, perineuralen und lymphatischen Gewebes sowie der Befall von Knorpelgewebe – vor allem das des Thyroid und des Crikoids – untersucht und genauestens erfasst.

2.3 Tumornachsorge

Die erste Nachsorge der Patienten erfolgte drei Monate nach Abschluss der Behandlung und beinhaltete eine komplette klinische Untersuchung, eine Sonographie des Halses sowie eine radiologische Untersuchung der Lungen.

Danach musste der Patient sich alle drei Monate für die ersten drei Jahre, sowie alle sechs Monate für das dritte bis sechste Jahr erneut zur Nachsorge in der Tumorsprechstunde der HNO-Poliklinik vorstellen. Bei Verdacht auf Rezidive und/oder Zweittumoren wurden weitere Untersuchungen veranlasst, die eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), eine CT oder eine endoskopische Untersuchung des oberen Intestinaltraktes mit Gewinnung von bioptischem Material notwendig machten.

Zu den wichtigen Aufgaben der Tumornachsorge gehörte jedoch nicht nur die frühzeitige Erkennung von Rezidiven oder Zweittumoren, sondern auch die Erhebung des postoperativen (Funktions-) Status und eine kritische Beurteilung der bisherigen Behandlungsergebnisse, so dass weitere Maßnahmen wie Rehabilitation, häusliche Pflege, Palliativ- und Schmerztherapie eingeleitet wurden. Zudem wurde eng zusammengearbeitet mit den Radioonkologen und den Pathologen in domo sowie den niedergelassenen Hausärzten, die ebenfalls an der Therapie beteiligt waren, um eine bestmögliche Betreuung und des Patienten zu erreichen.

2.4 Datenverarbeitung

Nachdem die Daten von insgesamt 170 Patienten in der Excel-Tabelle aufgenommen wurden, erfolgte die statistische Auswertung der gesammelten Daten mittels des Statistical Package for Social Sciences (SPSS) für Windows NT in der Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2007). Hierzu wurden sämtliche Daten in das Datenanalyseprogramm SPSS 16.0 konvertiert, mit dessen Hilfe sämtliche Tabellen und Diagramme erstellt, sowie zur Abschätzung der prognostischen Faktoren die Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier und die Cox-Regressionsanalysen durchgeführt werden konnten.

Das Gesamtüberleben wurde dabei definiert vom ersten Tag der Therapie bis zur letzten Nachsorge-Untersuchung bzw. bis zum Tod des Patienten. Das rezidivfreie Überleben umfasste ebenfalls den ersten Therapietag bis zum Tag des ersten Auftretens eines Rezidivs bzw. bis zum Tod des Patienten. Die vollständige Überlebenszeit war somit nur bei denjenigen Patienten wirklich bekannt, die bereits verstorben waren, so dass die Überlebenszeit als zensierte Beobachtung angegeben wurde. Bei den noch Lebenden beschränkte sich die Kenntnis der Überlebenszeit auf den Zeitpunkt der letzten Nachsorge-Untersuchung. Für solche Daten erlaubt das Verfahren nach Kaplan und Meier eine Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten. Der statistische Vergleich der Daten erfolgte dann mit dem Log-Rank-Test mit einem Konfidenzintervall von 95 %.

Die univariaten Analysen wurden unter Benutzung des verteilungsfreien (non-parametrischen) Spearman Rangkorrelationskoeffizienten ausgeführt, der es ermöglicht, den Zusammenhang von Daten aus Rangfolgen miteinander zu berechnen. Die im univariaten Modell bestätigten Prädiktorvariablen wurden anschließend im multivariaten Regressionsmodell nach Cox (1972) untersucht [73]. Dieses Modell ermöglicht eine simultane Analyse der selektierten Prognosefaktoren und somit die Entwicklung eines Vorhersagemodells für den individuellen Patienten [74] [75].

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

3.1.1 Gesamtzahl der Patienten, Alters- und Geschlechtsverteilung

Beim Gesamtkollektiv von 170 Patienten handelte es sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose um 146 Männer mit einem Durchschnittsalter von 63,2 Jahren (Median 63,0) und 24 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 60,6 Jahren (Median 62,5). Die Altersverteilung der Frauen lag zwischen 37 und 79 Jahren. Bei den männlichen Patienten betrug die Altersverteilung 39 bis 86 Jahre. In den Abbildungen 3.1 und 3.2 sind die Altersverteilungen der weiblichen und männlichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ersichtlich.

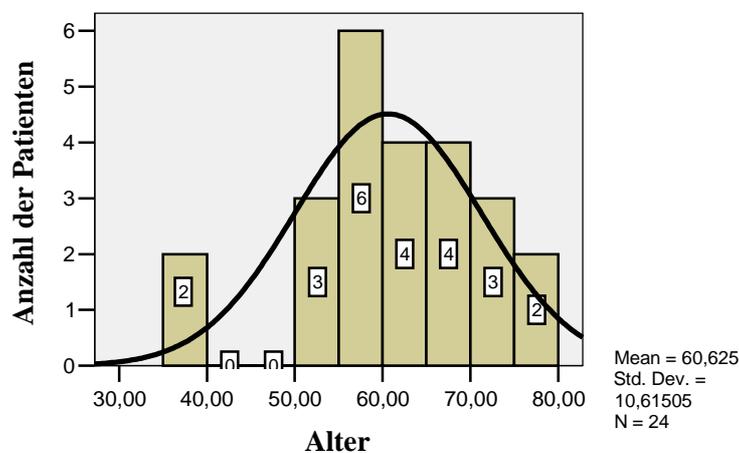


Abb. 3.1: Altersverteilung der weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

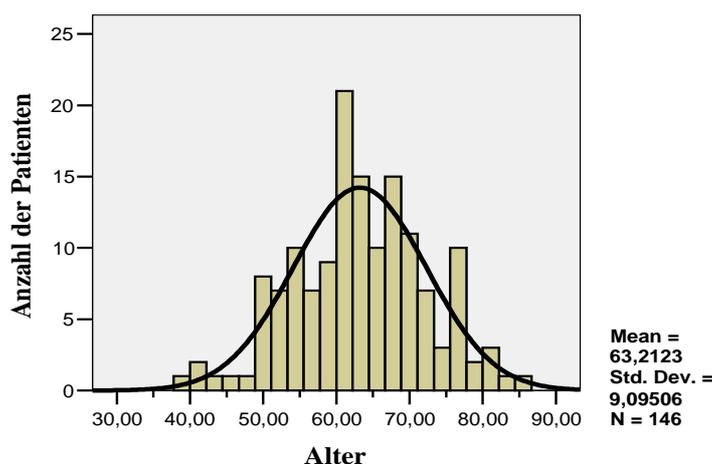


Abb. 3.2: Altersverteilung der männlichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

3.1.2 Primärtumor-Lokalisation

Von den 170 Patienten hatten 67 Patienten (39,4 %) einen Hypopharynxtumor und 103 Patienten (60,6 %) einen Larynxtumor, davon waren 64 supraglottisch (37,6 %) und 39 glottisch (22,9 %) lokalisiert. Keiner der untersuchten Patienten hatte einen subglottischen Larynxtumor. Geschlechterspezifisch betrachtet ergab sich für die Larynxtumoren ein Verhältnis von 86 Männern (83,5 %) zu 17 Frauen (16,5 %). Bei den Hypopharynxtumoren gab es eine Verteilung von 60 Männern (89,6 %) zu 7 Frauen (10,4 %). Die genauen anatomischen Lokalisationen und die Häufigkeiten sowie die prozentuale Verteilung des Primärtumors sind auf den nachfolgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 3.1: Primärtumorlokalisierung Larynx-supraglottisch

Anatomische Struktur	Häufigkeit	Prozentualer Anteil
Vallekel rechts	2	3,1
Vallekel links	3	4,7
Aryepiglottische Falte re.	4	6,3
Aryepiglottische Falte li.	8	12,5
Petiolus	2	3,1
Taschenband re.	8	12,5
Taschenband li.	8	12,5
Prälaryngeale Muskulatur, Weichteile	1	1,6
Epiglottis	24	37,5
Larynxvorderwand	1	1,6
Interarytenoidregion	1	1,6
Taschenband beidseits	1	1,6
Vallekel beidseits	1	1,6
Gesamt	64	100,0

Bei den supraglottischen Larynxkarzinomen ist die Epiglottis mit 37,5 % am häufigsten betroffen, gefolgt vom Taschenband mit insgesamt 26,5 %. Die aryepiglottische Falte macht zusammen 18,8 % aus, wobei die linke Seite doppelt so häufig betroffen ist. Mit 9,4 % machen die Vallekel ebenfalls einen erwähnenswerten Anteil aus.

Tabelle 3.2: Primärtumorlokalisierung Larynx-glottisch

Anatomische Struktur	Häufigkeit	Prozentualer Anteil
Stimm lippe re.	23	59,0
Stimm lippe li.	11	28,2
Vordere Kommissur re.	2	5,1
Vordere Kommissur median	3	7,7
Gesamt	39	100,0

Bei den glottischen Larynxkarzinomen ist das rechte Stimmband mit 59 % die am meisten betroffene Region, gemeinsam mit dem linken Stimmband machen sie 87,2 % aus. Der Rest der glottischen Karzinome verteilt sich mit 7,7 % auf den medianen Anteil der vorderen Kommissur und mit 5,1 % auf den rechten Anteil.

Tabelle 3.3: Primärtumorlokalisation Hypopharynx

Anatomische Struktur	Häufigkeit	Prozentualer Anteil
laterale Pharynxwand re.	2	3,0
laterale Pharynxwand li.	1	1,5
Recessus piriformis re.	27	40,3
Hypopharynxhinterwand	2	3,0
Postkrikoidgegend	3	4,5
Recessus piriformis li.	31	46,3
Recessus piriformis median	1	1,5
Gesamt	67	100,0

Der Hypopharynx hat nach Auswertung der Patientenakten die meisten Tumoren mit einem prozentualen Anteil von insgesamt 87,9 % am Recessus piriformis. Der Rest verteilt sich mit 4,5 % gleich häufig auf die Postkrikoidgegend und die laterale Pharynxwand, sowie mit 3 % auf die Hypopharynxhinterwand.

3.1.3 Pathologische Primärtumorklassifikation (pTNM-Status) beim Hypopharynxkarzinom

Nach der histologischen Aufarbeitung im Senckenbergschen Institut für Pathologie an der Universitätsklinik Frankfurt am Main wurden für die 67 Patienten, die ein Hypopharynxkarzinom hatten, die in den Tabellen 3.4 bis 3.6 dargestellten pathologischen TNM-Klassifikationen festgelegt.

Tabelle 3.4: Häufigkeit der pT-Klassifikation der Hypopharynxkarzinome

p T	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung
p T1	7	10,4
p T2	22	32,8
p T3	22	32,8
p T4a	15	22,4
p T4b	1	1,5
Gesamt	67	100

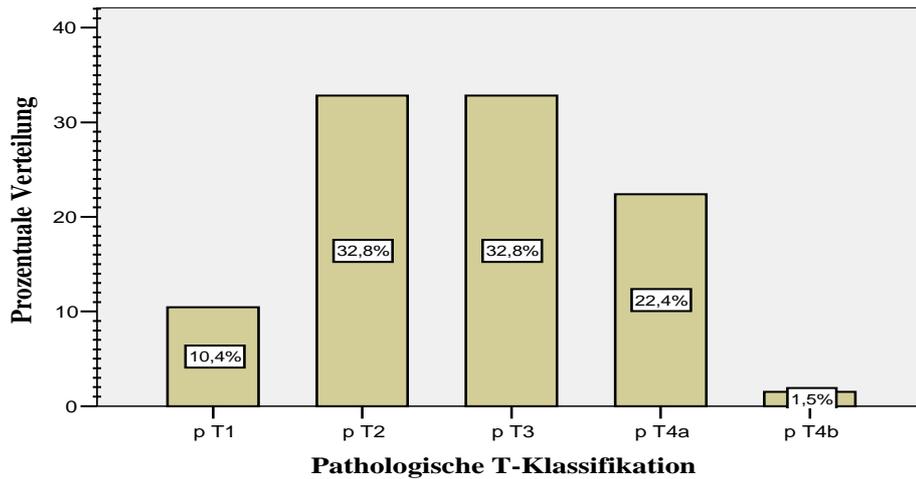


Abb. 3.3: Prozentuale Verteilung der pT-Klassifikation der männlichen und weiblichen Hypopharynxkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Tabelle 3.5: Häufigkeit der pN-Klassifikation der Hypopharynxkarzinome

p N	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung
p N0	16	23,9
p N1	14	20,9
p N2	26	38,8
p N3	11	16,4
Gesamt	67	100,0

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Hypopharynxkarzinoms hatten bereits 76,1 % der Patienten Lymphknotenmetastasen, davon fanden sich bei 16,4 % der Patienten Metastasen, die mehr als 6 cm in größter Ausdehnung waren.

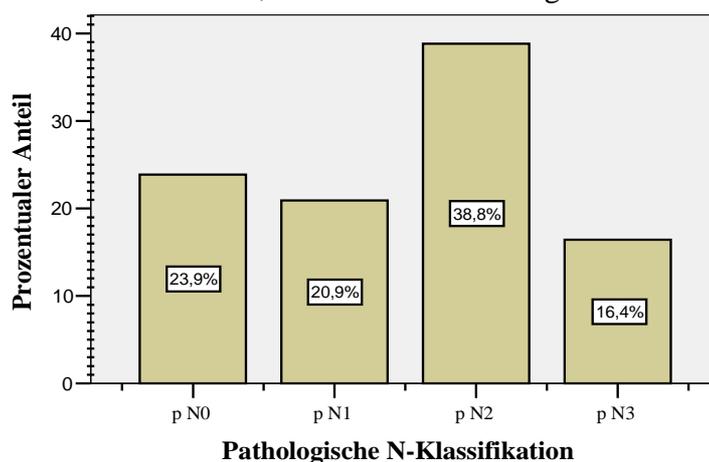


Abb. 3.4: Prozentuale Verteilung der pN-Klassifikation der männlichen und weiblichen Hypopharynxkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Tabelle 3.6: Häufigkeit der M-Klassifikation der Hypopharynxkarzinome

M	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung
M0	65	97,0
M1	2	3,0
Gesamt	67	100,0

Fernmetastasen sind bei Hypopharynxkarzinomen selten. Am häufigsten sitzen sie wie bei den Larynxkarzinomen in der Lunge und müssen dann von einem ebenso häufigem Zweitumor (Bronchialkarzinom) abgegrenzt werden [76].

Zwei Patienten hatten bei Stellung der Erstdiagnose bereits einseitig lokalisierte pulmonale Fernmetastasen. Diese beiden Patienten wurden in der Thoraxchirurgie operativ behandelt.

3.1.4 Pathologische Primärtumorklassifikation (pTNM-Status) beim Larynxkarzinom

Tabelle 3.7: Häufigkeit der pT-Klassifikation der Larynxkarzinome

p T	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung
p T1	9	8,7
p T1a	1	1
p T1b	3	2,9
p T2	52	50,5
p T3	18	17,5
p T4a	20	19,4
Gesamt	103	100,0

Die Hälfte der Patienten (50,5 %) waren bei Erstdiagnose eines Larynxkarzinoms bereits im Stadium pT2. Knapp ein Fünftel der Patienten (17,5 %) mit Larynxkarzinom hatten schon Stadium pT3 und ein weiteres Fünftel (19,4 %) sogar schon Stadium pT4a erreicht.

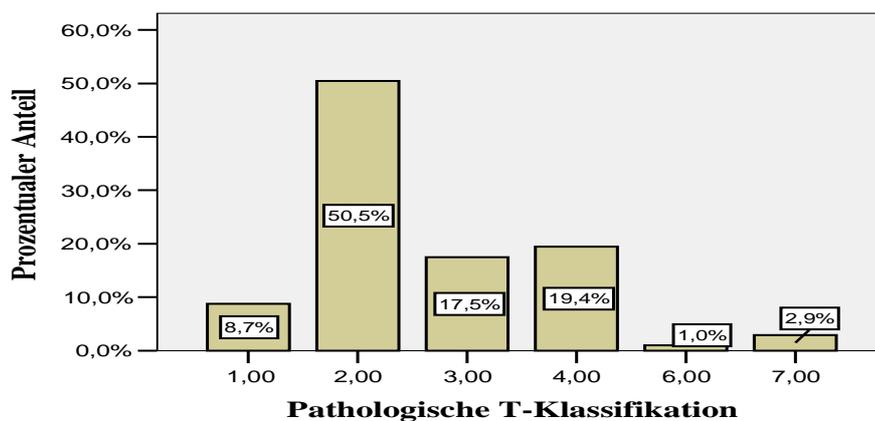
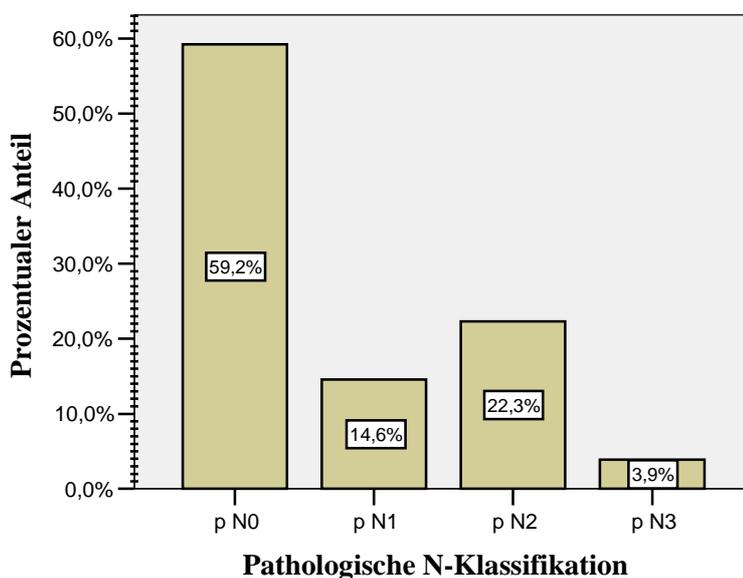
**Abb. 3.5: Prozentuale Verteilung der pT-Klassifikation der männlichen und weiblichen Larynxkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

Tabelle 3.8: Häufigkeit der pN-Klassifikation der Larynxkarzinome

p N	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung
p N0	61	59,2
p N1	15	14,6
p N2	23	22,3
p N3	4	3,9
Gesamt	103	100,0

Beim Vergleich des Lymphknotenbefalls bei Stellung der Erstdiagnose fanden sich bei knapp 60 % der Patienten mit einem Larynxkarzinom keine Lymphknotenmetastasen, während lediglich 23,9 % der Hypopharynxkarzinome keine Lymphknotenmetastasierung aufwiesen

**Abb. 3.6: Prozentuale Verteilung der pN-Klassifikation der männlichen und weiblichen Larynxkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose****Tabelle 3.9: Häufigkeit der M-Klassifikation der Larynxkarzinome**

M	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung
M0	102	99,0
M1	1	1,0
Gesamt	103	100,0

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gab es bei einem Patienten mit einem supraglottischen Larynxkarzinom Fernmetastasen, die ebenfalls pulmonal lokalisiert waren. Die Diagnose der pulmonalen Fernmetastase erfolgte 7 Tage vor der Erstdiagnose des Larynxkarzinoms. Der Primärtumor war am rechten Vallekel lokalisiert und wurde im kurativen Ansatz mit supraglottischer Teilresektion nach Alonso und ND rechts sowie einer Tracheotomie operativ therapiert.

Bei separater Betrachtung der pathologischen Tumorausdehnung (T-Kategorie) und des Lymphknotenbefalls (N-Kategorie) für den supraglottischen und glottischen Anteil des Larynx ergeben sich die in den Tabellen 3.10 bis 3.13 dargestellten Häufigkeitsverteilungen und prozentualen Anteile.

Tabelle 3.10: Häufigkeit der pT-Klassifikation für die Supraglottis

pT		Häufigkeit	Prozent
	pT1	6	9,4
	pT2	39	60,9
	pT3	9	14,1
	pT4a	10	15,6
	Gesamt	64	100,0

Tabelle 3.11: Häufigkeit der pN-Klassifikation für die Supraglottis

pN		Häufigkeit	Prozent
	pN0	29	45,3
	pN1	12	18,8
	pN2	20	31,3
	pN3	3	4,7
	Gesamt	64	100,0

Tabelle 3.12: Häufigkeit der pT-Klassifikation für die Glottis

pT		Häufigkeit	Prozent
	pT1	3	7,7
	pT1a	1	2,6
	pT1b	3	7,7
	pT2	13	33,3
	pT3	9	23,1
	pT4a	10	25,6
	Gesamt	39	100,0

Tabelle 3.13: Häufigkeit der pN-Klassifikation für die Glottis

pN		Häufigkeit	Prozent
	pN0	32	82,1
	pN1	3	7,7
	pN2	3	7,7
	pN3	1	2,6
	Gesamt	39	100,0

3.1.5 Primärtumorstadium bei Erstdiagnose

Die Einteilung in Stadien erfolgte nach der TNM-Klassifikation für Larynx- und Hypopharynx-Tumoren in der Version der UICC von 2002.

Tabelle 3.14: UICC-Primärtumorstadium

UICC-Stadieneinteilung	Anzahl der Patienten beim Larynxtumor	Anzahl der Patienten beim Hypopharynxtumor	Gesamtkollektiv	Prozentualer Anteil (Gesamtkollektiv)
Stadium I	13 (12,6 %)	1 (1,5 %)	14	8,2
Stadium II	27 (26,2 %)	5 (7,5 %)	32	18,8
Stadium III	24 (23,3 %)	14 (20,9 %)	38	22,4
Stadium IVa	32 (31,1 %)	37 (55,2 %)	69	40,6
Stadium IVb	6 (5,8 %)	8 (11,9 %)	14	8,2
Stadium IVc	1 (1,0 %)	2 (3,0 %)	3	1,8
Gesamt	103(100,0 %)	67 (100,0 %)	170	100,0

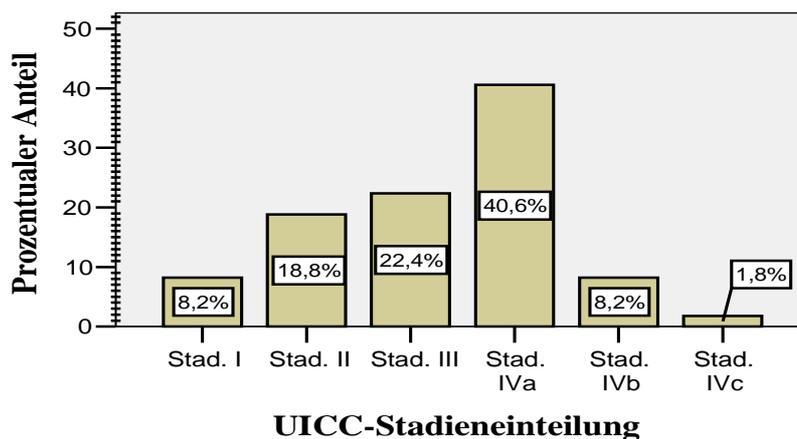


Abb. 3.7: Prozentuale Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten nach dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Im Gesamtkollektiv mussten 40,6 % der Patienten dem prognostisch ungünstigen Stadium IVa zugeordnet werden. Einzelnen betrachtet waren sogar 55,2 % der Hypopharynxtumoren und 31,1 % der Larynxtumoren im Stadium IVa. Während bei den Hypopharynxtumoren Stadium III mit 20,9 % an zweithäufigster Stelle kam, war bei den Larynxtumoren Stadium II mit 26,2 % häufiger betroffen als Stadium III (23,3 %). Unterschiedlich war auch die Tatsache, dass bei den Hypopharynxtumoren Stadium IVb mit 11,4 % sowohl im Vergleich zum Gesamtkollektiv als auch separat mit den Larynxtumoren verglichen an dritter Stelle kam.

3.1.6 Differenzierungsgrad (Grading)

Nach der Tumorklassifikation der UICC in der Version von 2002 erfolgt die histologische Klassifikation des Malignitätsgrades nach dem Grading in der nachfolgend dargestellten Version:

- G1 gut differenziert, wenig Mitosen
- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert, viele Mitosen
- G4 anaplastisch

Nach der histologischen Untersuchung des Operationspräparats im Senckenbergischen Institut für Pathologie ergaben sich für das Gesamtkollektiv die in Tabelle 3.15 dargestellten Differenzierungsgrade.

Tabelle 3.15: Differenzierungsgrad des Primärtumors

Grading	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
G1	12	7,1
G2	137	80,6
G3	21	12,4
Gesamt	170	100,0

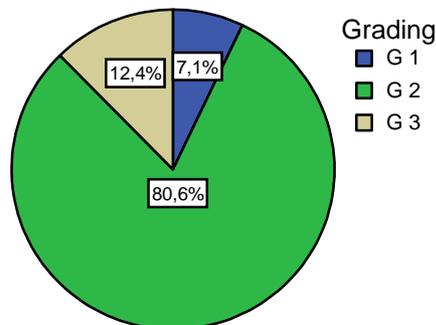


Abb. 3.8: Prozentuale Verteilung nach dem histologischen Grading

Ein gut differenziertes Plattenepithelkarzinom fand sich bei 7,1 % der Patienten, bei 80,6 % ein mäßig differenziertes und bei 12,4 % ein schlecht differenziertes Plattenepithelkarzinom. Prozentual gesehen gab es bei den Differenzierungsgraden der Larynx- und Hypopharynx-Tumoren keine wesentlichen Unterschiede.

3.1.7 Primärtherapie

Da als Einschlusskriterium die operative Therapie des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen vordefiniert war, wurden entsprechend nur die Patienten berücksichtigt, die diese Voraussetzung erfüllten. Dabei wurden diverse Varianten der ND in kurativer Intention in Abhängigkeit von der beim präoperativen Staging festgestellten Lymphknotenmetastasierung und Primärtumorausdehnung angewandt und darüber hinaus auch weitere notwendige operative Maßnahmen, wie z.B. Laryngektomien, Kehlkopfteilresektionen, lokale Tumorsektionen, Hemithreodektomie, Pharyngolaryngektomien, um nur einige davon aufzuzählen. Wird die ND separat betrachtet, erfolgte die Operation insgesamt bei 122 Patienten in einseitiger Form, davon waren 65 (38,2 %) rechts lokalisiert und 57 (33,5 %) links. Einer beidseitigen ND mussten sich 48 Patienten (28,2 %) unterziehen. Über die verschiedenen Varianten der ND, die im Kapitel 1.7 ausführlich erläutert wurden, und über die Häufigkeit der Anwendung gibt Tabelle 3.16 Auskunft. Dabei wurde zur besseren Veranschaulichung die ND für die rechte und linke Seite separat betrachtet.

Tabelle 3.16: OP-Varianten der Neck dissection bei der Primärtherapie

Neck dissection	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
RND links	1	0,6
mRND links	56	32,9
RND rechts	1	0,6
mRND rechts	64	37,6
ND beidseitig	48	28,3
Gesamt	170	100,0

An der Tabelle ist deutlich zu erkennen, dass die mRND mit insgesamt 67,7 % für beide Seiten am häufigsten durchgeführt wurde. Ebenso bei der beidseitigen ND kam die modifizierte Variante bei insgesamt 48 Patienten 60mal zum Einsatz.

Außer einer operativen Therapie mussten einige Patienten je nach Primärtumorstadium und lymphogener Metastasierung vor oder nach der Operation zusätzlich noch eine Chemotherapie und oder eine Radiatio bekommen. Über die angewandten Therapieschemen gibt Tabelle 3.16 Auskunft.

Tabelle 3.17: Therapieschemen des Primärtumors

Therapieschema	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
Operation	75	44,1
OP+Radiatio	33	19,4
OP+Chemotherapie+Radiatio	25	14,7
OP+Chemotherapie	27	15,9
Induktionschemotherapie+OP	2	1,2
OP+adjuvante Radiochemotherapie	6	3,5
Induktionschemo+OP+adjuvante Radiatio	2	1,2
Gesamt	170	100,0

Patienten mit einem Primärtumorstadium größer oder gleich wie pT3 oder mit positiver Lymphknotenmetastasierung erhielten eine adjuvante Therapie. Dabei wurde eine Bestrahlung mit 2 Gray (Gy) pro Tag in 5 bis 35 Fraktionen appliziert. In den Fällen von Lymphknotenkapsel überschreitendem Wachstum wurde eine postoperative Radiochemotherapie veranlasst. Als zusätzliche Chemotherapie wurde systemisch Cisplatin (20mg/m² pro 5 Tage) und 5-Fluorouracil (1000mg/m² pro 120h) verabreicht.

3.2 Analytische Ergebnisse

3.2.1 Zusammenhang zwischen pT und pN

Tabelle 3.18: Zusammenhang zwischen pT und pN (Kreuztabelle)

		pN				Gesamt
		N0	N1	N2	N3	
pT1	Anzahl	13	1	5	1	20
	% von Gesamt	7,6%	0,6 %	2,9 %	0,6 %	11,8 %
pT2	Anzahl	33	13	22	6	74
	% von Gesamt	19,4 %	7,6 %	12,9 %	3,5 %	43,5 %
pT3	Anzahl	18	9	10	3	40
	% von Gesamt	10,6 %	5,3 %	5,9 %	1,8 %	23,5 %
pT4	Anzahl	13	6	12	5	36
	% von Gesamt	7,6 %	3,5 %	7,1 %	2,9 %	21,2 %
Gesamt	Anzahl	77	29	49	15	170
	% von Gesamt	45,3%	17,1 %	28,8 %	8,8 %	100,0 %

Die Tabelle 3.18 gibt die Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung (pN-Fälle) in Abhängigkeit von der Tumoroberflächenausdehnung (pT) wieder. Es ist eine Tendenz zu erkennen, dass die lymphogene Metastasierung mit steigendem pT zunimmt. Allerdings gibt es in den Korrelationsanalysen keine signifikanten Zusammenhänge.

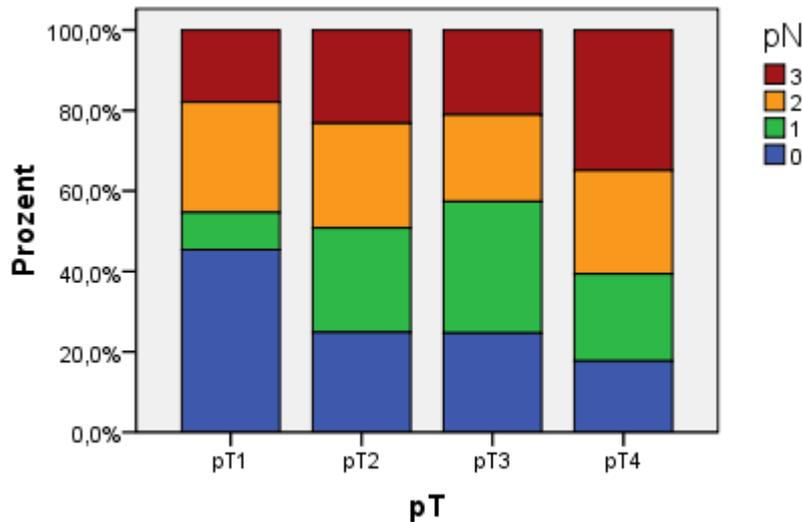


Abb. 3.9: N-Kategorie in Prozent der T-Kategorie

An der Abbildung ist gut zu erkennen, dass mit steigender T-Kategorie die Anzahl der pN0-Fälle sinkt und die Anzahl der pN3-Fälle steigt, jedoch ohne statistische Signifikanz.

3.2.2 Gesamtzahl der entfernten LK und LK-Metastasen

In der Tabelle 3.18 ist eine Übersicht über die insgesamt entfernten LK pro Level aufgeführt.

Die Tabellen 3.19 und 3.20 geben die Anzahl der Halslymphknoten wieder, die nach der histopathologischen Untersuchung des Operationsdissektates Metastasen aufwiesen.

Die Aufteilung des Halses in eine rechte und linke Seite gewinnt erst in der späteren Betrachtung der Metastasierungswege des Primärtumors an Bedeutung, ist aber zu besseren Veranschaulichung der LK-Metastasen in den nachfolgenden Tabellen ebenfalls unterteilt.

Die seitliche Halsregion, genannt Regio cervicalis lateralis, wird dabei vorn vom hinteren Rand des M.sternocleidomastoideus, hinten vom vorderen Rand des M.trapezius und unten vom oberen Rand der Clavicula begrenzt.

Tabelle 3.19: Übersicht über die Relation der entfernten LK zu metastasierten LK pro Level

Tumorlokalisation	Level I li.	Level I re.	Level II li.	Level II re.	Level III li.
Larynx-supraglottisch	31/1	25/5	120/20	130/20	150/12
Larynx-glottisch	7/0	8/0	67/4	89/6	69/1
Hypopharynx	22/0	16/1	109/26	140/24	121/24

Tumorlokalisation	Level III re.	Level IV li.	Level IV re.	Level V li.	Level V re
Larynx-supraglottisch	107/5	82/4	99/1	64/2	48/1
Larynx-glottisch	62/2	33/0	39/1	28/5	26/0
Hypopharynx	127/9	62/4	55/3	68/1	59/2

Tumorlokalisation	Level VI li.	Level VI re.	Level VII li.	Level VII re
Larynx-supraglottisch	17/1	6/1	0/0	2/0
Larynx-glottisch	6/0	2/0	3/0	1/1
Hypopharynx	10/1	11/0	2/0	1/0

Insgesamt wurden 2124 (100 %) der operativ entfernten LK pathohistologisch dokumentiert, hiervon ausgeschlossen sind LK-Konglomerate, die gesondert aufgeführt wurden. Auf der rechten Halsseite fanden sich insgesamt 1053 LK (49,6 %), von denen 83 (7,9 %) Metastasen aufwiesen und auf der linken Halsseite 1071 LK (50,4 %), wovon 106 (9,9 %) metastatisch befallen waren.

Tabelle 3.20: Anzahl der LK-Metastasen auf der linken Halsseite

Anzahl der LK-Metastasen links	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil %
1 LK	18	32,1
2 LK	8	14,3
3 LK	4	7,1
4 LK	2	3,6
5 LK	4	7,1
LK-Konglomerat	6	10,7
LK-Weichteilmetastase mit Invasion der V.jugularis interna	3	5,4
LK-Metastasen-Konglomerat mit Infiltration der V. jugularis	1	1,8
LK-Konglomerat mit kapselübergreifenden Metastasen	3	5,4
10 LK	2	3,6
4 LK und 1 LK-Konglomerat	1	1,8
2 LK und 1 LK-Konglomerat	4	7,1
Gesamt	56	100,0

In 106 entfernten LK, die 9,9 % aller auf der linken Halsseite entnommenen LK ausmachten, konnten bei insgesamt 43 Patienten Metastasen festgestellt werden.

18 Patienten hatten ein LK-Konglomerat, davon waren 3 mit Weichteilmetastasen mit Invasion in die V. jugularis interna, einer mit Infiltration der V. jugularis und 3 mit kapselübergreifenden Metastasen.

In insgesamt 965 (90,1 %) auf der linken Halsseite entfernten LK konnten keine Metastasen festgestellt werden, davon ausgeschlossen sind die LK-Konglomerate.

Tabelle 3.21: Anzahl der LK-Metastasen auf der rechten Halsseite

Anzahl der LK-Metastasen rechts	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil %
1 LK	18	34,0
2 LK	11	20,8
3 LK	6	11,3
4 LK	2	3,8
5 LK	2	3,8
6 LK	1	1,9
LK-Konglomerat	6	11,3
Tumorblock mit Einbruch in die Halsweichteile(per Continuitate)	1	1,9
LK-Konglomerat mit Weichteilmetastase (verwachsen mit V.j.i, A.c.i., A.c.e., N. accesorius, N. hypoglossus)	1	1,9
LK-Konglomerat mit kapselübergreifenden Metastasen	3	5,7
LK-Konglomerat mit Infiltration in M. sternocleidomastoideus	1	1,9
1 LK und 1 LK-Konglomerat	1	1,9
Gesamt	53	100,2

Bei 41 Patienten fanden sich auf der rechten Seite zusammengefasst 83 LK, die Metastasen aufwiesen. Bei insgesamt 12 Patienten fand sich ein LK-Konglomerat, davon war einer mit Weichteilmetastase, einer mit kapselübergreifender Metastase und einer mit Infiltration in M. sternocleidomastoideus. Bei einem Patienten zeigte sich ein Tumorblock mit Einbruch in die Halsweichteile (per Continuitate).

Von den auf der rechten Halsseite entnommenen LK wiesen insgesamt 970 LK (92,1 %) keine Metastasen auf, dabei sind LK-Konglomerate nicht berücksichtigt.

3.2.3 Metastasierungsfrequenz der Level nach Tumorlokalisierung und pT beim Hypopharynxkarzinom

Um die Hauptfragestellung der Dissertation, nämlich ein lymphogenes Metastasierungsmuster zu entdecken, aufzuklären, erfolgt in den nachfolgenden Tabellen und Graphen eine Auflistung an Fällen (N) der mit LK-Metastasen involvierten Level, die nach Primärtumorlokalisierung und pathologischer T-Klassifikation sortiert sind.

Tabelle 3.22: Primärtumorlokalisation: Recessus piriformis rechts

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT1	1		II b rechts
	2		II b rechts
	3		II b und III rechts
	<i>Insgesamt</i>	N	3
pT2	1		II b rechts, III rechts und links
	2		II a rechts, III rechts und V a rechts
	3		II a rechts
	4		IV rechts
	5		II b rechts
	6		II a rechts, II b rechts, II c rechts, III rechts, V a rechts
	7		II a rechts, II b rechts
<i>Insgesamt</i>	N	7	
pT3	1		II b und II c rechts
	2		II c rechts
	3		II b und II c rechts
	4		II b und II c rechts
	5		II c rechts, III rechts, IV rechts, V a rechts, V b rechts
	6		II b und V b rechts
	7		III rechts
	8		II b, II c und III rechts
<i>Insgesamt</i>	N	8	
pT4a	1		II b rechts
	2		II b rechts, II c rechts, III rechts, IV rechts
	3		II b rechts, II c rechts, III rechts, IV rechts, V a rechts, V b rechts, VI rechts
	4		II a rechts
<i>Insgesamt</i>	N	4	
Insgesamt	N		22

In den nachfolgenden Abbildungen liegt den Nummerierungen folgendes Kodierungsschema zugrunde: **X****X****X**, bedeutet **X**=Level I-VII, **X**=Sublevel (0=ohne, 1= a, 2= b, 3= c), **X**=1 (links) 2(rechts)

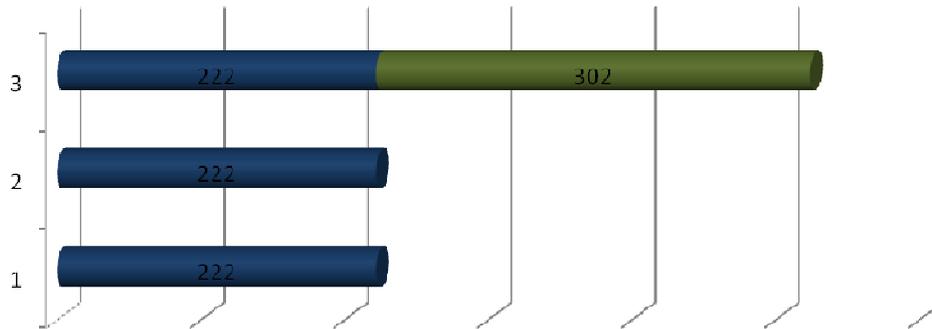


Abb. 3.10: N+Level-Fälle beim pT1 Recessus piriformis rechts

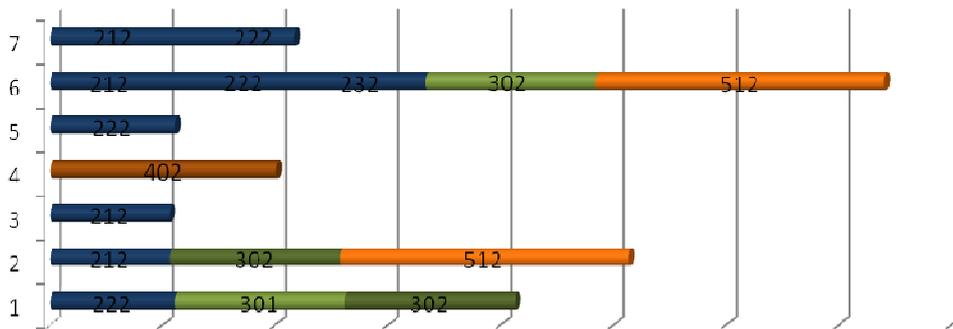


Abb. 3.11: N+Level-Fälle beim pT2 Recessus piriformis rechts

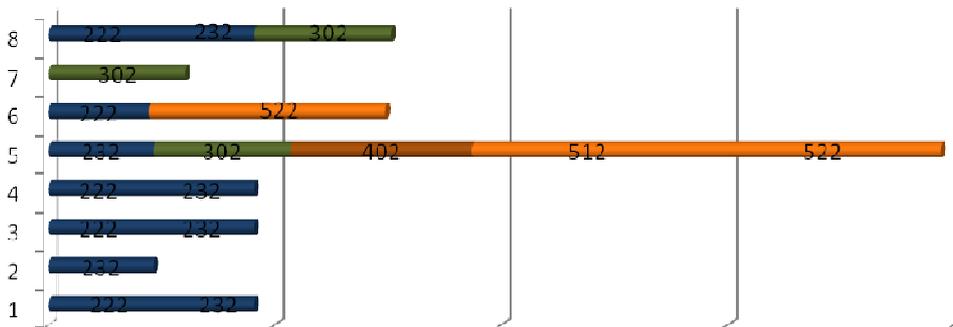


Abb. 3.12: N+Level-Fälle beim pT3 Recessus piriformis rechts

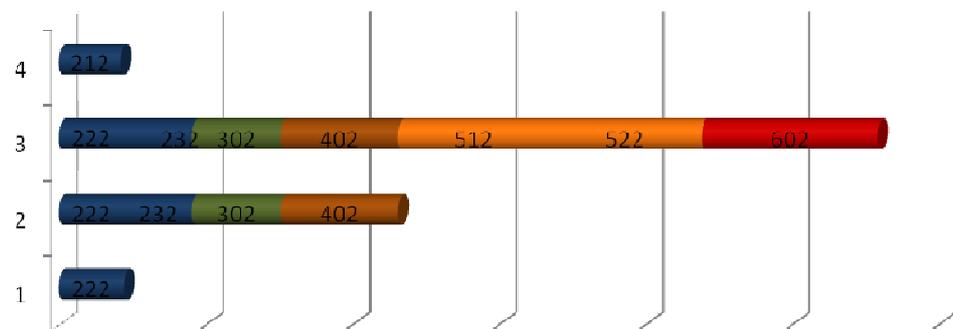


Abb. 3.13: N+Level-Fälle beim pT4a Recessus piriformis rechts

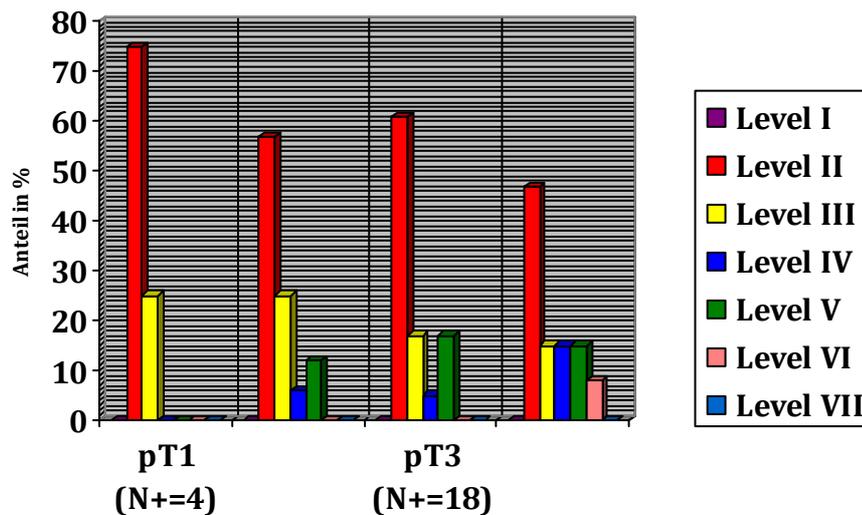


Abb. 3.14: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) beim Recessus piriformis rechts

Auffallend ist der hohe prozentuale Anteil des Level II in jeder pathologischen T-Kategorie, zudem erkennt man gut eine steigende Anzahl an N+Level bei steigendem pT. Level III hat ebenfalls in jeder pathologischen T-Klassifikation eine lymphogene Metastasierung aufzuweisen.

Level I und Level VII sind in keiner pT-Kategorie mit LK-Metastasen betroffen.

Tabelle 3.23: Primärtumorlokalisation: Recessus piriformis links

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT1	1		II b links, II c links, III links
	2		IV links
	3		II b und II c links
pT2	Insgesamt	N	3
	1		II b und III rechts
	2		II a links
	3		III links
	4		IIa und II b links, III und V b links
	5		IV links
pT3	6		IIa und II b links, II c und III links
	Insgesamt	N	6
	1		IIa, II b und II c links
	2		II c und III links
	3		IIa rechts, IIa links, II b rechts und links, II c rechts und links, III rechts und links, V a links
	4		II b und IV links
	5		II b links
	6		IIa, II b und II c links
7		II b links	
8		II c und III links	

pT4a	Insgesamt	N	8
	1		III links
	2		III links
	3		II b rechts und links, III rechts und links
	4		II a links, II b links, II c links III links, V a links, VI links
	5		III links
	6		II b, II c und III links, IV und VI links
	7		II b, II c und III links
8		II a, II b, II c und III links	
Insgesamt	N	8	25

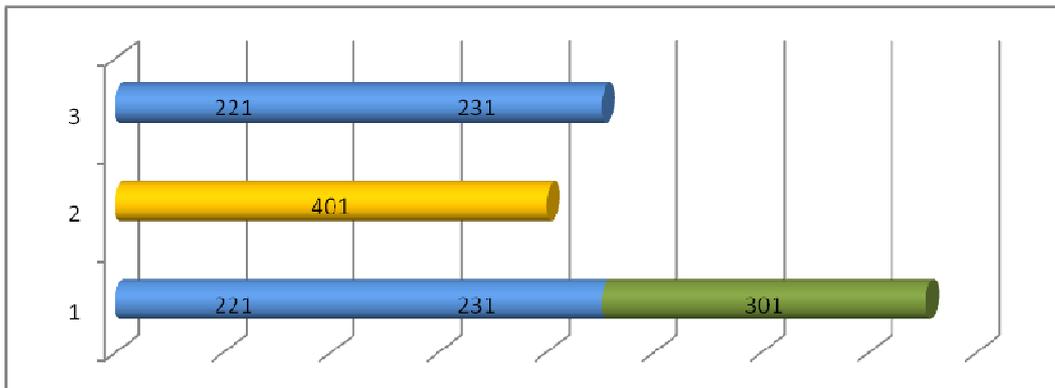


Abb. 3.15: N+Level-Fälle beim pT1 Recessus piriformis links

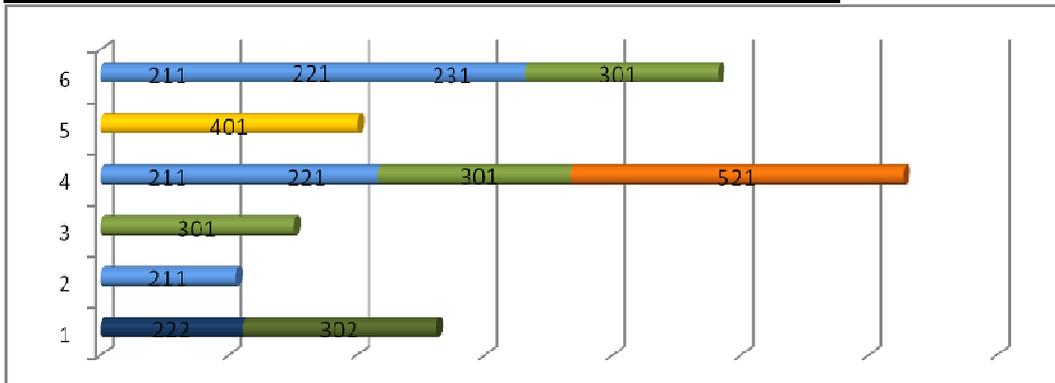


Abb. 3.16: N+Level-Fälle beim pT2 Recessus piriformis links

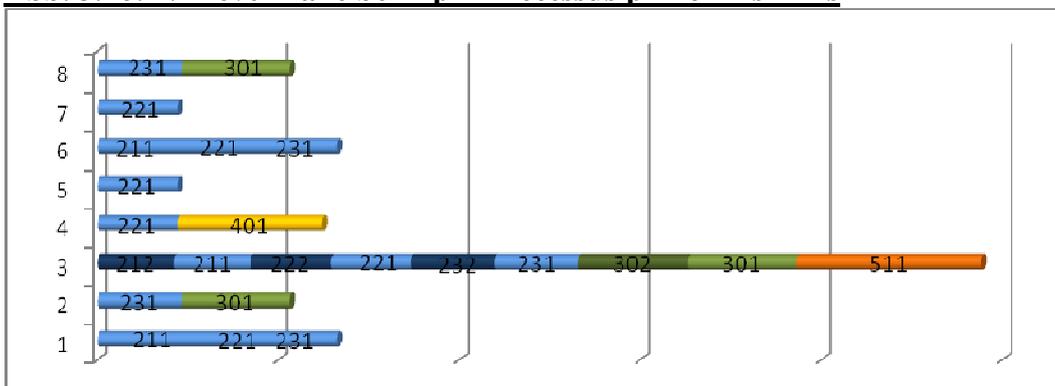


Abb. 3.17: N+Level-Fälle beim pT3 Recessus piriformis links

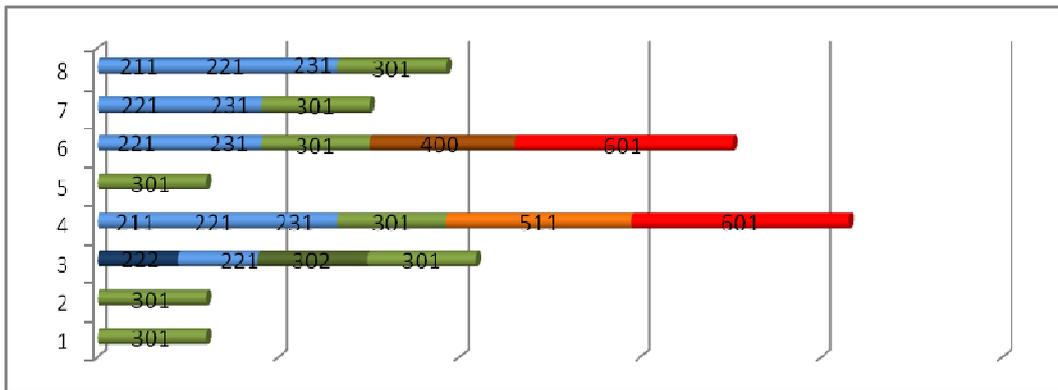


Abb. 3.18: N+Level-Fälle beim pT4a Recessus piriformis links

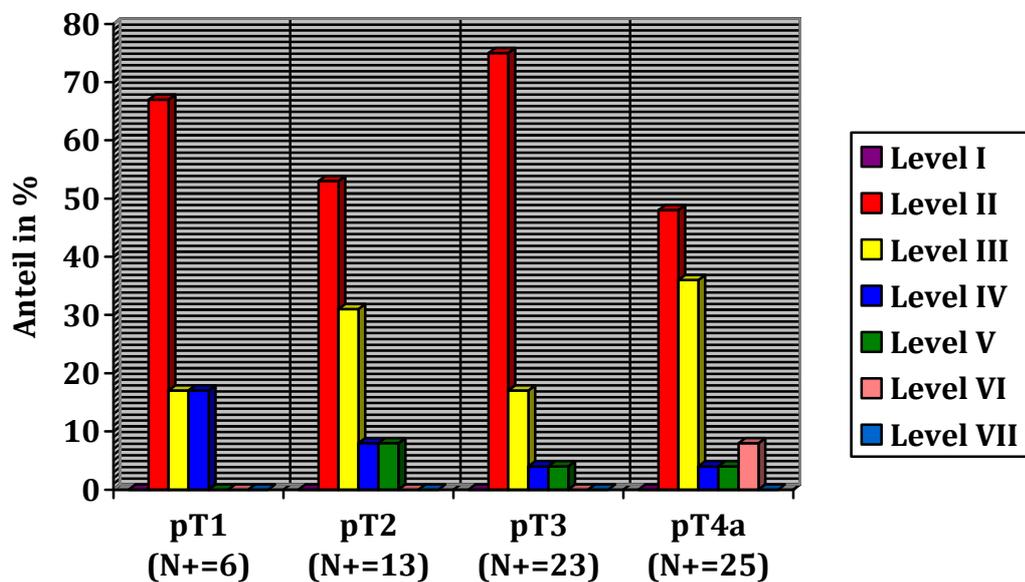


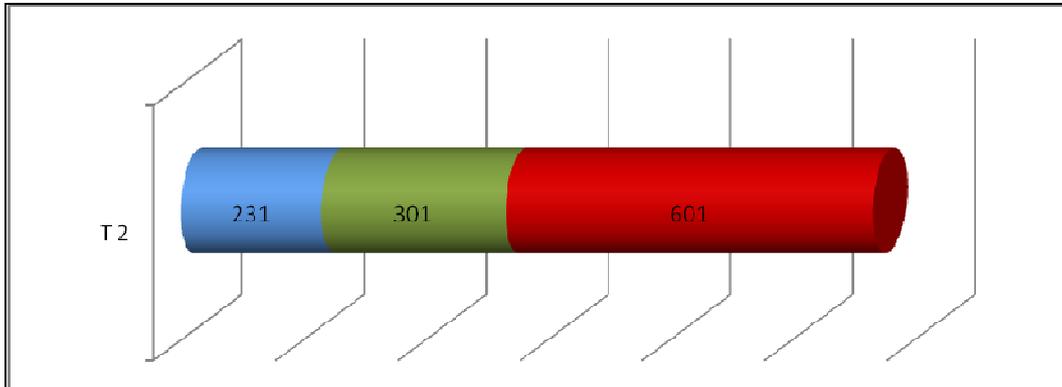
Abb. 3.19: Prozentualer Anteil der Level mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) beim Recessus piriformis links

Auch hier sind in den Leveln II und III und zusätzlich auch in Level IV in jeder pT-Kategorie eine lymphogene Metastasierung zu finden, wobei ganz eindeutig Level II immer dominiert.

Level I und Level VII sind wieder in keiner pT-Kategorie mit LK-Metastasen betroffen.

Tabelle 3.24: Primärtumorlokalisation: Postkricoidgegend

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1 <i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	II c links, III links, VI links <i>I</i>
Insgesamt	N		1

**Abb. 3.20: N+Level-Fälle beim pT2 Postkricoidgegend****Tabelle 3.25: Primärtumorlokalisation: Laterale Pharynxwand rechts**

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1 <i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	I, IIa und II b rechts <i>I</i>
pT4b	1 <i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	IIa , II b , IIc, und III rechts <i>I</i>
Insgesamt	N		2

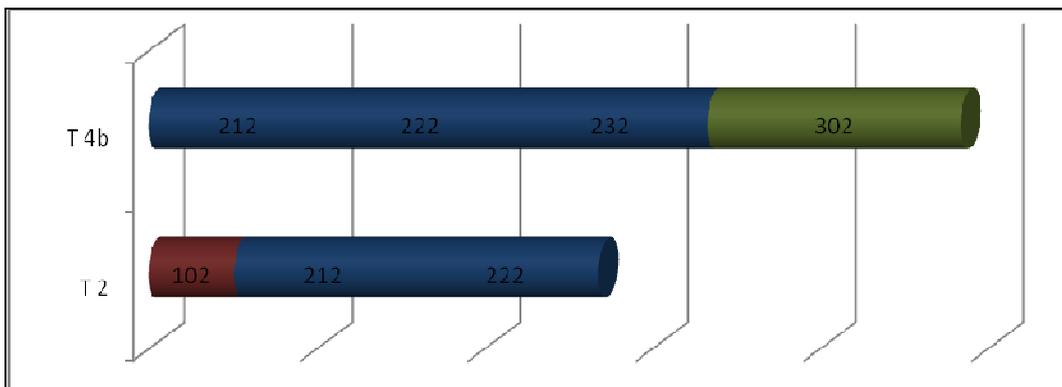
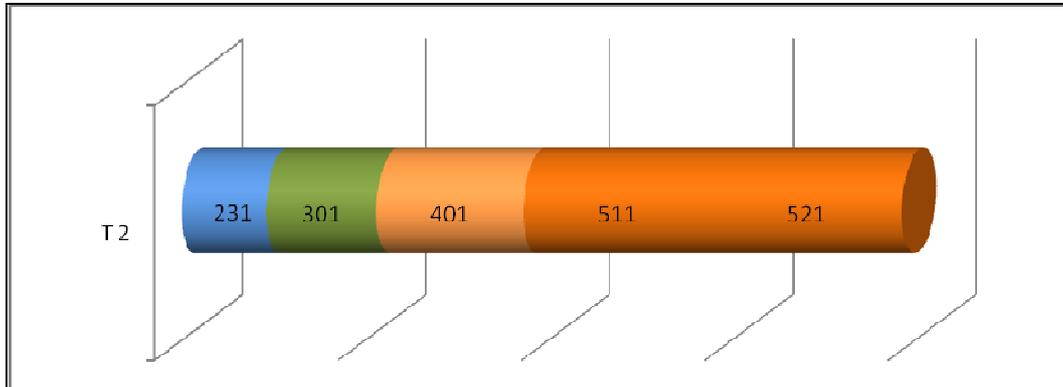
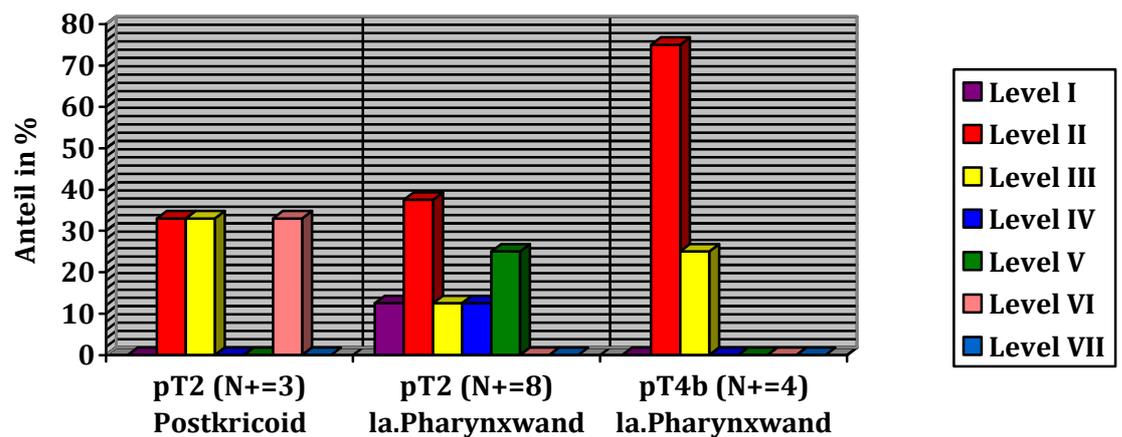
**Abb. 3.21: N+Level-Fälle beim pT2 und pT4b laterale Pharynxwand rechts**

Tabelle 3.26: Primärtumorlokalisation: Laterale Pharynxwand links

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1	IIc, III, IV, Va und V b links	
	<i>Insgesamt</i>		<i>N</i>
Insgesamt	N		1

**Abb. 3.22: N+Level-Fälle beim pT2 laterale Pharynxwand links****Abb. 3.23: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) für Postkricoidgegend und laterale Pharynxwand rechts und links**

Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine aussagekräftige Deutung der Ergebnisse schwierig. Als einziger Level, der in jeder pT-Kategorie mit lymphogener Metastasierung vertreten ist, spielt Level II eine wichtige Rolle, sowohl für Tumoren in der Postkricoidgegend als auch an der lateralen Pharynxwand. Level VI und Level VII sind bei Tumoren an der lateralen Pharynxwand nicht vertreten.

3.2.4 Metastasierungsfrequenz der Levels nach Tumorlokalisation und pT beim Larynxkarzinom

Tabelle 3.27: Primärtumorlokalisation: Epiglottis

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung
pT1	1	IIb links, IV links
	<i>Insgesamt</i>	<i>N 1</i>
pT2	1	II b rechts und II b links
	2	II b rechts und II b links
	3	I rechts, I links, II b rechts, III links, IV rechts, IV links
	4	II a rechts
	5	II a links
	6	II c rechts, V a rechts
	7	II b rechts
	8	II b links, II c links, III links, IV links
	9	II b links
	10	II c links, III links
	11	II a rechts
<i>Insgesamt</i>	<i>N 11</i>	
pT3	1	II b rechts
	2	II b links, III rechts, III links, IV links
	3	II b links
	4	I rechts
	<i>Insgesamt</i>	<i>N 4</i>
Insgesamt	N	16

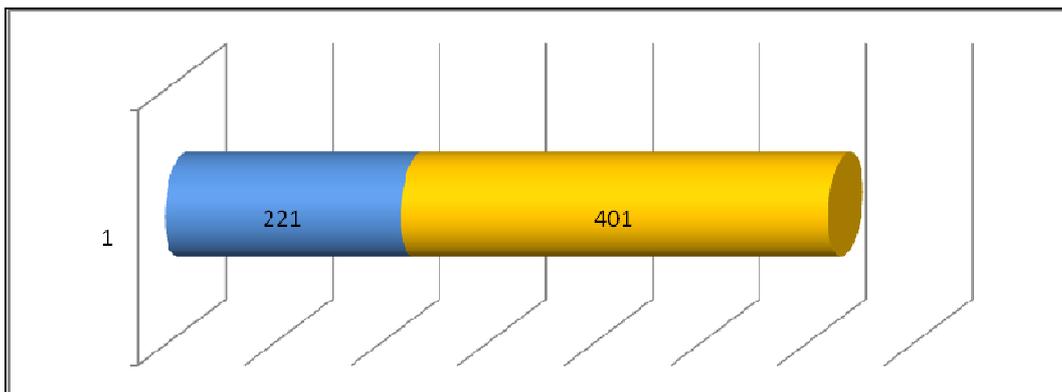


Abb. 3.24: N+Level-Fälle pT1 Epiglottis-Ca

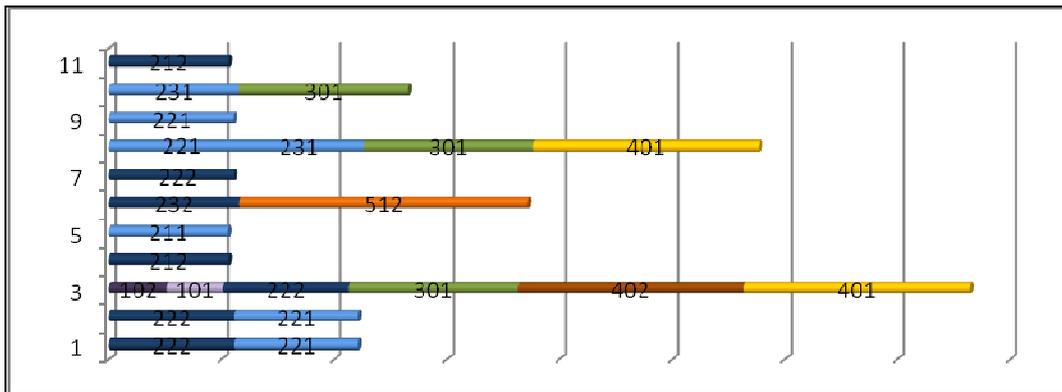


Abb. 3.25: N+Level-Fälle pT2 Epiglottis-Ca

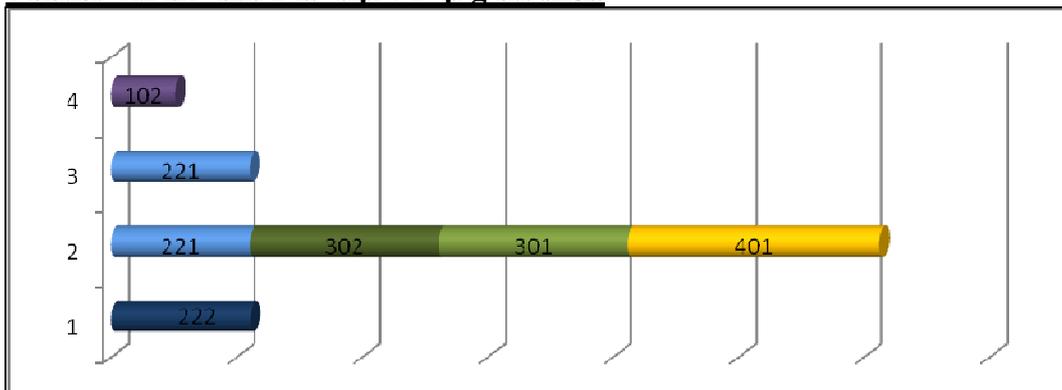


Abb. 3.26: N+Level-Fälle pT3 Epiglottis-Ca

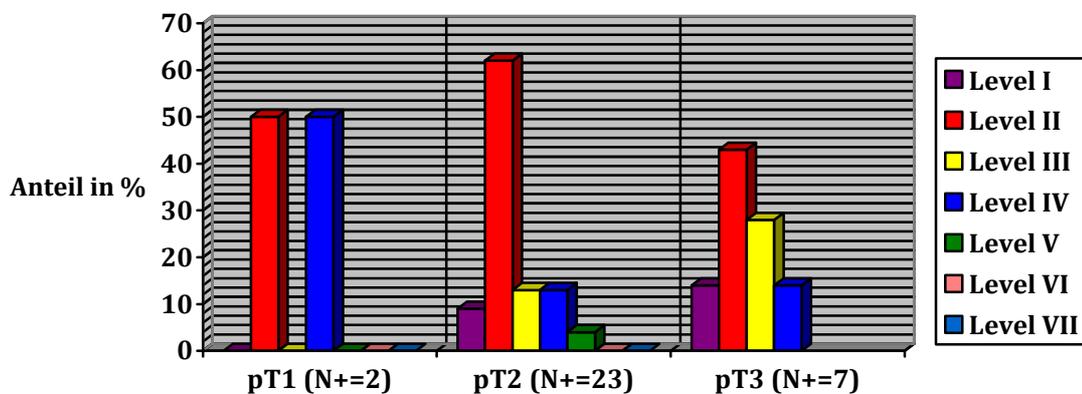


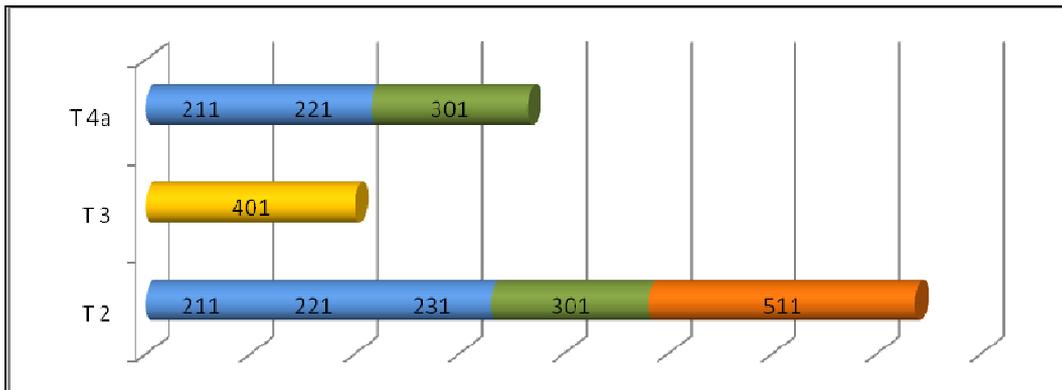
Abb. 3.27: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) Epiglottiskarzinom

Beim pT2-Epiglotiskarzinom wurden insgesamt 23 LK mit Metastasen gefunden, wovon allein 14 LK (61 %) in Level II lokalisiert waren.

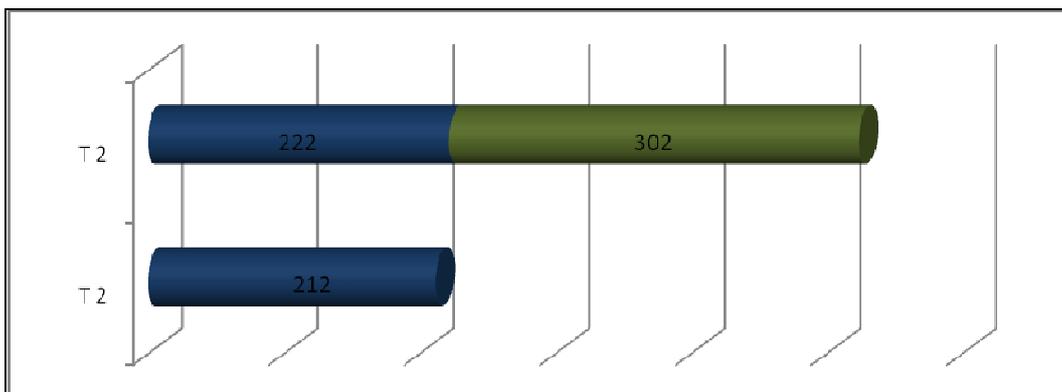
Auch in der pT3-Kategorie konnten insgesamt 3 (43 %) von 7 positiven LK in Level II zugeordnet werden. Level VI und VII hatten keinerlei Metastasen und in Level V wurde lediglich eine LK-Metastase (4%) in der pT2-Kategorie gefunden.

Tabelle 3.28: Primärtumorlokalisation: Aryepiglottische Falte links

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1	II a links, II b links, II c links, III links, V a links	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>1</i>
pT3	1	IV links	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>1</i>
pT4a	1	II a links, II b links, III links	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>1</i>
Insgesamt	N	3	

**Abb. 3.28: N+Level-Fälle beim pT2, pT3 u. pT4a Aryepiglottische Falte links****Tabelle 3.29: Primärtumorlokalisation: Aryepiglottische Falte rechts**

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1	II a rechts	
	2	II b rechts, III rechts	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>2</i>
Insgesamt	N	2	

**Abb. 3.29: N+Level-Fälle beim pT2 Aryepiglottische Falte rechts**

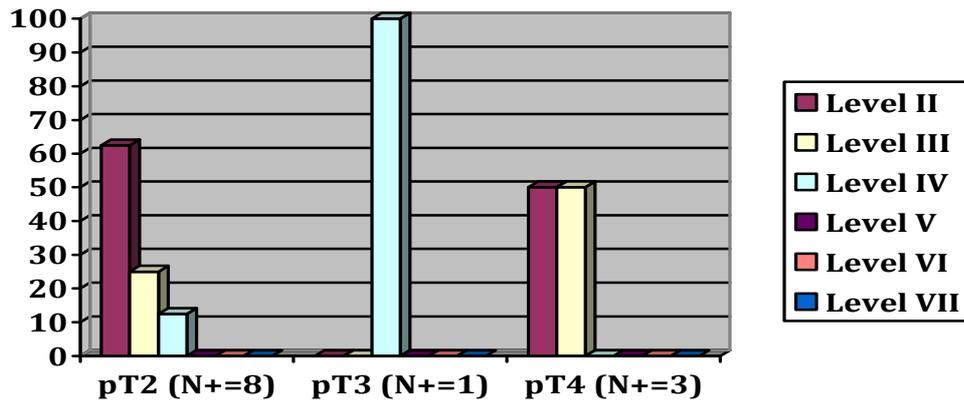


Abb. 3.30: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei Aryepiglottischer Falte rechts und links

Tumoren der aryepiglottischen Falte scheinen bevorzugt lymphogen in Level II, III und IV zu metastasieren, jedoch ist aufgrund der geringen Fallzahl mit insgesamt 12 positiven LK eine aussagekräftige Deutung nicht möglich.

Tabelle 3.30: Primärtumorlokalisation: Stimmlippe links

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT4a	1	II b links, V b links	
	2	II a rechts, II b links, II c rechts, III links, V b links	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	2
Insgesamt	N	2	

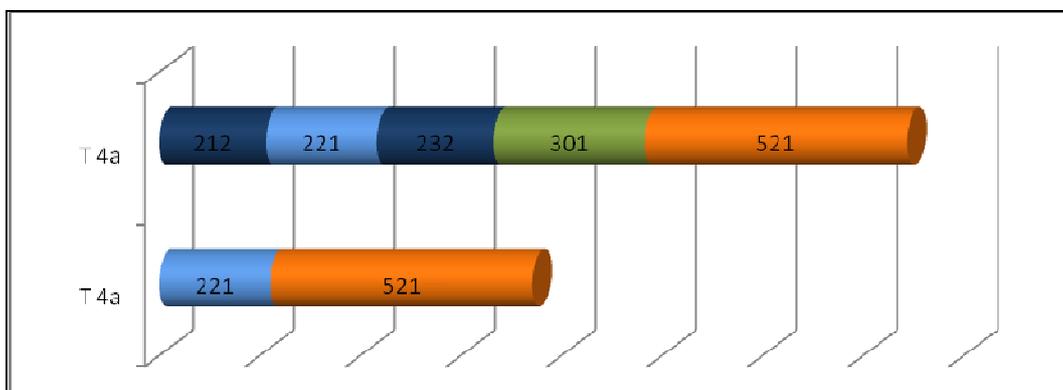
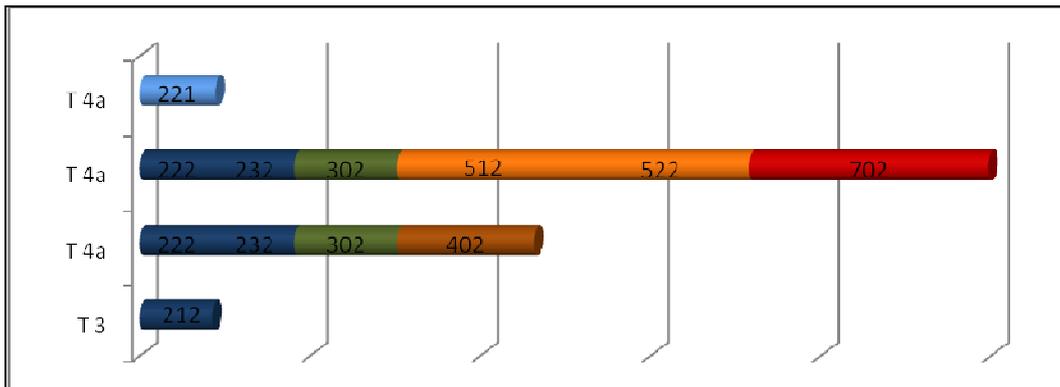


Abb. 3.31: N+Level-Fälle beim pT4a Stimmlippe links

Tabelle 3.31: Primärtumorlokalisation: Stimmlippe rechts

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung		
pT3	1	II a rechts		
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	1	
	pT4a	1	II b rechts, II c rechts, III rechts, IV rechts	
		2	II b rechts, II c rechts, III rechts, V a rechts, V b rechts, VII rechts	
3	II b links			
<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>N</i>	3	
Insgesamt		N	4	

**Abb. 3.32: N+Level-Fälle beim pT3 und pT4a Stimmlippe rechts****Tabelle 3.32: Primärtumorlokalisation: Taschenband links**

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1	II b links, III links, VI links	
	2	II b links	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	2
Insgesamt		N	2

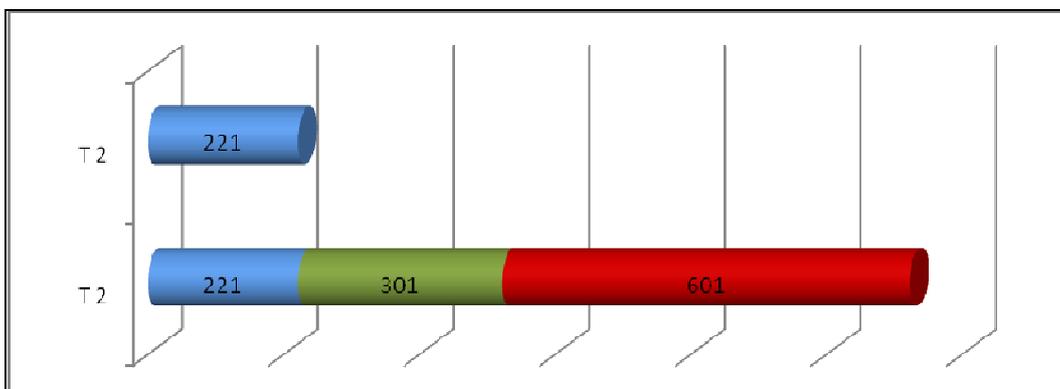
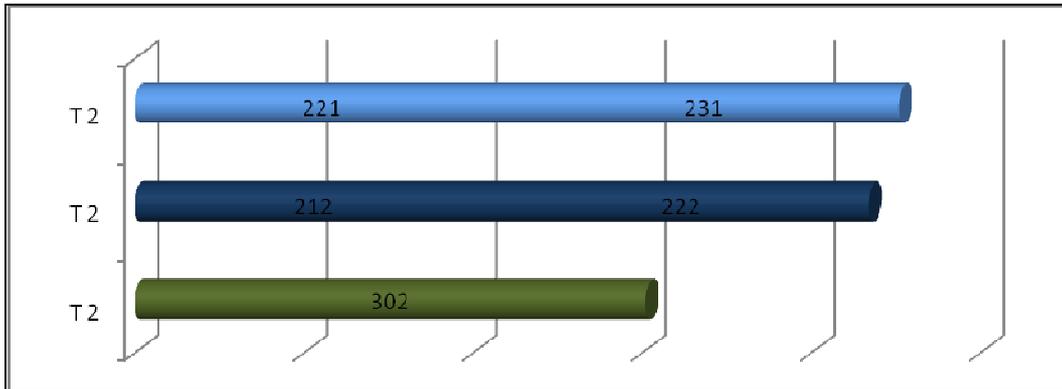
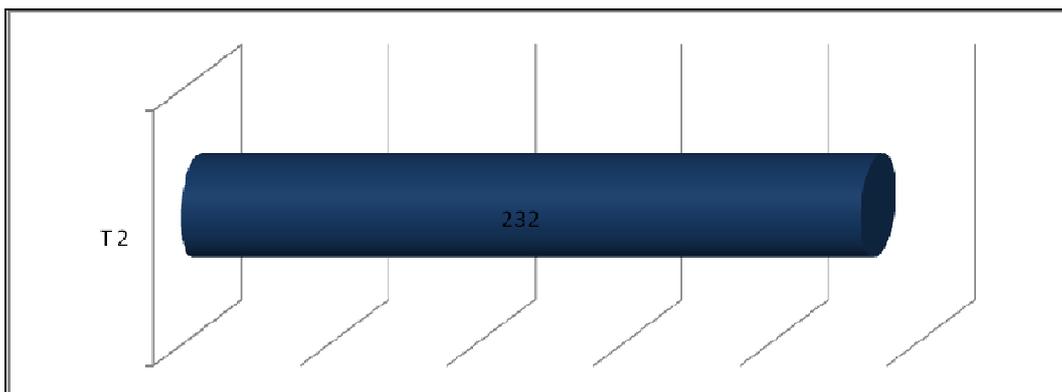
**Abb. 3.33: N+Level-Fälle beim pT2 Taschenband links**

Tabelle 3.33: Primärtumorlokalisation: Taschenband rechts

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1	III rechts	
	2	II a rechts, II b rechts	
	3	II b links, II c links	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>3</i>
Insgesamt	N	3	

**Abb. 3.34: N+Level-Fälle beim pT2 Taschenband rechts****Tabelle 3.34: Primärtumorlokalisation: Taschenband beidseits**

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1	II c rechts	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>1</i>
Insgesamt	N	1	

**Abb. 3.35: N+Level-Fälle beim pT2 Taschenband beidseits**

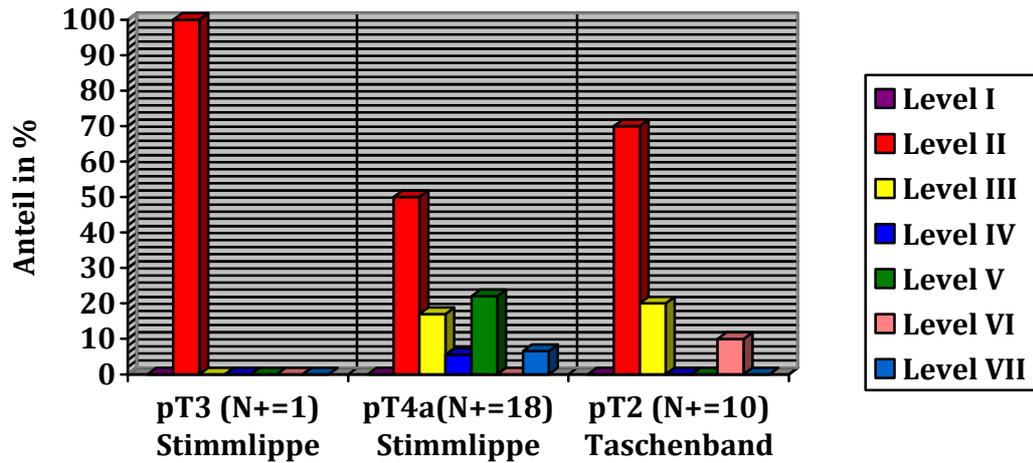


Abb. 3.36: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei pT3 und pT4a Stimmlippe rechts und links und pT2 Taschenband rechts, links und beidseits

Bis auf Level I und VI sind beim pT4a Stimmlippenkarzinom alle anderen Level mit lymphogener Metastasierung betroffen, interessanterweise auch Level VII zum ersten Mal mit einem positiven LK von 18. Das pT2-Taschenbandkarzinom hat 7 von 10 positiven LK in Level II lokalisiert, lediglich einer wurde in Level VI und 2 weitere in Level III gefunden.

Tabelle 3.35: Primärtumorlokalisation: Vallekel links

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1	I links, II a links, II b links	
	2	III links	
	Insgesamt	N	2
pT4a	1	II a rechts, II a links, III links	
	Insgesamt	N	1
Insgesamt		N	3

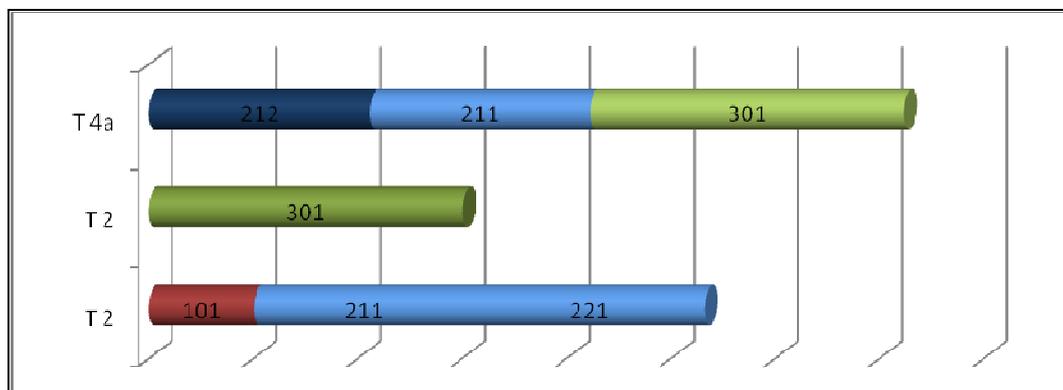
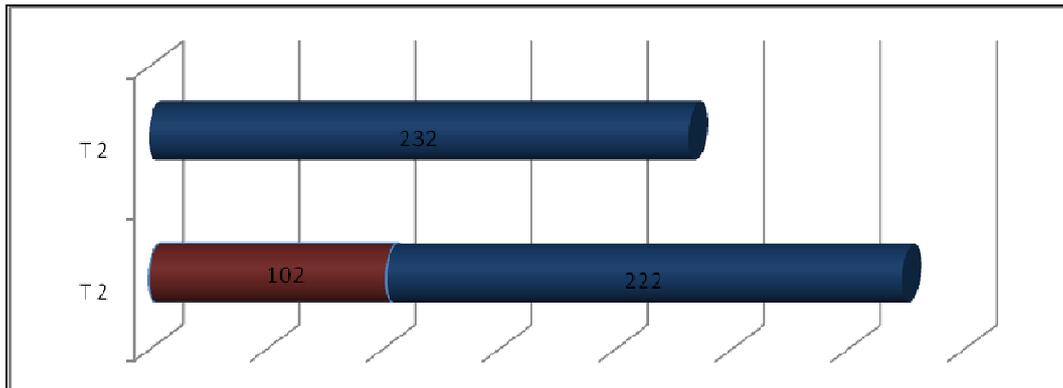


Abb. 3.37: N+Level-Fälle beim pT2 und pT4a Vallekel links

Tabelle 3.36: Primärtumorlokalisation: Vallekel rechts

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1	I rechts, II b rechts	
	2	II c rechts	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	2
Insgesamt		N	2

**Abb. 3.38: N+Level-Fälle beim pT2 Vallekel rechts****Tabelle 3.37: Primärtumorlokalisation: Petiolus**

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT2	1	II b rechts, III links, V a links	
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	1
Insgesamt		N	1

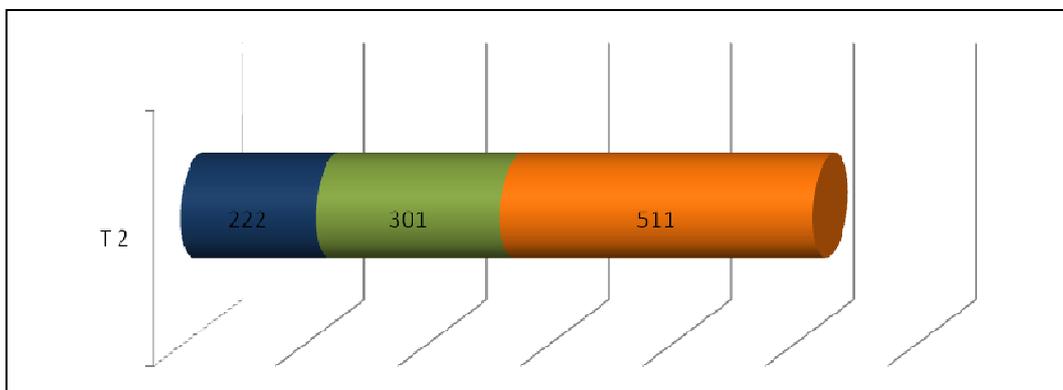
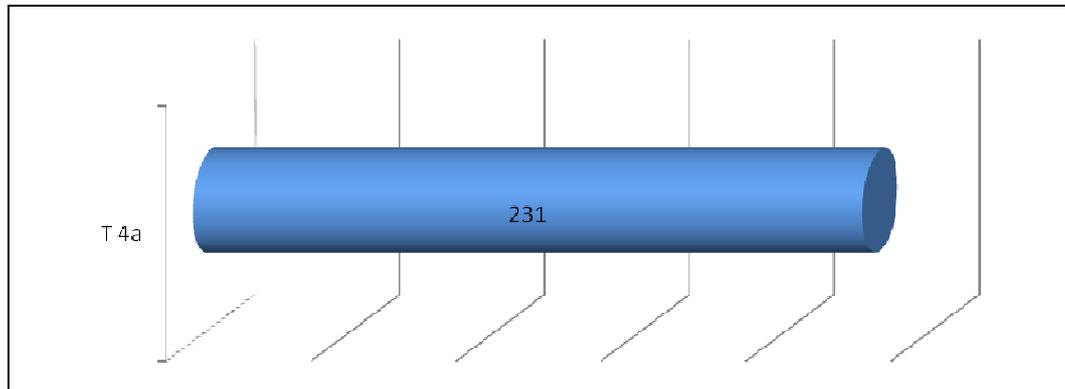
**Abb. 3.39: N+Level-Fälle beim pT2 Petiolus**

Tabelle 3.38: Primärtumorlokalisation: Vordere Kommissur median

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT4a	1 <i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>I</i>
Insgesamt	N	1	

**Abb. 3.40: N+Level-Fälle beim pT4a Vordere Kommissur median****Tabelle 3.39: Primärtumorlokalisation: Larynxvorderwand**

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung	
pT4a	1 <i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>I</i>
Insgesamt	N	1	

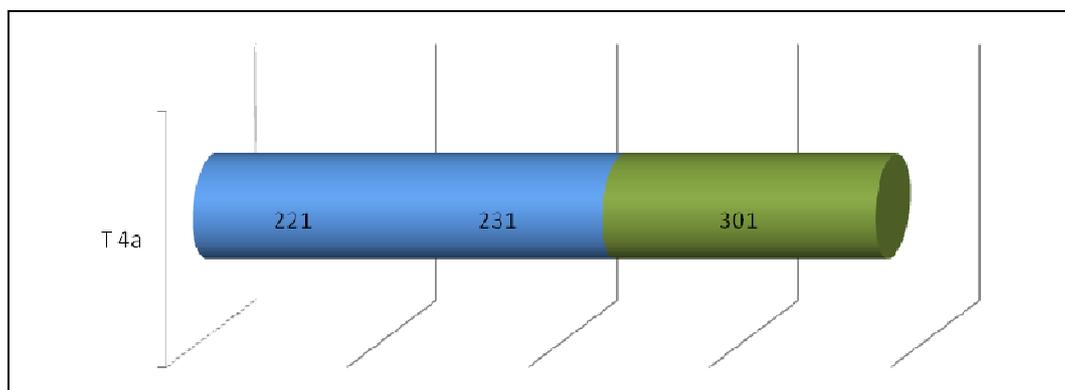
**Abb. 3.41: N+Level-Fälle beim pT4a Larynxvorderwand**

Tabelle 3.40: Primärtumorlokalisation: Präalaryngeale Muskulatur, Weichteile

Pathologische T-Klassifikation		Levelzuordnung		
pT4a	1	II c rechts, III rechts, III links, VI rechts		
	<i>Insgesamt</i>	<i>N</i>	<i>I</i>	
Insgesamt	N	1		

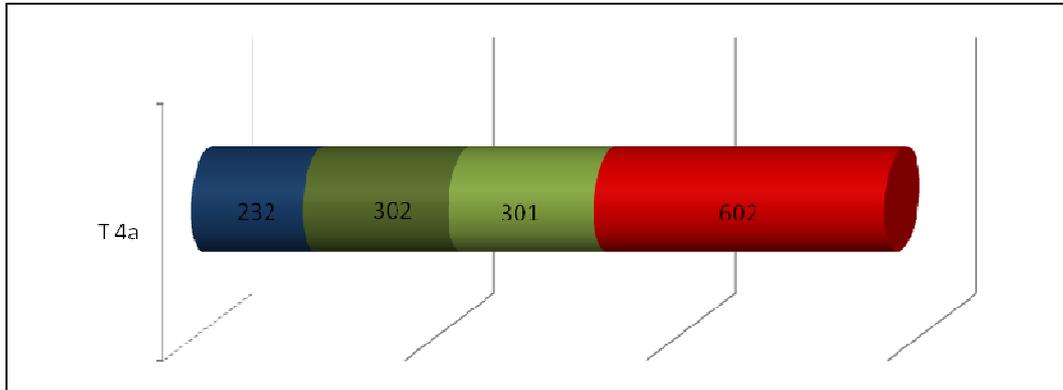


Abb. 3.42: N+Level-Fälle beim pT4a Präalaryngeale Muskulatur, Weichteile

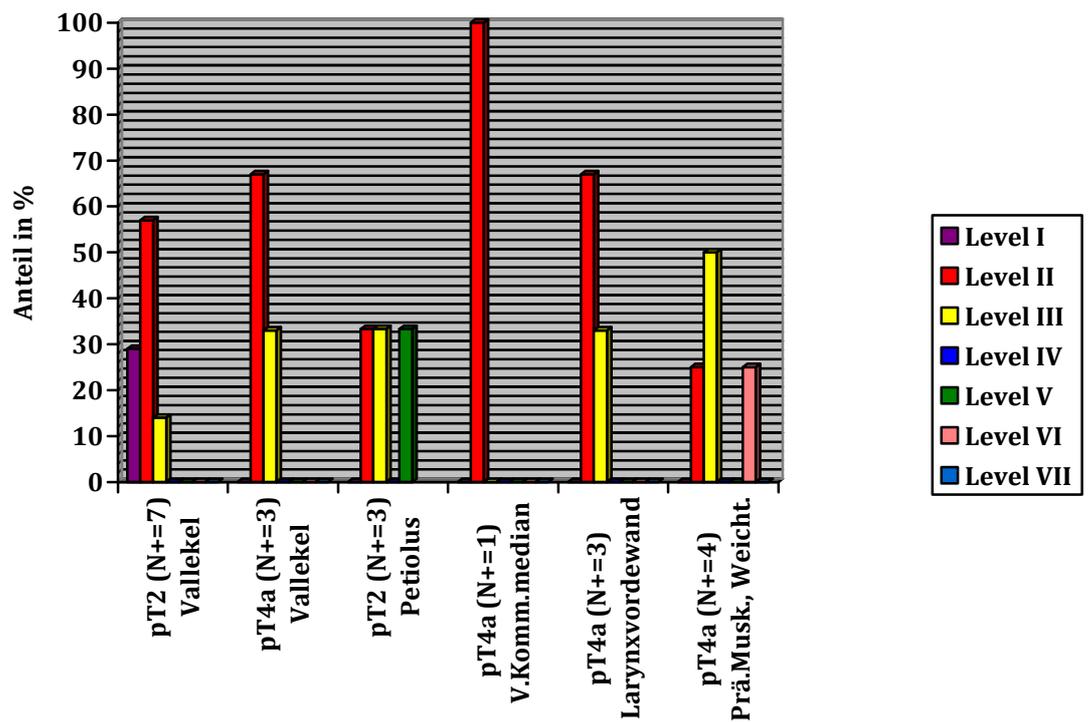


Abb. 3.43: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei Vallekel links und rechts, Petiolus, Vordere Kommissur median, Larynxvorderwand und präalaryngeale Muskulatur/Weichteile

In dieser Gruppe der Larynxtumoren kann man sicherlich davon ausgehen, dass im Falle einer lymphogenen Metastasierung Level II und Level III betroffen sind. Bei den pT2-Vallekeltumoren ist interessanterweise Level I zum ersten Mal im Gesamtvergleich mit 2 von insgesamt 7 LK positiv betroffen. Allerdings ist auch in dieser Gruppe von Tumoren aufgrund der geringen Fallzahlen an positiven LK eine repräsentative Aussage schwierig.

3.2.5 Gesamtüberblick der N+-Levels nach Tumorlokalisation und pT beim Larynx- und Hypopharynxkarzinom

In den nachfolgenden zwei Abbildungen (Abb. 3.44 und 3.45) ist eine Zusammenfassung der prozentualen Verteilung der lymphogenen Metastasierung in den jeweiligen Levels aufgeführt, sortiert nach pT-Kategorie und Primärtumorlokalisation. Mit Sicherheit steht fest, dass man nicht nur grob nach Larynx- und Hypopharynxkarzinomen getrennt, sondern sehr spezifisch nach Primärtumorlokalisation differenziert betrachten muss. Diese Feststellung bringt allerdings den Nachteil mit sich, dass die Fallzahlen in unserer Studie bei bestimmten Primärtumoren so gering sind, dass keine solide Deutung möglich ist. Hierzu müssten weitere Studien mit größeren Fallzahlen folgen.

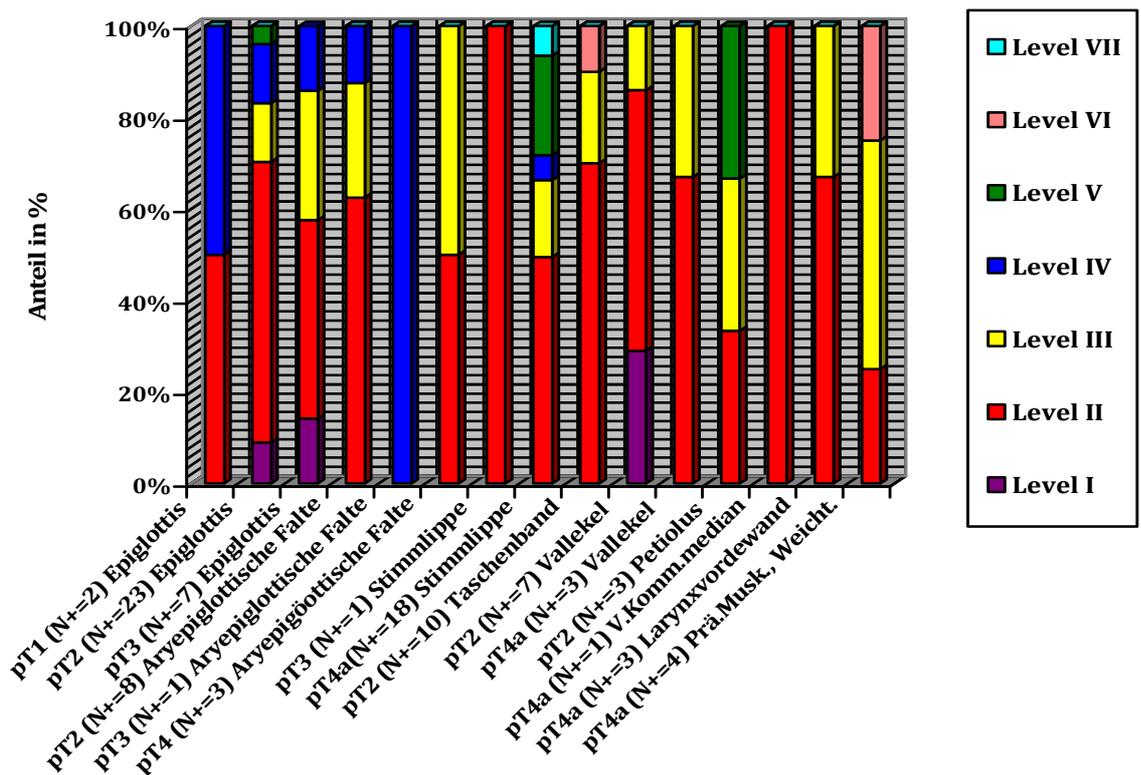


Abb.3.44: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei den Larynxkarzinomen

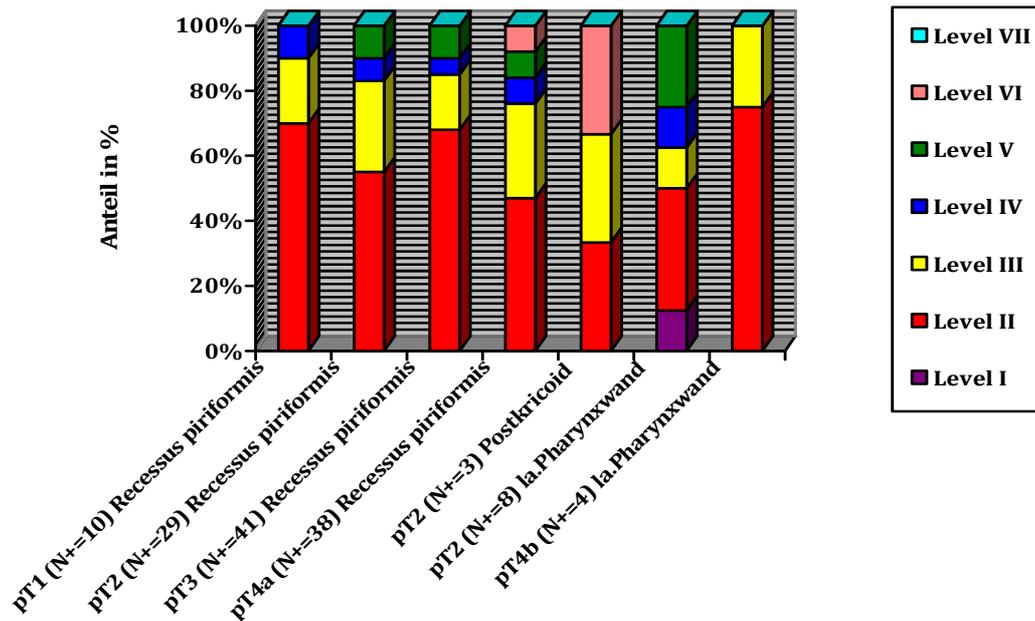


Abb.3.45: Prozentualer Anteil der Levels mit N+ (ohne Sublevelunterteilung) bei den Hypopharynxkarzinomen

Im Hinblick auf die prozentuale Verteilung der lymphogenen Metastasierung auf die Level ist eine Tendenz zu erkennen: Vor allem beim Recessus piriformis mit insgesamt 118 positiven LK sind im Stadium pT1 Level II, III und IV betroffen. Erst in fortgeschrittener pathologischer T-Klassifikation spielen Level V und in der pT4a-Kategorie zusätzlich Level VI eine geringe Rolle mit jeweils 3 von 38 positiven LK. Level I und VII sind in keiner T-Kategorie vertreten, so dass man hier mit Sicherheit nicht von einem Zufall ausgehen kann.

Tumoren der lateralen Pharynxwand haben in unserer Studie positive LK-Metastasen in Level I bis V, keine lymphogene Metastasierung war hingegen in Level VI und VII zu finden.

Beim Epiglottiskarzinom mit insgesamt 32 positiven LK zeichnet sich eher eine lymphogene Metastasierung in Level I bis V aus, hierbei waren Level VI und VII in keiner pT-Kategorie betroffen.

Der einzige Tumor, bei dem eine von insgesamt 18 LK-Metastasen in Level VII gefunden werden konnte, ist das Stimmlippenkarzinom in der pathologischen T-Klassifikation pT4a. Ansonsten zeigt das Stimmlippenkarzinom in unserer Studie keine lymphogenen Metastasen in Level I und VI.

Beim Vallektumor sind die LK-Metastasen (insgesamt 10 LK) in Level I bis III zu finden, alle anderen Level waren metastasenfrem.

Seltene LK-Metastasen in Level VI sind beim Taschenbandkarzinom (1 positiver LK) und bei der Tumorlokalisation in der präalaryngealen Muskulatur/in den Weichteilen (auch 1 positiver LK) gefunden worden.

Mit 12 positiven LK zeigt sich bei der aryepiglottischen Falte eine bevorzugte lymphogene Metastasierung in Level II bis IV.

In allen anderen Primärtumoren (Petiolus, Vordere Kommissur median, Larynxvorderwand) konnten keine lymphogenen Metastasen in Level I, IV, VI

und VII gefunden werden, wobei die Fallzahlen mit insgesamt 7 LK gering sind. Ebenso beim Postkrikoidtumor mit insgesamt 3 positiven LK kann man aufgrund der geringen Fallzahl keine Tendenz aussagen.

3.2.6 Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier (Fünf-Jahres-Gesamtüberleben)

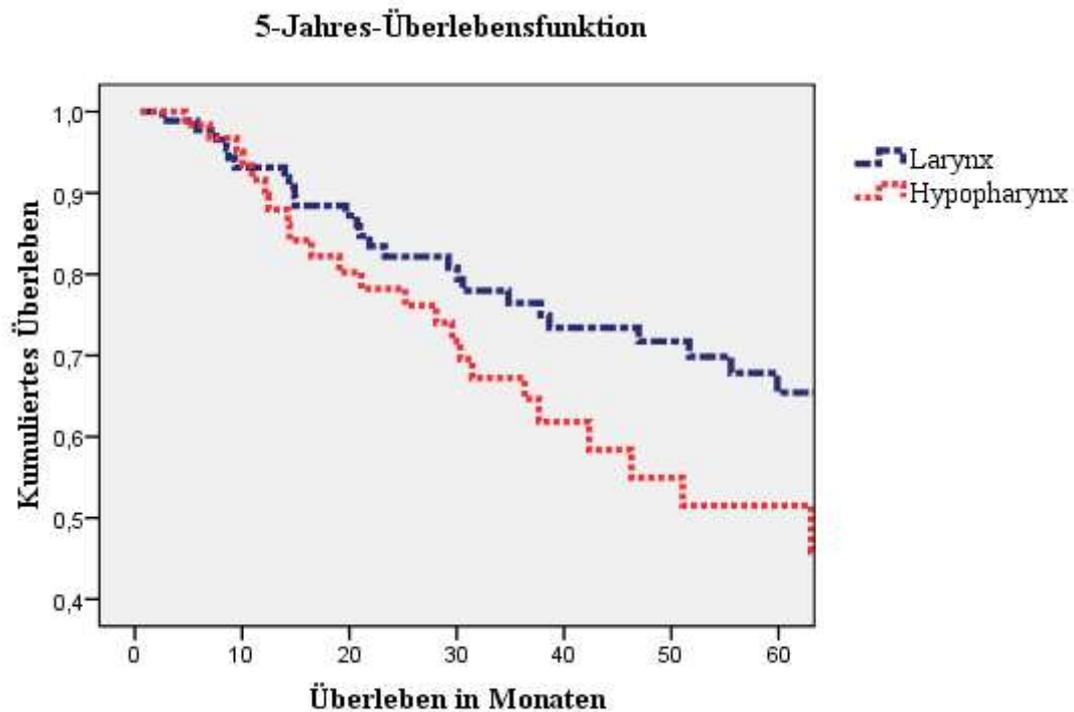


Abb. 3.46: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Gesamtzahl der Patienten)

Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt für Hypopharynx 52 % und für Larynx 65 %.

Die mittlere Überlebenszeit beträgt beim Larynxkarzinom rund 85 Monate, beim Hypopharynxkarzinom lediglich 58 Monate.

Nach dem Log-Rank-Test gibt es auf dem 10 %-Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit einen knapp signifikanten Unterschied zwischen den Larynx- und Hypopharynxkarzinomen ($p=0,06$).

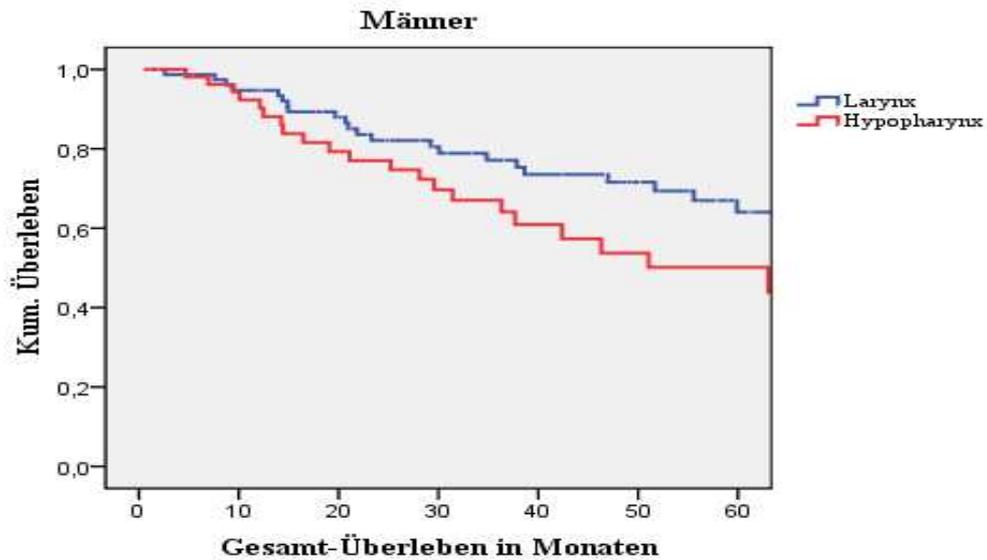


Abb. 3.47: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Männer)

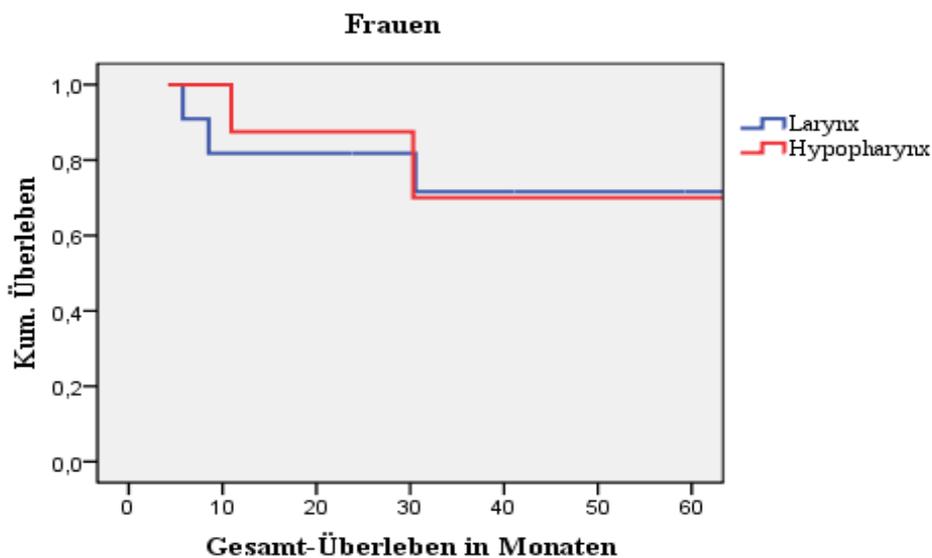


Abb. 3.48: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Frauen)

Im Vergleich beider Geschlechter getrennt voneinander zeigt sich für männliche Patienten ebenfalls eine Signifikanz, allerdings auf dem 5 %-Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit mit $p = 0,05$ hinsichtlich der beiden betrachteten Tumorlokalisationen (Larynx, Hypopharynx), siehe Abb. 3.47 und Abb. 3.48. Dieses hängt sicherlich mit der hohen Anzahl an männlichen Patienten gegenüber den weiblichen Patienten zusammen. Bei dem Vergleich der Überlebenszeiten nach Geschlecht, getrennt nach Tumorlokalisation, ergeben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

3.2.7 Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben

Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden Cox-Regressions-Analysen durchgeführt.

Die Tabellen 4.1 und 4.2 zeigen die analytischen Ergebnisse hierzu.

Tabelle 3.41: Cox-Regression Gesamtüberleben für Larynxcarzinome

	B	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Lower	Upper
Alter	-,039	,246	,962	,901	1,027
Geschlecht	,138	,854	1,148	,266	4,949
Anzahl_Level_LK	,135	,683	1,144	,600	2,183
Anzahl_LK_links_rec	2,208	,044	9,101	1,060	78,167
Anzahl_LK_rechts_rec	,721	,448	2,057	,319	13,278
LK-Konglomerat_rec	3,041	,056	20,929	,927	472,729
Medianes PTV	1,093	,051	2,983	,996	8,936
pN_rec	-,590	,392	,554	,143	2,142
R_Klassifikation_rec	1,240	,150	3,457	,637	18,754
Grading	,827	,228	2,286	,597	8,760
ND beidseits		,070			
ND rechts	1,733	,034	5,659	1,135	28,215
ND links	1,524	,040	4,588	1,074	19,605

Die Ergebnisse unserer Analysen zeigen bei den Larynxkarzinomen für fünf untersuchte Faktoren signifikante Abhängigkeiten für das Risiko zu Versterben. So bedeutet eine Erhöhung der Anzahl der LK links um eine Einheit, dass sich das Risiko des Versterbens um das 9fache erhöht ($p = 0,04$). Bei Vorhandensein von LK-Konglomeraten zeigt sich sogar ein 20fach höheres Risiko zu Versterben ($p = 0,06$). Ein Tumolvolumen über dem Median von 4900 mm^3 erhöht dieses Risiko um fast das 3fache ($p = 0,05$) und eine nur rechts- oder linksseitige ND lässt das Risiko zu Versterben im Vergleich zur beidseitigen ND um das 5,6fache ($p = 0,03$) bzw. 4,5fache ($p = 0,04$) steigen. Alle anderen untersuchten Faktoren aus der Tabelle 4.1 zeigen keine Signifikanten.

Tabelle 3.42: Cox-Regression Gesamtüberleben für Hypopharynxkarzinome

	B	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Untere	Obere
Alter	-,009	,834	,991	,909	1,080
Geschlecht	,013	,989	1,013	,182	5,623
Anzahl_Level_LK	,144	,478	1,155	,775	1,722
Anzahl_LK_links_rec	,590	,567	1,804	,240	13,585
Anzahl_LK_rechts_rec	,272	,791	1,312	,176	9,792
Medianes_PTV	,723	,221	2,062	,647	6,568

R_Klassifikation_rec	1,667	,036	5,294	1,117	25,102
Grading	,667	,336	1,949	,501	7,582
ND beidseits		,671			
ND rechts	,114	,909	1,120	,159	7,894
ND links	,853	,417	2,347	,299	18,420

Bei den Hypopharynxkarzinomen zeigen die Cox-Regressionsanalysen, dass sich bei Vorliegen eines mikro-oder makroskopischen Residualtumors (R-Klassifikation) das Risiko zu Versterben um das 5fache erhöht. Wang et al. und Lydiatt et al. erklären, dass Residual- oder Rezidivmetastasen mit einer deutlich verschlechterten Prognose einhergehen [77, 78].

3.2.8 Rezidivfreies Überleben (Kaplan-Meier-Analyse)

Die Kaplan-Meier-Analyse für das rezidivfreie Überleben ist in Abb. 3.49 dargestellt.

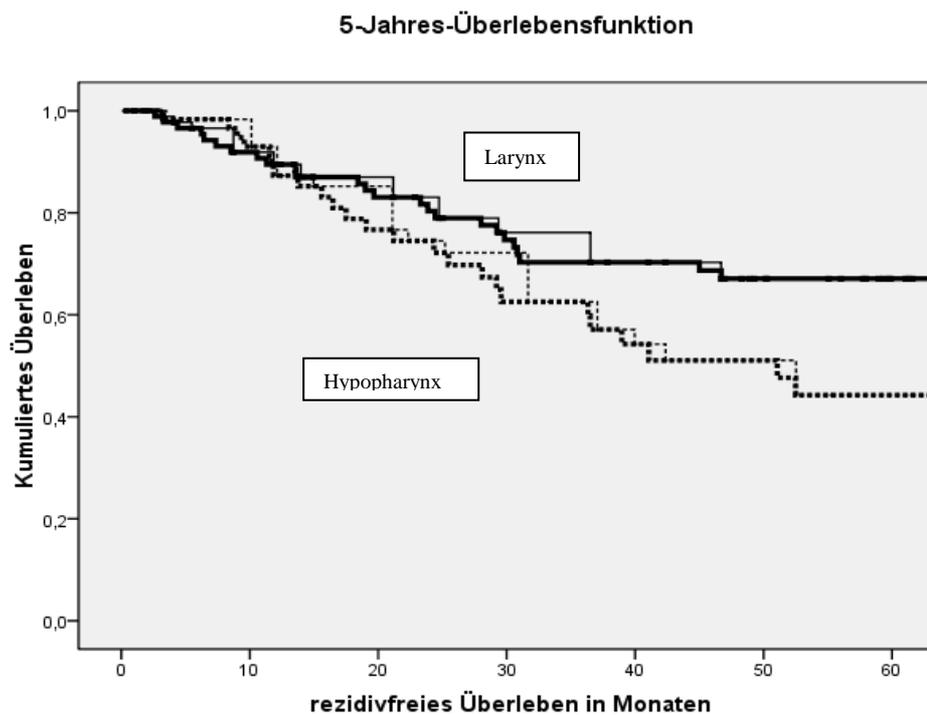


Abb. 3.49: Kaplan-Meier-Analyse für das rezidivfreie Überleben

In der statistischen Analyse nach Log Rank ergibt sich ein signifikanter Unterschied (95 % Vertrauenswahrscheinlichkeit) in der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen Larynx und Hypopharynx.

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit beträgt für Larynx 77 Monate und für Hypopharynx 53 Monate.

3.2.9 Multivariate Analysen zum rezidivfreien Überleben

Tabelle 3.43: Cox-Regression rezidivfreies Überleben für Larynxkarzinome

	B	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Untere	Obere
Alter	-,041	,188	,960	,903	1,020
Geschlecht	-,577	,316	,562	,182	1,735
Anzahl_Level_LK	,080	,800	1,083	,584	2,007
Anzahl_LK_links_rec	-1,141	,230	,320	,050	2,059
Anzahl_LK_rechts_rec	,360	,676	1,434	,264	7,780
LK-Konglomerat_rec	,062	,973	1,064	,030	38,272
Medianes PTV	1,113	,023	3,044	1,163	7,969
pN_rec	,520	,271	1,682	,667	4,241
R_Klassifikation_rec	-,951	,219	,386	,085	1,758
Grading	,653	,265	1,922	,609	6,061
ND beidseits		,708			
ND rechts	-,181	,780	,834	,233	2,986
ND links	,332	,612	1,394	,387	5,019
OP. u. adjuvante Induktionstherapie		,580			
Operation	,216	,790	1,242	,252	6,126
Op. U. Radiatio	-,501	,507	,606	,138	2,660
Op. U. Radiochemotherapie	-,819	,331	,441	,084	2,301

Die Cox-Regressionsanalysen zeigen, dass Larynxkarzinom-Patienten mit einem Pathologischen Tumolvolumen (PTV) $\geq 4900 \text{ mm}^3$ ein 3fach höheres Risiko haben ein Rezidiv zu erleiden als Patienten mit einem PTV $< 4900 \text{ mm}^3$.

Tabelle 3.44: Cox-Regression rezidivfreies Überleben für Hypopharynxkarzinome

	B	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Untere	Obere
Alter	,077	,082	1,080	,990	1,178
Geschlecht	-,186	,834	,830	,146	4,725
Anzahl_Level_LK	,038	,833	1,039	,729	1,481
Anzahl_LK_links_rec	1,285	,162	3,616	,597	21,887
Anzahl_LK_rechts_rec	,836	,363	2,308	,381	13,994
Medianes PTV	-,799	,174	,450	,142	1,425
R_Klassifikation_rec	,704	,212	2,022	,670	6,108

Grading	-,930	,192	,395	,098	1,595
ND beidseits		,273			
ND rechts	,162	,829	1,176	,269	5,137
ND links	1,264	,130	3,538	,690	18,158
Op. u. adjuvante Induktionstherapie		,216			
Operation	2,218	,044	9,193	1,058	79,843
Op. U. Radiatio	1,476	,132	4,376	,640	29,918
Op. U. Radiochemotherapie	1,503	,124	4,497	,661	30,610

Bei den Hypopharynxkarzinomen zeigt sich bei den Cox-Regressionsanalysen eine signifikante Korrelation auf dem 10 %-Niveau im Hinblick auf das Alter. Patienten in höherem Alter haben ein etwas höheres Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, als Patienten, die jünger sind. Zudem gibt es bei den Hypopharynxkarzinomen eine Signifikanz im Bezug auf die angewandte Therapie. Patienten, die nur operativ therapiert wurden, haben ein 9fach höheres Risiko, ein Rezidiv zu bekommen, als Patienten, die eine kombinierte Therapie mit Operation und adjuvanter Induktionstherapie erhielten.

3.2.10 Pathologisches Tumolvolumen und Prognose

Das pathologische Tumolvolumen wurde mit erhoben als das Produkt der drei längsten Tumordimensionen (vergleichbar Höhe, Tiefe, Breite).

Anhand der Tumordaten der Hypopharynxkarzinome weist Baghi et al.[79] erstmals bei den univariaten Analysen nach Spearman einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem pathologischen Tumolvolumen (PTV) und pT, pN und UICC auf.

Zusätzlich korrelieren PTV und pN signifikant mit dem Gesamtüberleben.

Bei der genaueren Analyse mit dem Median des PTV (8875mm³) als Schnittpunkt mit Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen – die mit PTV ≤ 8875 mm³ und die mit PTV > 8875 mm³ – sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 3.49 und 3.50 ersichtlich.

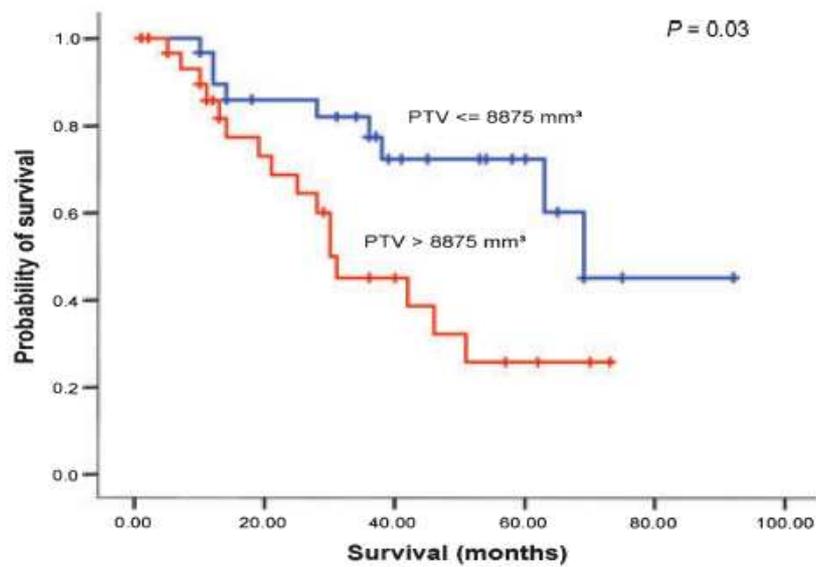


Abb.3.50: Kaplan-Meier-Analyse zum pathologischen Tumorvolumen beim Hypopharynxkarzinom [79]

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf das pathologische Tumorvolumen. Die mediane Überlebensrate für Patienten mit einem PTV $\leq 8875 \text{ mm}^3$ und $> 8875 \text{ mm}^3$ sind 69 und 32 Monate, entsprechend log-rank-Test $p=0,03$ [79].

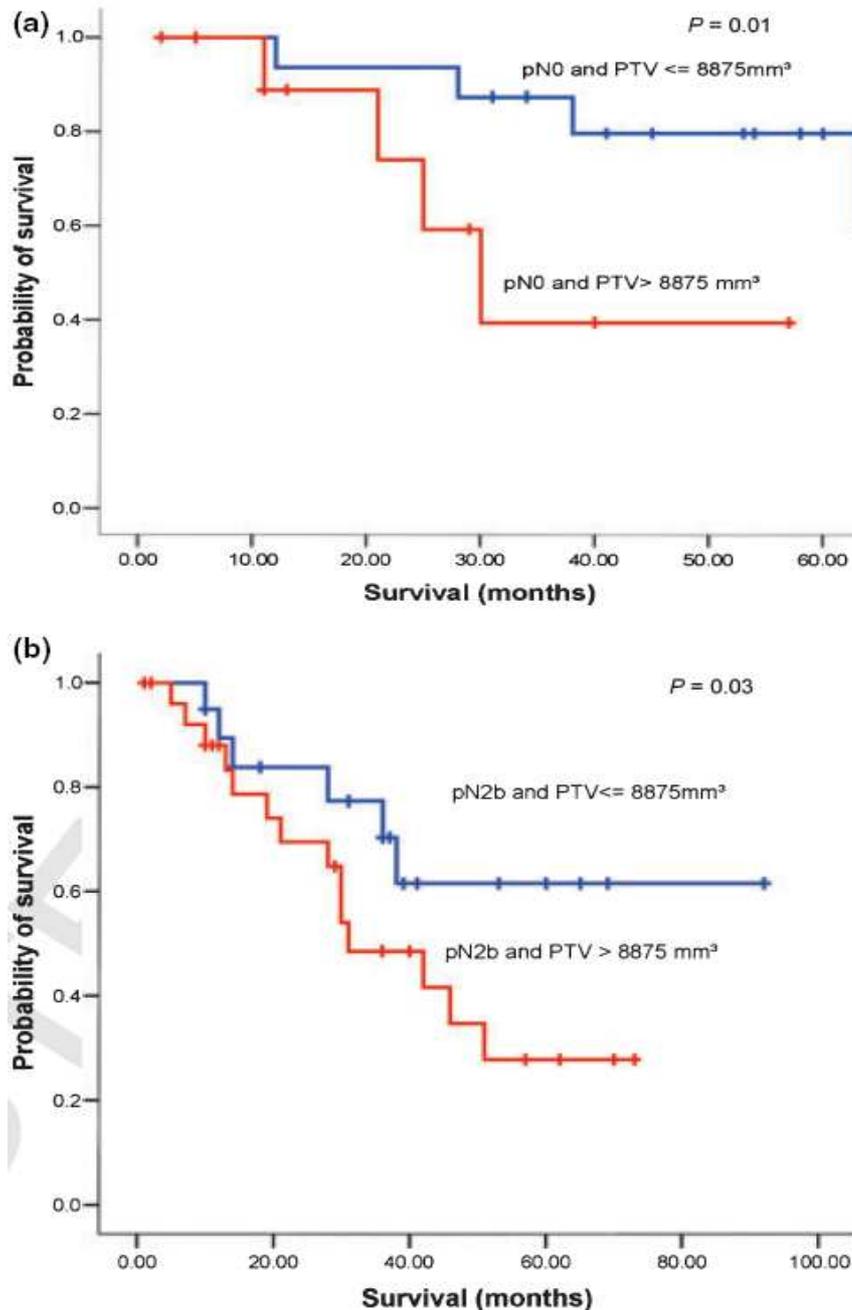


Abb.3.51: Kaplan-Meier-Analyse zum pathologischen Tumorzellen und pN(pN0,pN2b) beim Hypopharynxkarzinom [79]

(a) Die Kaplan-Meier Kurve zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit für pN0 Patienten in Bezug auf das pathologische Tumorzellen (PTV). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für diese Patienten mit einem PTV $\leq 8875 \text{ mm}^3$ und mit einem PTV $> 8875 \text{ mm}^3$ sind 80 % und 40 %, entsprechend Log-Rank-Test $p = 0,01$.

(b) Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit für pN2b Patienten in Bezug auf PTV. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit einem PTV $\leq 8875 \text{ mm}^3$ und für Patienten mit $> 8875 \text{ mm}^3$ sind 62 % und 24 %, entsprechend Log-Rank-Test $p=0,03$ [79].

Entsprechende Kaplan-Meier-Analysen wurden anhand unserer Tumordaten für das Larynxkarzinom durchgeführt. Das mediane Tumolvolumen beträgt für die Larynxkarzinome 4900 mm^3 , ausgehend hiervon wurden die Patienten für die Kaplan-Meier-Analysen in zwei Gruppen mit $\leq 4900 \text{ mm}^3$ und $> 4900 \text{ mm}^3$ unterteilt. Die Abbildungen 3.52 und 3.53 zeigen die Resultate hierzu.

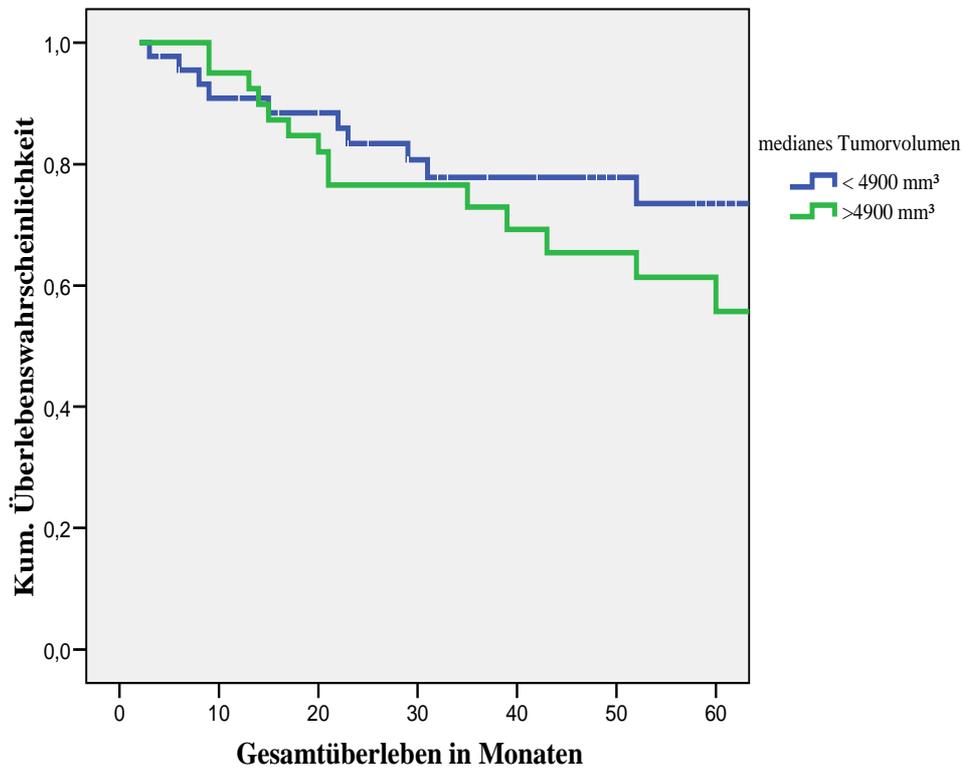
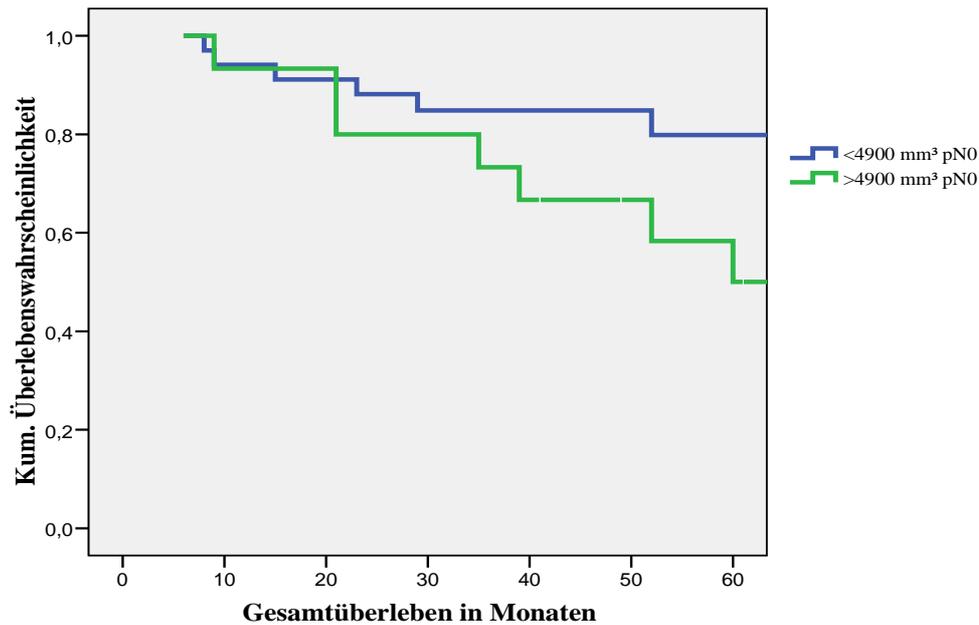


Abb.3.52: Kaplan-Meier-Analyse zum pathologischen Tumolvolumen beim Larynxkarzinom

Ausgehend von medianem Tumolvolumen beträgt die mittlere Überlebenszeit unterhalb von 4900 mm^3 94 Monate und oberhalb von 4900 mm^3 nur noch 66 Monate, allerdings ohne Signifikanz im Log Rank ($p = 0,11$).

(a):



(b):

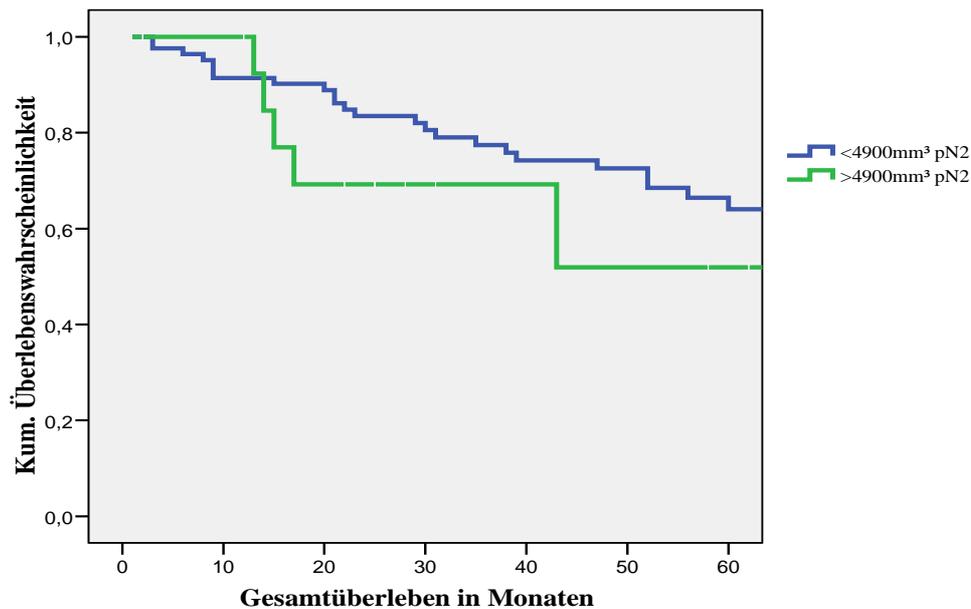


Abb.3.53: Kaplan-Meier-Analyse zum pathologischen Tumorzellen und pN (pN0, pN2) beim Larynxkarzinom

(a) Analog zu den Hypopharynxkarzinomen zeigt sich eine statistisch abgesicherte Signifikanz im Vergleich der mittleren Gesamtüberlebenszeit bei einem medianen PTV < 4900 mm³ und pN0 von 101 Monaten und bei einem medianen PTV > 4900 mm³ und pN0 von 67 Monaten (entsprechend Log Rank, $p = 0,08$).

(b) Bei dem Vergleich der Fälle mit pN2 und medianem PTV < 4900 mm³ mit den Fällen von pN2 und medianem PTV > 4900 mm³ ergibt sich zwar statistisch

gesehen keine signifikante Korrelation zwischen PTV und Überlebenszeit (entsprechend Log Rank, $p = 0,15$), aber eine immerhin nicht zu unterschätzende Differenz im Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 86 zu 61 Monaten.

Aus Fallzahlgründen konnten leider keine weitergehenden Analysen mit differenzierter Betrachtung der pN2b, pN2c und pN3-Fälle mit Korrelation zum medianen PTV gemacht werden.

3.2.11 Anzahl und Lage der Level und Prognose

Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben wurde hinsichtlich des Einflusses der mit LK-Metastasen betroffenen Level analysiert. Dabei sollten die Fragen geklärt werden, ob zum einen die Anzahl der betroffenen Level und zum anderen die Lage des betroffenen Level eine Rolle für die Überlebenswahrscheinlichkeit spielt.

Larynxkarzinom:

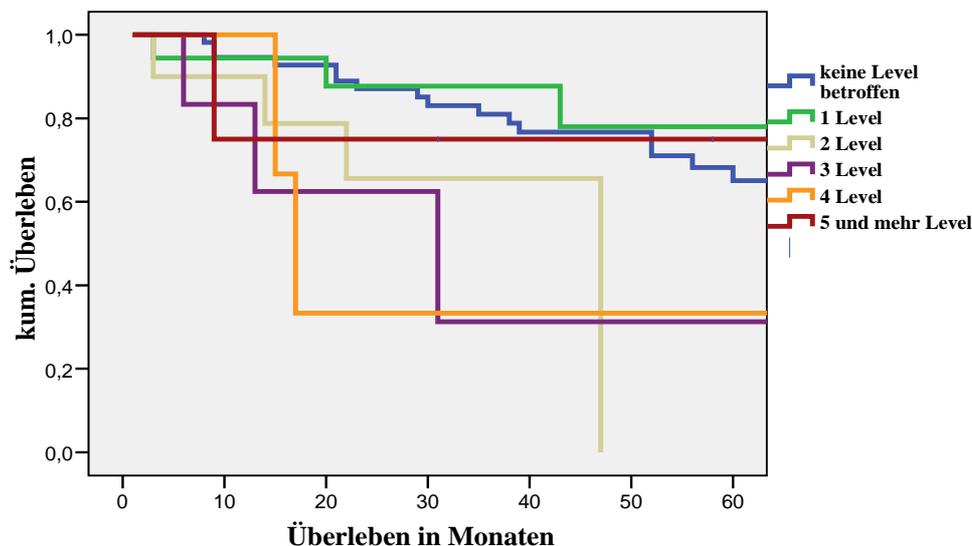
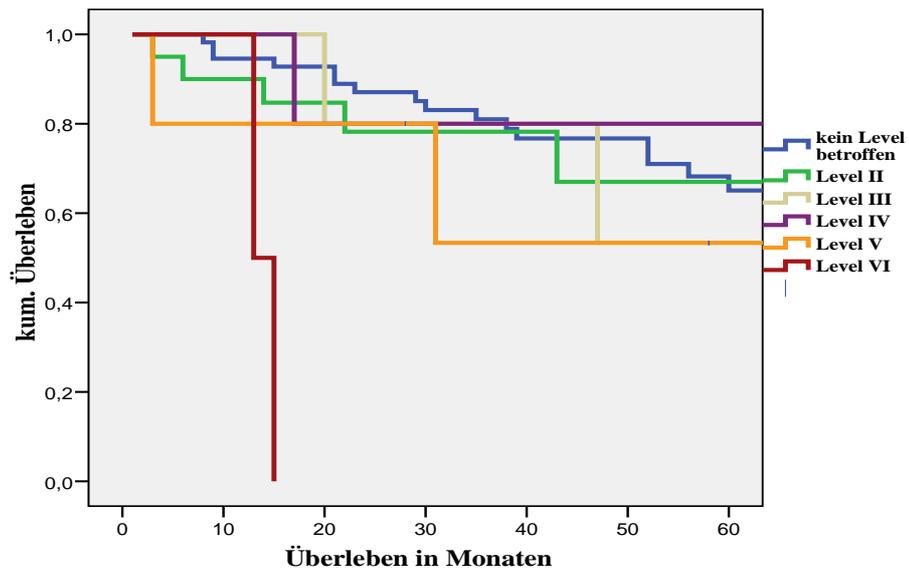
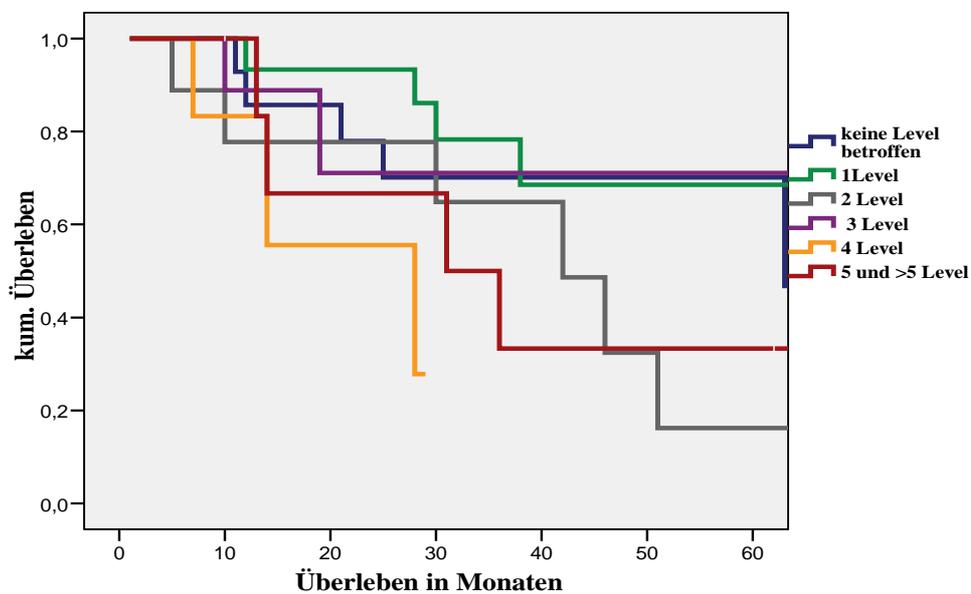


Abb. 3.54: Kaplan-Meier-Analyse nach Anzahl der betroffenen Level

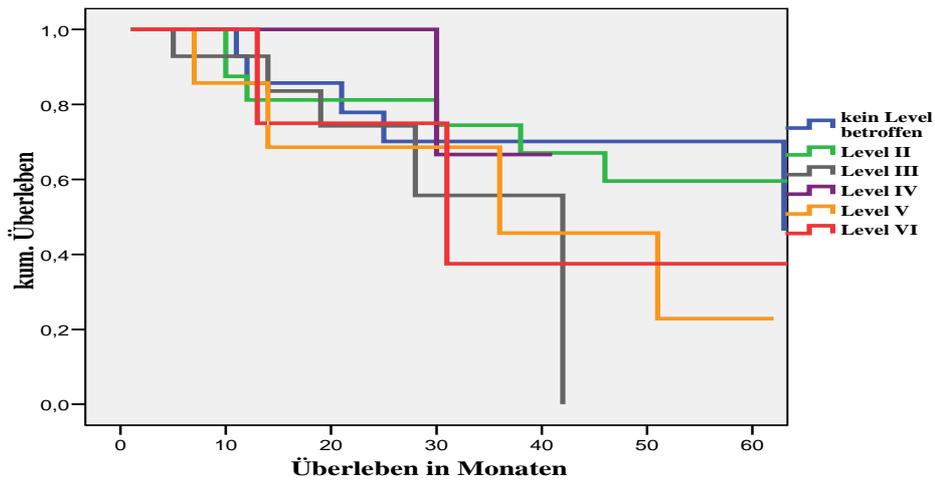
Nach dem Log-Rank-Test zeigt sich bei der Anzahl der Level bei Larynxkarzinomen auf dem 5 %-Niveau der Vertrauenswahrscheinlich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dabei reicht die mittlere Überlebenszeit von 91 Monaten, wenn kein Level betroffen ist, bis zu 35 Monaten, wenn verschiedene Level betroffen sind. Aufgrund der Fallzahlen wurde die Anzahl der Level ab 5 zusammengefasst.

Larynxkarzinom:**Abb. 3.55: Kaplan-Meier-Analyse nach Lage der betroffenen Level**

Nach dem Log-Rank-Test zeigt sich auch hierbei ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,001$).

Hypopharynx:**Abb. 3.56: Kaplan-Meier-Analyse nach Anzahl der betroffenen Level**

Im Log-Rank-Test ergibt sich keine Signifikanz für die Hypopharynxkarzinome.

Hypopharynx:**Abb. 3.57: Kaplan-Meier-Analyse nach Lage der betroffenen Level**

Die Lage der mit LK-Metastasen betroffenen Level zeigt ebenfalls keine Signifikanz im Log-Rank-Test für die Hypopharynxkarzinome.

3.2.12 UICC-Stadieneinteilung und Fünf-Jahres-Gesamtüberleben

Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben wurde unter dem Aspekt der UICC-Stadieneinteilung für Larynx- und Hypopharynxkarzinome ermittelt. Die folgenden Tabellen geben hierzu Auskunft.

Tabelle 3.45: Fünf-Jahres-Gesamtüberleben nach UICC für Hypopharynxcarzinome

UICC-Stadien	Anzahl der Patienten	5-Jahres-Gesamtüberleben in %
Stadium I	1	100
Stadium II	5	60
Stadium III	14	56
Stadium IV	47	40

Tabelle 3.46: Fünf-Jahres-Gesamtüberleben nach UICC für Larynxcarzinome

UICC-Stadien	Anzahl der Patienten	5-Jahres-Gesamtüberleben in %
Stadium I	13	91
Stadium II	27	62
Stadium III	24	58
Stadium IV	39	55

Sowohl für das Hypopharynxkarzinom als auch für das Larynxkarzinom zeigt sich mit zunehmendem UICC-Stadium eine abnehmende Überlebenszeit.

4 Diskussion

Ausgehend von der Fragestellung der Dissertation, ein lymphogenes Metastasierungsmuster für Larynx- und Hypopharynxkarzinome herauszufinden, ist zunächst festzuhalten, dass der Lymphabfluss im Kopf-Hals-Bereich entlang bevorzugter und relativ konstanter Drainagerichtungen und Lymphknotengruppen unter Berücksichtigung einer individuellen Variabilität erfolgt [58] [59] [14]. Interessant und lebenswichtig ist diese Feststellung nun im Zusammenhang mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich, die aufgrund der enormen Dichte an Lymphknoten (ca. 300) bevorzugt auch eine lymphogene Metastasierung aufweisen und zu einer Prognoseverschlechterung führen. Speziell im Falle der Hypopharynxkarzinome zeichnet sich eine schlechte Prognose aufgrund der späten Diagnosestellung mit bereits erfolgter lymphogener Metastasierung.

4.2 Patientengut und Tumorstadium

Über den Zeitraum von April 1995 bis Juli 2004 wurden Daten von insgesamt 170 Patienten mit der histologisch gesicherten Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Larynx- oder Hypopharynx an der HNO-Klinik der Universitätsklinik Frankfurt am Main retrospektiv erfasst und ausgewertet. Die Studie umfasste ausschließlich Patienten, die mit einem kurativen Ansatz operativ therapiert werden konnten.

Unsere Ergebnisse zeigen einen dominanten Anteil an männlichen Patienten, die 86 % aller untersuchten Patienten ausmachen und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Durchschnittsalter von 63 Jahren aufweisen. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten beträgt aufgerundet 61 Jahre, sie repräsentieren 14 % aller Patienten. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien, wie bei Gallo (87 % männlich) und Danninger (91 % männlich) und verdeutlichen den höheren Konsum an den Hauptkanzerogenen Tabakrauch und Alkohol bei Männern [80] [81].

Das mittlere Erkrankungsalter wird im Krebsregister der Bundesrepublik Deutschland bei Mundhöhlen- und Rachenkrebs für Männer bei 61 Jahren und für Frauen bei 63 Jahren angegeben und liegt, verglichen mit anderen Krebslokalisationen, niedrig. Die höchsten Erkrankungsraten ergeben sich für Männer in den Altersgruppen zwischen 55 und 65 Jahren [82].

Bei Kehlkopfkrebs erkranken Männer und Frauen im Mittel um das 64. Lebensjahr, etwa fünf Jahre früher als bei Erkrankungen an Krebs insgesamt. Es ist sicherlich in den nächsten Jahren aufgrund des veränderten Konsumverhaltens der Frauen an Tabak und Alkohol eine Steigerung des weiblichen Anteils an Kopf- und Halskarzinomen zu verzeichnen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist die Anzahl der Hypopharynxkarzinome im Stadium IVa mit 55 % auffällig hoch, da mehr als die Hälfte der Patienten in diesem fortgeschrittenen Tumorstadium erst entdeckt wurden. Mehr als ein

Zehntel der Patienten mit Hypopharynxkarzinom (12 %) hatten bei Diagnosestellung sogar Stadium IVb erreicht und 2 Patienten (3 %) Stadium IVc. Ein Fünftel der Patienten mit Hypopharynxkarzinom hatten das Stadium III bei Erstdiagnose.

Bei den Larynxkarzinomen dominiert in unserer Untersuchung ebenfalls Stadium IVa mit 32 %, aber 23 % konnten im Stadium III diagnostiziert werden und 26 % im Stadium II. Immerhin sogar 12 %, also 13 Patienten, konnten dem Stadium I zugeordnet werden.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass die Hypopharynxkarzinome am häufigsten im Stadium III bis IVb zur Erstdiagnose kommen, während die Larynxkarzinome am häufigsten im Stadium II bis IVa zum ersten Mal diagnostiziert werden.

Die Stadieneinteilung der Larynx- und Hypopharynxkarzinome erfolgte nach den Richtlinien des UICC (Union internationale contre le cancer) und ist in der Tabelle 1.2 nähergehend erläutert.

4.3 Pathologische TN-Klassifikation

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem T-Status als Indikator für die Oberflächenausdehnung des Primärtumors und dem N-Status als Indikator für lymphogene Metastasierung. Die pathologische T-Klassifikation kann demnach nicht als Hinweis für die Metastasierungsfrequenz herangezogen werden.

Lindberg kam in seiner Studie ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass die Inzidenz von multiplen Lymphknotenmetastasen bei Karzinomen der Tonsille, Zungengrund, Supraglottis und Hypopharynx nicht mit der T Kategorie des Primärtumors korreliert. Allerdings fand er eine Abhängigkeit zwischen höherer T-Kategorie und steigender Wahrscheinlichkeit für multiple unilaterale, multiple bilaterale und fixierte Metastasen bei Karzinomen der Zunge, des Mundbodens, des retromolaren Dreiecks und des weichen Gaumens [83].

Byers fand ebenfalls in seiner 1999 veröffentlichten Studie an 428 Patienten keine Korrelation zwischen der T- und N-Kategorie [84].

Jeweils ein Drittel der Patienten mit Hypopharynxkarzinom (33 %) wurden in unserer Studie in die pathologische T-Kategorie pT2 und pT3 eingeordnet und knapp ein Viertel (23 %) bei Diagnosestellung in pT4a.

Bei den Larynxkarzinomen dominiert mit 51 % das Stadium pT2, gefolgt von pT4a (20 %) und pT3 (18 %).

Vergleicht man die N-Klassifikation von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen, so zeigt sich das deutliche Ergebnis, dass die Hypopharynxkarzinome in 76 % der Fälle LK-Metastasen bereits bei Erstdiagnose aufweisen, demgegenüber stehen 40 % der Patienten mit Larynxkarzinom. In der Gesamtbetrachtung hatten 93 Patienten von 170 (knapp 55 %) eine lymphogene Metastasierung vorliegen. In einer in China durchgeführten Studie hatten 232 Patienten von 384, also ebenfalls knapp 60 %, LK-Metastasen vorliegen. Hier wurden alle Patienten mit einer RND therapiert [85].

Unsere Studie zeigt, dass sich die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Patienten mit Larynxkarzinom bei Vorliegen von LK-Metastasen von pN0 68 % auf pN2 42 % und pN3 auf sogar 38 % verkürzt. Bei den Hypopharynxkarzinomen zeigt sich ein Abfall der 5-Jahres-Überlebensrate von pN0 70 % auf pN3 28 %.

Die N-Kategorie und somit das Vorliegen von LK-Metastasen ist ein wichtiger Prognosefaktor, daher wurden anhand unserer Ergebnisse Korrelationen nach Spearman und Pearson zwischen der N-Klassifikation und anderen Faktoren untersucht.

Hierbei zeigen sich signifikante Korrelationen auf dem Niveau von $p=0,01$ (2-seitig) zwischen der N-Klassifikation und der Tumorlokalisation, dem Tumorzvolumen (PTV), dem Alter und dem Grading.

Keine Korrelationen konnten hingegen in Bezug auf die Infiltrationstiefe, die spezifische Primärtumorlokalisation, die pT-Klassifikation und das Geschlecht festgestellt werden.

Die interessante Frage ist: Welche Erklärungen gibt es für diese analytischen Ergebnisse?

Sicherlich ist die Tumorlokalisation und das Alter bei genauer Interpretation nicht so ausschlaggebend, da die meisten Patienten, die ein Hypopharynxkarzinom haben, leider aufgrund der späten Symptomatik erst im fortgeschrittenem Stadium und somit bereits erfolgter lymphogener Metastasierung zur klinischen Untersuchung kommen. Das Alter könnte ebenfalls in dem Zusammenhang interpretiert werden, dass ältere Patienten eher später einen Arzt aufsuchen als jüngere. Man kann nicht davon ausgehen, dass ältere Patienten eine Gefährdung für schnellere Metastasierung haben als jüngere, ebenso wenig ist das Geschlecht ein Prognoseparameter für pN.

Die Signifikanz zwischen dem Grading und der N-Kategorie ist bisher in anderen Studien kontrovers diskutiert worden. Esteban et al. kommen in ihrer prospektiven Studie zu der Schlussfolgerung, dass das Grading-System nach Jakobson und Glanz-Schema [86] aufgrund der unabhängigen Korrelation zur Präsenz von positiven LK mit in die Therapieplanung des Larynxkarzinoms aufgenommen werden sollte [87] [88]. Vermund et al. sind hingegen der Meinung, dass das histopathologische Grading-System lediglich zur Definierung des Tumor-Ausmaßes genutzt werden sollte, jedoch nicht als signifikanter Prognoseparameter [89]. Sicherlich ist hier die Konsequenz der histopathologischen Begutachtung von vorgeschriebenen Differenzierungskriterien maßgeblich. Die Einschätzung des Grading wird subjektiv vom Untersucher beeinflusst und macht somit eine Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern schwierig und gering [90].

Das interessante Ergebnis unserer Studie ist, dass das *pathologische* Tumorzvolumen (PTV) und nicht die Infiltrationstiefe oder pT einen signifikanten Einfluss auf pN ($p = 0,01$) und somit auf die Prognose hat.

Kikuchi et al. erwähnt in seiner Studie bei Patienten mit frühem Magenkarzinom die Bedeutung des *radiologischen* Tumorzvolumens als einen prognostischen Hinweis für LK-Metastasen.

Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien zeigt sich hier ein neuer Aspekt. Ambrosch et al, Woolgar et al. und Steinhart et al. können in ihren Studien eine starke Korrelation zwischen der Eindringtiefe und dem Vorkommen von LK-

Metastasen feststellen, so dass dies ein wichtiger Faktor für eine schnellere Metastasierung zu sein scheint. Dabei steigt ab einer Tumoreindringtiefe von 4 mm die Metastasierungsfrequenz an [91], [92], [93].

Kikuchi et al. erwähnt in seiner Studie bei Patienten mit frühem Magenkarzinom die Wichtigkeit des *radiologischen* Tumorzvolumens als einen prognostischen Hinweis für LK-Metastasen [94].

In anderen Studien wird die Bedeutung des *radiologischen* Tumorzvolumens für die Prognose insbesondere für Kopf- und Hals-Tumoren [95], [96] aufgezeigt, allerdings gibt es bisher keine vergleichbaren Studien, die prospektiv das *pathologische* Tumorzvolumen im Hinblick auf Prognose und Überleben bei Kopf-Hals-Karzinomen untersucht haben.

In Studien zu verschiedenen anderen Tumoren konnte die prognostische Bedeutung des *pathologischen* Tumorzvolumens bereits aufgezeigt werden, u.a. hat Burkhardt et al. eine Studie an 1028 an Gebärmutterhalskrebs operierten Patienten durchgeführt und herausgefunden, dass das pathologische Tumorzvolumen eine genauere therapeutische Prognose erlaubt als die Klassifikation der internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO) [97], [98], [99].

4.4 Pathologisches Tumorzvolumen und Prognose

Das pathologische Tumorzvolumen wurde in unsere Studie als das Produkt der drei längsten Tumordimensionen (vergleichbar Höhe, Tiefe, Breite) angegeben.

Anhand der Tumordaten der Hypopharynxkarzinome weist Baghi et al. erstmals bei den univariaten Analysen nach Spearman einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem pathologischen Tumorzvolumen (PTV) und pT, pN und UICC auf. Zusätzlich korrelieren PTV und pN signifikant mit dem Gesamtüberleben. Bezieht man diese Ergebnisse in die multivariaten Analysen, so erhält man einen hochsignifikanten Einfluss von PTV auf das Gesamtüberleben bei den Hypopharynxkarzinomen. Bei der genaueren Analyse mit dem Median des PTV (8875 mm^3) als Schnittpunkt mit Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen – die mit $\text{PTV} \leq 8875 \text{ mm}^3$ und die mit $\text{PTV} > 8875 \text{ mm}^3$ – zeigt die mittlere Überlebensrate hier 69 und 32 Monate (entsprechend Log Rank, $p = 0,03$). Ebenso haben Patienten mit pN0 und $\text{PTV} \leq 8875 \text{ mm}^3$ und pN0 und $\text{PTV} > 8875 \text{ mm}^3$ einen signifikanten Unterschied im 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 80 zu 40 % (entsprechend Log Rank, $p = 0,01$). Vergleicht man die Fälle mit pN2b und $\text{PTV} \leq 8875 \text{ mm}^3$ mit den Fällen mit pN2b und $\text{PTV} > 8875 \text{ mm}^3$, so ergibt sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen PTV und Überlebenszeit mit einer Differenz im 5-Jahres-Gesamtüberleben von 62 % ($\text{PTV} \leq 8875 \text{ mm}^3$) zu 24 % ($\text{PTV} > 8875 \text{ mm}^3$) [79].

Das rezidivfreie Überleben wird signifikant von pN ($P=0,01$) und UICC ($P=0,03$) beeinflusst. Zu diesem Ergebnis kommt auch LeTourneau et al. in seiner 2005 veröffentlichten Studie an 621 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren [100].

Die Analysen zu dem Datensatz mit Larynxkarzinom erbringen ähnliche Ergebnisse. Hierbei beträgt das mediane Tumolvolumen der Larynxkarzinome (PTV) 4900 mm³.

Die Rangkorrelations-Analysen nach Spearman ergeben bei den Larynxkarzinomen eine signifikante Abhängigkeit von UICC, pN und Grading sowohl zum Gesamtüberleben als auch zum rezidivfreien Überleben. Je höher UICC, pN und Grading sind, desto niedriger sind das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben in Monaten. Diese Korrelationen sind statistisch zum Teil hochsignifikant ($p < 0,01$), sonst auf dem 5 %-Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit. Das mediane Tumolvolumen ist umso größer, je höher die Stadieneinteilung nach pN, UICC bzw. pT ist. Diese Zusammenhänge sind statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$).

Ausgehend von medianem Tumolvolumen beträgt die mittlere Überlebenszeit unterhalb von 4900 mm³ 94 Monate und oberhalb von 4900 mm³ nur noch 66 Monate, allerdings ohne Signifikanz im Log Rank ($p = 0,11$).

Analog zu den Hypopharynxkarzinomen zeigt sich eine statistisch abgesicherte Signifikanz im Vergleich der mittleren Gesamtüberlebenszeit bei einem medianen PTV < 4900 mm³ und pN0 von 101 Monaten und bei einem medianen PTV > 4900 mm³ und pN0 von 67 Monaten (entsprechend Log Rank, $p = 0,08$). Bei dem Vergleich der Fälle mit pN2 und medianem PTV < 4900 mm³ mit den Fällen von pN2 und medianem PTV > 4900 mm³ ergibt sich zwar statistisch gesehen keine signifikante Korrelation zwischen PTV und Überlebenszeit (entsprechend Log Rank, $p = 0,15$), aber eine immerhin nicht zu unterschätzende Differenz im Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 86 zu 61 Monaten.

Aus Fallzahlgründen konnten leider keine weitergehenden Analysen mit differenzierter Betrachtung der pN2b, pN2c und pN3-Fälle mit Korrelation zum medianen PTV gemacht werden.

Es ist aber nicht von der Hand zu weisen, dass das pathologische Tumolvolumen sowohl eine diagnostische als auch vor allem eine prognostische Bedeutung für die Larynx- und Hypopharynxkarzinome hat. Im klinischen Alltag kann das pathologische Tumolvolumen dazu herangezogen werden, die Prognose der Patienten in günstige oder ungünstige Fälle zu differenzieren. Dies würde auch bedeuten, dass Patienten in der gleichen pN-Kategorie, aber mit größerem PTV, aggressiver behandelt werden sollten.

Daher ist es wünschenswert, dass das pathologische Tumolvolumen in zukünftige klinische Studien mit einbezogen wird, damit eine Überprüfung und Definierung der prognostischen Bedeutung des pathologischen Tumorumfanges global für die Kopf-Hals-Tumoren stattfinden kann.

4.5 Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier

4.5.1 Fünf-Jahres-Gesamtüberleben

Die mittlere Überlebenszeit beträgt beim Larynxkarzinom rund 85 Monate, beim Hypopharynxkarzinom lediglich 58 Monate, wie in Abb. 3.46 ersichtlich.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Hypopharynxkarzinom 52 % und beim Larynxkarzinom 65 %.

Nach dem Log-Rank-Test gibt es auf dem 10 %-Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit einen knapp signifikanten Unterschied zwischen den Larynx- und Hypopharynxkarzinomen ($p = 0,06$). Für männliche Patienten ist allerdings der Unterschied in der 5-Jahres-Überlebenszeit hinsichtlich der beiden betrachteten Tumorlokalisationen (Larynx, Hypopharynx) auf dem 5 %-Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit signifikant ($p = 0,05$), siehe Abb. 3.47 und Abb. 3.48. Dieses hängt sicherlich mit der hohen Anzahl an männlichen Patienten gegenüber den weiblichen Patienten zusammen. Beim Vergleich der Überlebenszeiten nach Geschlecht, getrennt nach Tumorlokalisation, ergeben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

Die in der Literatur veröffentlichten Überlebensraten variieren je nach Stadium von 20 % bis 50 % für Hypopharynxkarzinome [101], [102] und von 60 % bis 89 % für Larynxkarzinome [103], [104]. Koo et al. gibt in seiner Studie für das Sinus piriformis-Karzinom sogar eine Überlebensrate von 58 % an [105].

4.5.2 Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben

Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden Cox-Regressions-Analysen durchgeführt. Die Tabellen 3.41 und 3.42 zeigen die analytischen Ergebnisse hierzu.

Die Ergebnisse unserer Analysen zeigen bei den Larynxkarzinomen für fünf untersuchte Faktoren signifikante Abhängigkeiten für das Risiko zu Versterben. So bedeutet eine Erhöhung der Anzahl der LK links um eine Einheit, dass sich das Risiko des Versterbens um das 9fache erhöht ($p = 0,04$). Bei Vorhandensein von LK-Konglomeraten zeigt sich sogar ein 20fach höheres Risiko zu Versterben ($p = 0,06$). Ein Tumolvolumen über dem Median von 4900 mm³ erhöht dieses Risiko um fast das 3fache ($p = 0,05$) und eine nur rechts- oder linksseitige ND lässt das Risiko zu Versterben im Vergleich zur beidseitigen ND um das 5,6- ($p = 0,03$) bzw. 4,5fache ($p = 0,04$) steigen. Alle anderen untersuchten Faktoren aus der Tabelle 3.41 zeigen keine Signifikanzen. An diesen Ergebnissen wird deutlich, dass nicht nur die Präsenz, sondern auch die Quantität der LK-Metastasen zu einer erheblichen Verschlechterung der Überlebenssituation beitragen.

Bei den Hypopharynxkarzinomen zeigen die Cox-Regressionsanalysen, dass sich bei Vorliegen eines mikro- oder makroskopischen Residualtumors (R-

Klassifikation) das Risiko zu Versterben um das 5fache erhöht. Wang et al. und Lydiatt et al. erklären, dass Residual- oder Rezidivmetastasen mit einer deutlich verschlechterten Prognose einhergehen [77, 78].

4.5.3 Rezidivfreies Überleben

Die Kaplan-Meier-Analyse für das rezidivfreie Überleben ist in Abb. 3.49 dargestellt. In der statistischen Analyse nach Log Rank ergibt sich ein signifikanter Unterschied (95 %-Vertrauenswahrscheinlichkeit) in der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen Larynx und Hypopharynx. Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit beträgt für Larynx 77 Monate und für Hypopharynx 53 Monate. Analog zum Gesamtüberleben spielt auch für das rezidivfreie Überleben die Tumorlokalisierung eine signifikante Rolle, mit der deutlich schlechteren Prognose für das Hypopharynxkarzinom. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Literaturangaben und spiegelt die vorherrschende Kliniksituation wieder.

4.5.4 Multivariate Analysen zum rezidivfreien Überleben

Analog zu den multivariaten Analysen zum Gesamtüberleben wurden entsprechende, korrelierende Faktoren zum rezidivfreien Überleben untersucht. Hierbei gab es bei den Larynxkarzinomen eine signifikante Abhängigkeit des medianen pathologischen Tumolvolumens ($PTV \geq 4900 \text{ mm}^3$) und dem Risiko, ein Rezidiv zu bekommen. Demnach haben Larynxkarzinom-Patienten mit einem medianen $PTV \geq 4900 \text{ mm}^3$ ein 3fach höheres Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, als Patienten mit einem $PTV < 4900 \text{ mm}^3$.

Bei den Hypopharynxkarzinomen zeigt sich bei den Cox-Regressionsanalysen eine signifikante Korrelation auf dem 10 %-Niveau im Hinblick auf das Alter. Patienten im höheren Alter haben ein etwas höheres Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, als Patienten, die jünger sind. Layland kommt in einer Studie mit 3887 Patienten mit Larynx-, Hypopharynx- und Oropharynxkarzinomen zu dem Schluss, dass bei älteren Patienten über 65 Jahren das 5-Jahres-Gesamtüberleben geringer ist als bei jüngeren Patienten [106].

Zudem gibt es bei den Hypopharynxkarzinomen eine Signifikanz in Bezug auf die angewandte Therapie. Patienten, die nur operativ therapiert wurden, haben ein 9fach höheres Risiko, ein Rezidiv zu bekommen, als Patienten, die eine kombinierte Therapie mit Operation und adjuvanter Induktionstherapie erhielten. Schmitt et al. kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin das rezidivfreie Überleben verbessert [107].

4.5.5 Anzahl und Lage der Level und Prognose

Ausgehend von zwei interessanten Fragestellungen wurde das Gesamtüberleben im Hinblick auf die Anzahl und die Lage der metastasierten Leveln analysiert. Dabei sollte zum einen die Frage geklärt werden, ob die Anzahl der mit LK-Metastasen betroffenen Level und zum anderen die Lage der Level eine signifikante Rolle zum Gesamtüberleben beitragen. Die Kaplan-Meier-Analysen wurden jeweils für das Larynx- und Hypopharynxkarzinom getrennt durchgeführt. Die Abbildungen hierzu sind im Kapitel 3 unter Abb. 3.50 bis 3.53 zu finden. Anhand unserer Daten zeigt sich für das Larynxkarzinom hinsichtlich beider Fragestellungen ein signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 91 Monate, wenn kein Level von LK-Metastasen betroffen ist und bis zu 35 Monate, wenn unterschiedlich viele Level gleichzeitig Metastasen aufweisen ($p = 0,028$). Allerdings fällt die mittlere Überlebenszeit nicht systematisch je nach Anzahl der Level, sondern schwankend, siehe Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1: Mittlere Überlebenszeiten nach Anzahl der metastasierten Level

kein Level betroffen	91,33 Monate
1 Level	76,25 Monate
2 Level	35,61 Monate
3 Level	42,77 Monate
4 Level	36,67 Monate
5 und mehr Level	57,00 Monate

Ebenso spielt nach dem log-rank-Test die Lage der Level eine signifikante Rolle für das Fünf-Jahre-Gesamtüberleben ($p = 0,001$) beim Larynxkarzinom. Die mittleren Überlebenszeiten gibt Tabelle 4.2 wieder.

Tabelle 4.2: Mittlere Überlebenszeiten nach Lage der Level

kein Level betroffen	91,33 Monate
Level II	68,08 Monate
Level III	66,67 Monate
Level IV	65,80 Monate
Level V	47,80 Monate
Level VI	14,00 Monate

An der Tabelle ist zu erkennen, dass sich das Überleben bei den Patienten mit Larynxkarzinom je nach metastasiertem Level signifikant verändert. Dabei ist gerade zwischen Level IV, Level V und Level VI eine deutliche Differenz in der Überlebenszeit festzustellen.

Jones hat an einer Untersuchung mit 3419 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Hals Bereichs – wovon 947 Halslymphknotenmetastasen aufwiesen – festgestellt, dass die Überlebensprognose sich signifikant mit absteigender Region von submandibular (Level I) bis supra-clavicular (Level IV) verschlechtert [108]. Das Fünf-Jahre-Gesamtüberleben fiel dabei von 51 % für die gesamte Gruppe auf 37 % für die submandibuläre Region (Level I), auf 32 % für

die oberen tiefen cervicalen LK (Level II), weiterhin auf 25 % für die unteren tiefen cervicalen LK (Level III) und zuletzt auf 21 % für die supra-clavicularen LK und die im hinteren Halsdreieck liegenden Lymphknoten [108].

Giridharan konnte an seiner Untersuchung eine signifikant bessere Überlebensrate für Patienten mit LK-Metastasen im hinteren Halsdreieck im Vergleich zu LK-Metastasen in der supra-clavicularen Region nachweisen ($p = 0,0059$) [109].

Allerdings konnte er keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf lateral liegende Hals-Metastasen und Überlebensrate feststellen. Ebenfalls konnte er keine signifikanten Unterschiede im Überleben feststellen für Patienten mit LK-Metastasen im unteren Halsbereich, verglichen mit LK-Metastasen außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches [109].

Die Analysen aus unserem Datensatz ergeben für das Hypopharynxkarzinom statistisch keine Signifikanzen, weder in Bezug auf die Anzahl der Level noch in Bezug auf die Lage der Level.

Sicherlich müssen zu diesem interessanten Themengebiet noch weitere strukturierte Untersuchungen durchgeführt werden, damit aussagekräftigere Ergebnisse zu Tage kommen.

4.5.6 UICC-Stadieneinteilung und Fünf-Jahres-Gesamtüberleben

Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben wurde unter dem Aspekt der UICC-Stadieneinteilung für Larynx- und Hypopharynxkarzinome ermittelt. Die Tabellen 3.43 und 3.44 geben hierzu Auskunft.

Die Angaben in der Literatur über die Fünf-Jahres-Überlebens-Rate, nach UICC-Stadien eingeteilt für Hypopharynx- und Larynxkarzinome (supraglottisch und glottisch), geben die Tabellen 4.5 bis 4.7 wieder.

Tabelle 4.3: Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate (%) nach UICC für Hypopharynxkarzinome

Untersucher	N	UICC-Stadium				Gesamt
		I	II	III	IV	
Dubois ^[110]	457	60	47	23	8	16
Bataini ^[111]	384	36	33	24	10	19
Razack ^[112]	120	77	63	25	5	28
Carpenter ^[113]	162	100	66	51	0	47
Pingree ^[114]	1208		35*		23*	25

* Stadium I und II kombiniert; III und IV kombiniert.

Tabelle 4.4: Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate (%) nach UICC für supraglottische Larynxcarzinome

Untersucher	N	UICC-Stadium			
		I	II	III	IV
Fu ^[115]	173	64	80	35	10
Goepfert ^[116]	241	100	68	59	32

Tabelle 4.5: Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate (%) nach UICC für glottische Larynxcarzinome

Untersucher	N	UICC-Stadium			
		I	II	III	IV
Kelly ^[117]	148	82	79	—	—
Yuen ^[118]	192	—	—	80	63
Skolnik ^[119]	264	82	70	53	20

Die Angaben in der Literatur zur Überlebensrate in den verschiedenen UICC-Stadien zeigen eine breite Varianz, sowohl für die Hypopharynx- als auch für die Larynxkarzinome. Ein entscheidender Punkt, der aber bei allen gleich ist, ist die Tatsache, dass die Überlebensrate mit steigendem UICC abfällt. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diese Tatsache ebenfalls.

4.6 Lymphogene Metastasierung

4.6.1 Kontralaterale Metastasierung

Die physiologische Lymphabflussrichtung kann eine Tendenz der lymphogenen Metastasierung vorhersagen, wobei in jedem Fall zu erwähnen ist, dass die Ausnahme die Regel bestätigt. Die Ursachen für diese Ausnahmen, d. h. Lymphknoten, die sich an untypischen Stellen befinden, könnten ihren Ursprung in vorhergehenden Operationen, in diesem Bereich aber auch in Entzündungen oder Bestrahlungen haben [120]. Ebenso eine tumorbedingte Obliteration oder z.B. die Folgen einer RND könnten zu einer kontralateralen Lymphabflussrichtung führen [121]. In diesem Fall bildet sich der zunächst unterbrochene Lymphabfluss jedoch nach einem Zeitraum von sechs bis neun Monaten wieder über neue Kollateralbahnen aus, wobei die nuchalen Lymphbahnen hier eine wichtige Rolle spielen [122].

Liegt der Primärtumor an einer Stelle, die keine Mittellinientrennung des Lymphgefäßsystems aufweist, so kann es ebenfalls zur Metastasierung auf die kontralaterale Seite führen. Hiervon ist u. a. auch der Hypopharynx betroffen. Auch retrograd wachsende Karzinome oder verschleppte Tumorzellen über sich kreuzende Lymphbahnen könnten eine mögliche Ursache für kontralaterale Metastasierung darstellen [123]. Eine isolierte kontralaterale Metastasierung ist eine Seltenheit. Rucci et al. fand in seiner Studie lediglich bei 4 (1,3 %) von 450 Patienten eine isolierte kontralaterale Metastasierung und kommt zu der Schlussfolgerung, dass eine kontralaterale Metastasierung fast immer im Zusammenhang mit einer ipsilateralen Metastasierung assoziiert ist [124]. Die vorliegenden Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, dass es insgesamt vier Fälle (4,3 %) von separater kontralateraler Metastasierung gibt, die keine ipsilaterale Metastasierung vorweisen. Ein Fall betrifft den Hypopharynx, hierbei ist der Primärtumor am Recessus piriformis links lokalisiert und hat ein Tumolvolumen (PTV) von 32250 mm³.

Die drei weiteren Fälle betreffen den Larynx, wobei einer der Primärtumoren am Stimmband rechts (PTV 27000 mm³) liegt, einer an der aryepiglottischen Falte links (PTV 5625 mm³) und der dritte an der Epiglottis (PTV 11250 mm³) und einseitig auf die kontralaterale Seite metastasiert.

Anzumerken ist, dass es in allen vier Fällen eine Mittellinienüberschreitung gab. Biller berichtet hierzu über eine verzögerte, kontralaterale Metastasierung bei ursprünglich negativem ipsilateralem Hals [125].

In 13 weiteren Fällen liegt eine ipsi- und kontralaterale Metastasierung vor, davon betreffen 9 Fälle den Larynx und 4 Fälle den Hypopharynx. Insgesamt betrachtet machen die bilateralen Metastasen 14 % aller Metastasen aus, unter diesen beidseitigen Metastasen macht der Larynx einen Anteil von 69 % aus. Betrachtet man die beidseitig metastasierenden laryngealen Karzinome genauer, so betreffen 8 der insgesamt 9 Fälle den supraglottischen Anteil (89 %) und lediglich einer (11 %) den glottischen Anteil.

Diese Ergebnisse bestätigen die bisher hierzu veröffentlichte Literatur, dass bei supraglottischen Karzinomen ein hohes Risiko an kontralateraler Metastasierung vorzuweisen ist. Gallo et al. haben bei einer Untersuchung festgestellt, dass bei

127 Patienten mit ipsilateralem N1-3 Hals bei supraglottischen Karzinomen in 37,2 % der Fälle okkulte kontralaterale Metastasen bei initial klinisch negativem Hals festgestellt wurden. Zusätzlich kam es bei 38,8 % der Patienten mit kontralateral klinisch negativem Hals nach einer „wait and see“ Taktik zu einer verzögerten kontralateralen Metastasierung. Damit ist das Risiko der kontralateralen Metastasierung bei unilateralen Metastasen von supraglottischen Karzinomen mit 37,2 % sehr hoch [80].

Daher empfehlen Weber et al. eine beidseitige ND bei supraglottischen Karzinomen routinemäßig durchzuführen [126]. Nach seiner Untersuchung und im Vergleich mit anderen Studien gibt Werner für die supraglottischen Larynxkarzinome eine bilaterale Metastasierungsfrequenz von 20 – 32 % an, für glottische Karzinome von 7 – 16 % und für Sinus piriformis-Karzinome von 8 – 15 % an. Zudem ist die Metastasierungsrate für okkulte Metastasierung sowohl für supraglottische Karzinome mit 16 – 43 %, als auch für Sinus piriformis-Karzinome mit 30 – 50 % relativ hoch [127].

4.6.2 Lymphogene Metastasierungsfrequenz

Durch seine retrospektive Studie an 2044 Patienten mit zuvor unbehandelten Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich lieferte Lindberg erstmals die wesentlichen Grundlagen für das Verständnis der lymphonodulären Metastasierungsprozesse. Er unterteilte die zervikalen Lymphknotenregionen nach pathophysiologischen Gesichtspunkten und trennte sich damals von der mehr anatomisch orientierten Unterteilung der Halslymphknoten [83]. Nach Lindberg ist jede Halsseite in 9 LK-Regionen und die zusätzlichen parotidealen LK unterteilt. Mit dieser Studie schuf Lindberg die Basis für die mit gewisser Wahrscheinlichkeit vorhersagbare Metastasierungsrichtung der Kopf-Hals-Karzinome und leistete somit einen bedeutenden Beitrag zur Kenntnis des lymphogenen Metastasierungsverhaltens der plattenepithelialen Kopf-Hals-Karzinome. Gleichzeitig inspirierte er eine Vielzahl weiterer Studien, diese Studie mit einbezogen zur Untersuchung und Definierung einer Gesetzmäßigkeit des lymphogenen Metastasierungsverhaltens der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich.

Die Metastasierungsrichtung und-frequenz hängt nach Werner außer von der Primärtumorgröße und Eindringtiefe von der Lymphgefäßdichte und der Lymphkolektorausrichtung in der Lokalisation des Primärtumors ab. Demnach weisen Tumoren bei gleicher Größe und Ausdehnung auf lymphgefäßarmen Schleimhäuten wesentlich weniger häufig Metastasen auf als Tumoren auf lymphgefäßreichen Schleimhäuten [120].

Trotz der Tatsache, dass der Lymphabfluss entlang relativ konstanter und vorhersehbarer Lymphknotengruppen erfolgt, kann er in Einzelfällen auch ohne vorherige therapeutische Maßnahmen im Kopf-Hals-Bereich eine große Variabilität aufweisen [128]. Zudem kann es dazu kommen, dass es ein Potential von etwa 5 % an zervikalen Metastasen bei allen Kopf-Hals-Tumoren gibt, die den primär drainierenden Lymphknoten überspringen.

Die lymphogene Metastasierungsfrequenz in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz wird in der Literatur für den supraglottischen Bereich der Larynxkarzinome mit

31 – 70 % angegeben [129] [127]. Für den glottischen Anteil der Larynxkarzinome beträgt die Metastasierungsrate nach Myers et al und Werner 0,5 – 39 %. Die Hypopharynxkarzinome mit dem Primärtumorsitz am Sinus piriformis haben mit 52 – 87 % die höchste Metastasierungsfrequenz. Die analytischen Ergebnisse unserer Studie zeigen für den supraglottischen Anteil der Larynxkarzinome eine Metastasierungsrate von 55 % und für den glottischen Anteil von 18 %.

Die Hypopharynxkarzinome haben insgesamt eine Metastasierungsrate von 76 %. Bei separater Analyse der Sinus piriformis-Karzinome ergibt sich eine Rate von 80 % für die lymphogene Metastasierung. Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen somit insgesamt die Angaben in der Literatur.

Vergleicht man allerdings die Daten für die Metastasierungsrate in Abhängigkeit von der Tumorgroße (pT), so variieren die Werte in der Literatur für die supraglottischen Larynxkarzinome stark voneinander. Während für pT1-Karzinome der Supraglottis Werte zwischen 6 – 25 % angegeben sind, steigt dieser Wert für pT2-Karzinome auf 30 bis 70 % an und für pT3- und pT4-Karzinome sogar auf Werte zwischen 65 – 80 % [127].

Die Werte unserer Analysen bestätigen die Angaben in der Literatur für pT1- und pT2-Karzinome der Supraglottis mit 17 % (pT1) und 64 % (pT2). Für die supraglottischen pT3(56 %) und pT4(40 %)-Karzinome ergeben sich etwas niedrigere Werte in unserer Analyse, allerdings mag dies auf der Tatsache beruhen, dass die Fallzahlen insgesamt mit 9 für pT3 und 10 für pT4 zu gering waren. Die glottischen Karzinome zeigen eine relativ geringe Abhängigkeit vom T-Status, so betragen die in der Literatur angegebenen Werte für pT1 unter 5 %, für pT2 zwischen 5 und 10 %, für pT3 zwischen 10 und 20 % und pT4 zwischen 25 und 40 %. In unserer Studie zeigen die glottischen Karzinome für pT1 und pT2 keine Metastasierung, für pT3 11 % und für pT4 60 %, wobei sich insgesamt 10 Patienten im pT4-Stadium befanden. Unsere Angaben sind somit völlig übereinstimmend mit den Angaben für pT1 und pT3, wobei unabhängig vom pT-Status die Metastasierungsrate für glottische Karzinome insgesamt sowohl in unserer Studie mit 18 % als auch in der Literatur mit 0,5 – 39 % gering ist. Eine Erklärung hierfür sind die spärlich ausgebildeten Lymphkapillaren in diesem Bereich.

4.6.3 Lymphogenes Metastisierungsmuster für Larynxkarzinome und Therapieempfehlungen

Nach der Studie von Werner et al. erfolgt der Lymphabfluss der supraglottischen und glottischen Region sowie des kranialen Hypopharynx-Abschnittes vorwiegend in die craniojugulären Lymphknoten – entspricht der Region II – und in die Region III. Die Lymphe der subglottischen Region, die ventral durch das Ligamentum conicum und dorsal durch das Ligamentum cricotracheale geleitet wird, fließt zu den Lymphknoten der Regionen III und IV ab [127].

Die Studien von Lindberg und von Li bestätigen ebenfalls eine lymphogene Metastasierung hauptsächlich in die Regionen II bis IV entlang der jugulären Lymphknotenkette [85] [83]. Ebenso Shah et al. haben in einer Studie mit 1081 Patienten festgestellt, dass Plattenepithelkarzinome des Larynx, Oro- und Hypopharynx das höchste Risiko einer lymphogenen Metastasierung in die Level II, III und IV zeigen. Er empfiehlt daher bei N0-Patienten mit einem Larynx, Oro- und Hypopharynx tumor eine anterolaterale ND mit Ausräumung der Level II, III und IV [130]. Auch Gallo kommt in seiner retrospektiven Studie an 2207 Patienten mit Larynxkarzinomen in einer Periode von 25 Jahren zu der Feststellung, dass eine JND (juguläre ND, Level II bis IV) im Vergleich zu ausgedehnteren Formen der ND (RND, FND) bei cN0-Fällen keine Nachteile im Hinblick auf Rezidiv, Überleben und Staging bringt [131]. Eine in China durchgeführte Studie von Yu et al. konnte bei den glottischen T3-T4-Karzinomen eine Hauptmetastasierung in die ipsilateralen Level II, III und IV feststellen [132]. Da das Lymphkapillarnetz der Supraglottis nicht nur sehr dicht angelegt ist, sondern auch ein ipsilateraler, kontralateraler und bilateraler Lymphabfluss vorhanden ist, muss prinzipiell mit einer beidseitigen lymphogenen Metastasierung gerechnet werden. Hingegen ist das Lymphsystem im Bereich der Glottis spärlich ausgebildet, so dass das Metastasierungspotential hier geringer ist. Das Lymphgefäßsystem der Subglottis ist zwar weniger dicht als das der Supraglottis, aber dennoch ist auch hier eine ipsi- und kontralaterale Metastasierung möglich [133]. Rucci et al. kommt in seiner retrospektiven Untersuchung an 450 Patienten zu dem Schluss, dass bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen eine kontralaterale Metastasierung fast immer im Zusammenhang mit einer ipsilateralen Metastasierung kommt, so dass bei einem N0-Hals lediglich eine ipsilaterale Ausräumung therapeutisch sinnvoll ist [124]. In den Studien von Shah et al. sowie Lindberg und Li konnte ebenfalls eine deutliche Dominanz für die ipsilaterale Metastasierung festgestellt werden, so dass die bisherige Therapierichtlinie mit Ausräumung der ipsilateralen Regionen II bis IV für die Larynxkarzinom-Patienten mit einem N0-Hals empfehlenswert ist.

Eine weitere Feststellung aus der Studie von Li ist zudem, dass Level V nur gleichzeitig mit Metastasen in anderen Leveln assoziiert ist. Auch Cole und Hughes kommen in ihrer prospektiven Untersuchung an 126 Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes zur gleichen Schlussfolgerung. Desweiteren beobachten sie, dass nur in einem Fall eines supraglottischen Karzinoms Level I (4 %) und in 3 Fällen Level V (11 %) involviert ist. Bei den Glottiskarzinomen zeigt nur 1 Patient multiple bilaterale LK-Metastasen, die auch Level 5 mitbetreffen. Aufgrund der hohen Zahl an pathologisch befallenen Hälsen (39 – 66 %) mit multiplen LK und darunter kapselübergreifendem Tumor in ihrer eigenen Studie empfehlen sie in solchen Fällen eine postoperative Radiotherapie abzuwägen [134]. Die Studie von Katilmis et al. bestätigt ebenfalls, dass Level V bei einer SND beim N0-Hals laryngealer und hypopharyngealer Karzinome geschont werden sollte [135].

Skolnik kommt in seiner Studie zu der Schlussfolgerung, dass durch die Aussparung des hinteren Dreiecks, das er von der hinteren Grenze des Muskulus sternocleidomastoideus bis oben zur Mastoidspitze, hinten bis zur Vorderkante des M. trapezius und oberhalb der Clavicula beschreibt (entspricht Level V) und

das keine Metastasen aufwies, der Nervus accessorius viel leichter zu erhalten ist [136]. Wenig und Applebaum können in ihrer Untersuchung an 95 von 239 Patienten eine lymphogene Metastasierung feststellen, wovon nur in 2 Fällen Level I betroffen ist. Sie erklären daher die Schonung von Level I bei einer ND bei Tumoren des Larynx als begründet [137].

Buckley und MacLennen untersuchen an N0- und N+-Fällen von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen die Metastasierungsregionen und stellen fest, dass Level I und Level V nur selten betroffen sind. Sie bestätigen ebenfalls für N0-Fälle die herrschende Therapieempfehlung mit elektiver Ausräumung von Level I bis IV und darüber hinaus bei Karzinomen der Subglottis, der Recessus piriformis-Spitze und Postcricoidregion die zusätzliche Ausräumung von Level VI [138].

Nach Meinung von Ferlito et al. kann die SND noch spezifischer für supraglottische und glottische Karzinome in N0-Fällen ausgelegt werden. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine SND mit Ausräumung von Sublevel IIa und Level III für N0-Fälle ausreichend ist und lediglich bei zentral oder bilateral ausgelegten Tumoren der Supraglottis eine bilaterale ND zu erwägen ist [139]. Hoyt et al. und Sezen et al. sind der Meinung, dass eine routinemäßige Dissection von Level IIb unnötig sein könnte, speziell bei N0-Fällen [140] [141]. Auch Tu spricht sich für den Nutzen einer selektiven ND mit Ausräumung nur von Level II (UND) oder einer supraomohyoidalen ND (Level II und III) mit Aussparung der submandibularen Region bei supraglottischen Karzinomen in N0-Fällen aus [142]. Demgegenüber fordern Hicks et al. aufgrund der hohen Rate an okkulten Metastasen in supraglottischen Karzinomen auch in N0-Fällen eine bilaterale SND mit Ausräumung der Level I – IV [143]. Cagli et al. befürworten eine bilaterale ND für supraglottische Larynxkarzinome nur bei zentralem oder lateralem Sitz des Tumors bei ipsilateral positivem Hals und lehnen eine routinemäßige bilaterale ND ab [144].

Nicht nur für die N0-Fälle, auch für N+-Fälle gibt es kontroverse Meinungen über die bestmögliche Therapiestrategie. Lohuis et al. folgern aus ihrer Studie, dass eine selektive ND mit Ausräumung von Level II – V für N1- und N2-Fälle bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen eine sichere Prozedur ohne Steigerung der Rezidivrate ist [145]. In einer italienischen Studie fanden sich bei den N+-Fällen bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen 92,2 % der positiven LK in Level II – IV und keiner in Level I und in der Submandibular-Drüse, so dass daraus eine Empfehlung zur Schonung des Level I und der submandibulären Drüse erfolgt.

Laut dieser Studie ist das Risiko der Verletzung des N. facialis und des N. hypoglossus durch die Dissection von Level I und der Submandibulär-Drüse nicht begründet [146]. Die Notwendigkeit der Dissection von Level IIb ist ebenfalls bei N+-Fällen untersucht worden. Während für N0-Fälle eine Schonung von Level IIb empfohlen wird, wird in N+-Fällen auch ohne Involvierung von Level IIb dennoch eine therapeutische Dissection aufgrund des Rezidivrisikos und der signifikanten Korrelation zwischen Level IIb-Metastasen und N-Status ($p = .0001$) nahegelegt [147]. In einer anderen retrospektiven Studie wurde das Rezidiv-Risiko bei plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumoren nach einer SND untersucht. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Rezidivrisiko bei einer SND im Falle von T1-T2-Tumoren mit N1-Status vertretbar ist, allerdings bei höherer T-Kategorie und/oder N2-Status ein zu hohes Rezidivrisiko besteht [148].

In unserer Studie zeigt sich für die supraglottischen Karzinome eine Bestätigung, dass bis auf 3 Fälle (9,4 %) beim Epiglottiskarzinom und 2 Fälle von Vallekelkarzinom Level I von lymphogener Metastasierung nicht betroffen ist. Ebenso können unsere Ergebnisse die seltene Metastasierung in Level V für supraglottische Karzinome bestätigen, da in insgesamt 3 Fällen (6,8 %) LK-Metastasen vorkamen, davon waren alle interessanterweise nur im Sublevel Va lokalisiert. Hier kann die Aussage von Li bekräftigt werden, dass Level V nur im Zusammenhang mit Metastasen in anderen Leveln assoziiert ist. Die Hauptmetastasierung der supraglottischen Karzinome erfolgt nach Auswertung unserer Daten in Level II und III, wobei beim Epiglottiskarzinom zusätzlich eine Metastasierung in Level IV in 15 % der Fälle erfolgte. Ansonsten ist Level IV in 2 weiteren Fällen von lymphogener Metastasierung mit dem Primärtumorsitz an der aryepiglottischen Falte und an der Stimmlippe betroffen. Anhand unserer Ergebnisse zeigt sich allerdings keine Dominanz innerhalb der Sublevel von II, so dass hier die Meinung von Lim mit Dissection von Level IIb für N+-Fälle vertretbar ist [147]. Level VII war in keinem Fall von lymphogener Metastasierung bei den supraglottischen Karzinomen betroffen und Level VI zeigt insgesamt 2 positive LK. Insgesamt können die Angaben und Therapieempfehlungen für die supraglottischen Karzinome mit einer SND der Level II – IV unter Kontrolle der Level Va und VI bestätigt werden. Dabei ist eine bilaterale SND abzuwägen, da in unserer Studie allein 8 (61,5 %) von insgesamt 13 Patienten mit bilateralen Metastasen ihren Primärtumorsitz in der Supraglottis hatten und die hohe okkulte Rate an lymphogener Metastasierung für diese Gruppe (laut Werner 17 – 43 %) bekannt ist. Weber empfiehlt daher eine beidseitige ND für supraglottische Karzinome routinemäßig durchzuführen, genauso Hicks et al. Andere wiederum sind eher für eine bilaterale ND erst bei T3- und T4-supraglottischen Karzinomen [149] oder erst bei Vorliegen von ipsilateralen LK und in Fällen mit flächenhaft großem Tumor, der die Mittellinie überschreitet. Genauso sind kapselübergreifende LK Risikofaktoren für kontralaterale Metastasierung, die eine bilaterale ND bei supraglottischem Sitz des Tumors notwendig machen [150].

Nach den Cox-Regressionsanalysen unserer Studie besteht insgesamt für die Larynxkarzinome ein signifikant erhöhtes Risiko zum Versterben – um das 5,6fache bei nur einseitig rechts ($p = 0,03$) erfolgter oder um das 4,5fache bei nur linksseitiger ND ($p = 0,04$) im Vergleich zur beidseitigen ND, so dass eine bilaterale SND der Level II – IV begründbar ist. Zur effektiven Ergänzung der operativen Therapie kann eine Radiotherapie angeschlossen werden. Wie in vielen Bereichen der Medizin sollte auch hier der Vorsatz der Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden. Gerade auf dem onkologischen Gebiet ist nicht immer die aggressivste Therapie die beste Therapieform für den Patienten, dessen Heilungschancen ohnehin oft schlechtere Voraussetzungen haben.

Die glottischen Karzinome zeigen in unserer Untersuchung keine Metastasen in Level I und VI, was mit den Beobachtungen der anderen Studien übereinstimmt. Allerdings konnten LK-Metastasen in Level V in vier Fällen (20 %) und in einem Fall jeweils in Level IV (5 %) und VII (5 %) nachgewiesen werden. Die Hauptmetastasierung erfolgt in Level II (11 Fälle, 55 %) und Level III (3 Fälle,

15 %). Es zeigt sich eine Tendenz zur ipsilateralen Metastasierung, was ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar ist. Das spärlich ausgebildete Lymphgefäßsystem der Glottis und die geringere bilaterale Metastasierungsrate von 7 – 16 % bei einer okkulten Metastasierungsfrequenz von 0,5 – 12 % sind sicherlich Gründe für eine ipsilaterale ND. Aufgrund unserer Analysen kann daher eine Therapieempfehlung in Richtung einer SND mit Ausräumung der ipsilateralen Level II – V erfolgen.

In unserer Studie gab es keine Fälle mit subglottischem Sitz des Tumors, die insgesamt mit 1 – 5 % Anteil eher selten bei Larynxkarzinomen zu finden sind.

4.6.4 Lymphogenes Metastisierungsmuster für Hypopharynxkarzinome und Therapieempfehlungen

Hypopharynxkarzinome haben die höchste Inzidenz für lymphogene Metastasierung [85], die mit 55 % vorbeschrieben ist [151].

Die reiche Lymphgefäßversorgung ist für das Hypopharynx bekannt, so dass bei hypopharyngealen Tumoren eine schnelle, multiple und oft auch bilaterale Metastasierung zu verzeichnen ist. Die Hauptmetastasierung erfolgt dabei in die Lymphknoten der Level II, III, IV und V sowie in die retropharyngealen Lymphknoten. Einige tiefsitzende Hypopharynxkarzinome zeigen auch eine häufige Metastasierung in paratracheale Lymphknoten und in den Bereich des oberen Mediastinums. Das untere Mediastinum und das Abdomen sind mit unter 5 % sehr selten primär von LK-Metastasen befallen. Sie werden beim Hypopharynxkarzinom und auch beim zervikalen Ösophaguskarzinom als Fernmetastasen eingeordnet (M1) [76].

Bei einer ipsilateralen Metastasierung ist laut Werner das Risiko von einer okkulten, kontralateralen Metastasierung bei Hypopharynxkarzinomen mit einer Schätzung auf mehr als 50 % sehr hoch. Er hat eine überwiegende Metastasierung in die LK der Level II – IV beobachtet, wobei die Lymphe des kaudalen Hypopharynx und die des zervikalen Ösophagus vorwiegend in die LK von Level IV fließt. Ein direkter Abfluss in Level I konnte nicht nachgewiesen werden. Im Spezialfall eines Karzinoms an der Hinterwand des Hypopharynx wurde eine hohe Metastasierungsrate (> 40 %) in die retropharyngealen LK beobachtet. Dies ist mit der Drainierung der Lymphe der Hypopharynxhinterwand primär in die retropharyngealen LK und erst von hier in die LK der Level II – IV zu begründen [127]. Daher empfehlen Kamiyana et al. eine Dissection der retropharyngealen LK mit in die primäre Therapie bei einem Sitz der Primärtumoren an der Postkrikoidgegend oder Hinterwand des Hypopharynx mit zu integrieren, da dadurch eine Verbesserung der Prognose zu erwarten ist [152].

Eine Hauptmetastasierung in die LK der Level II – IV können auch Lindberg und Li bestätigen, finden allerdings eine bilaterale Metastasierung selten [85] [83]. Koo et al. hingegen sprechen sich wie auch Werner aus für eine bilaterale ND im Falle eines Sinus piriformis-Karzinoms mit ipsilateraler Metastasierung und/oder

bei Karzinomen, die die Mittellinie überschreiten, da diese Patientengruppe ein höheres Risiko für okkulte, kontralaterale Metastasierung darstellt [105].

Eine Übereinstimmung mit der lymphogenen Hauptmetastasierung in die Level II – IV findet sich auch in den Studien von Candela et al., Wenig und Appelbaum und Tateda et al. [153] [137] [154].

Lim hat in seiner retrospektiven Untersuchung an 64 Patienten mit unbehandeltem Hypopharynxkarzinom festgestellt, dass eine routinemäßige Dissection von Level I beim N+Hals ohne klinisch positive LK in Level I nicht notwendig ist [155].

Auch andere Studien bestätigen, dass eine Metastasierung in Level I sehr selten stattfindet und eher eine Ausnahme darstellt.

Die Rolle des Sublevel IIb bei Hypopharynxkarzinomen wurde von Kim et al. untersucht. Ihre Schlussfolgerung ist die Schonung von Sublevel IIb bei elektiver Therapie des klinischen N0-Halses und die therapeutische Dissection in klinischen N+-Fällen [156].

In einer anderen chinesischen Studie an 108 Patienten mit Hypopharynxkarzinom wurden 76,5 % der LK-Metastasen in Level II und III und 8,6 % in Level V und VI gefunden, dabei hatte die Mehrzahl der Patienten mit 92,6 % ein Sinus piriformis-Karzinom.

Das Sinus piriformis-Karzinom hat auch in unserer Studie mit insgesamt 88,5 % den höchsten Anteil der Hypopharynxkarzinome.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse unserer Untersuchung, dass nur in einem einzigen Fall eine Metastasierung in Level I bei einem Karzinom der lateralen Pharynxwand stattfand. Demnach kann eine generelle Übereinstimmung bezüglich der höchst seltenen Involvierung von Level I in unserer Studie ebenfalls bestätigt werden. Level VII war in keinem Fall von lymphogener Metastasierung betroffen.

Ebenfalls kann durch unsere Studie eine Hauptmetastasierung in die Level II – V bestätigt werden, wobei Level II und Level III am häufigsten involviert waren.

Eine Sublevel-Dominanz konnte hierbei nicht nachgewiesen werden.

Level VI war insgesamt in 4 (3,1 %) Fällen betroffen, davon waren 3 mit Primärtumorsitz am Recessus piriformis und einer mit Sitz in der Postkrikoidgegend.

Eine Kontrolle von Level VI bei klinisch manifesten LK in anderen Leveln ist ratsam, ohne eine dominierende Rolle bei der Hauptmetastasierung zu spielen.

Eine bilaterale Metastasierung zeigte sich anhand unserer Studie nur bei den Recessus piriformis-Karzinomen bei 9 (7,8 %) von insgesamt 115 LK, so dass sicherlich hier eine Tendenz der bilateralen Metastasierung zu erkennen ist, allerdings keine hohe.

Für die Therapie der Hypopharynxkarzinome wird oftmals eine radikale Therapie angeraten, da die Karzinome relativ spät zur Erstdiagnose kommen und somit eine schlechte Prognose aufweisen und die Wahrscheinlichkeit einer ipsi- oder okkulten kontralateralen Metastasierung sehr hoch ist. Eine radikale Therapie mit postoperativer Radiatio ist für die Hypopharynxkarzinome ein häufig angewandtes Therapieschema. Laut Gourin et al. werden dennoch 2/3 der Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom eher palliativ als kurativ therapiert [157].

Nach Auffassung von Tateda et al. ist die Prognose auch bei lokoregionaler Kontrolle des Karzinoms nach bilateraler radikaler ND aufgrund anderer Probleme, wie z.B. Fernmetastasen oder multiplen anderen auftretenden Primärtumoren so schlecht, dass von einer elektiven radikalen, bilateralen ND abzuraten ist. Er spricht sich aus für die Etablierung neuer Strategien für jeden einzelnen Patienten und für Chemoprevention und Operation zur Kontrolle der Fernmetastasen [154].

Nach Vergleich der Literaturangaben und aufgrund der Ergebnisse unserer Studie würde ich für eine selektive ND mit Ausräumung der Level II – V der ipsilateralen Halsseite bei klinischem N0-Hals sprechen. Eine postoperative Radiotherapie und regelmäßige Nachsorgetermine sollten angeschlossen werden. Eine Studie hierzu zeigte ein Wiederauftreten von Metastasen bei einem N1-Hals ohne postoperative Strahlentherapie von 35,7 % und mit postoperativer Bestrahlung von 5,6 %.

Diese Patienten wurden mit einer supraomohyoidalen ND behandelt [84]. Auch bei extrakapsulärem Wachstum ist die postoperative Radiotherapie in der Kontrolle der Erkrankung im operierten Gebiet sehr effektiv [84]. Der beste Zeitpunkt für eine Radiatio ist etwa 2 – 3 Wochen postoperativ, spätestens 6 Wochen.

Bei einem N+-Hals sollte erst nach Abwägung der Risikofaktoren eine bilaterale SND (Level II – V) durchgeführt werden, wie z.B. bei einem ipsilateral positiven Sinus piriformis-Karzinom oder bei Karzinomen, die die Mittellinie überschreiten. Liegen keine Risikofaktoren vor, so würde ich auch bei einem N+-Hals eine selektive ipsilaterale ND mit postoperativer Radiatio empfehlen.

5 Zusammenfassung

Über den Zeitraum von April 1995 bis Juli 2004 wurden Daten von insgesamt 170 Patienten mit der histologisch gesicherten Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Larynx- oder Hypopharynx an der HNO-Klinik der Universitätsklinik Frankfurt am Main retrospektiv erfasst und ausgewertet. Die Studie umfasste ausschließlich Patienten, die mit einem kurativen Ansatz operativ therapiert werden konnten. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der lymphogenen Metastasierung von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen, um daraus Rückschlüsse auf deren Hauptmetastasierungswege zu ziehen.

Bei den Larynxkarzinomen sollte eine differenzierte Betrachtung für supraglottische und glottische Karzinome erfolgen.

Die Hauptmetastasierung der supraglottischen Karzinome erfolgt nach Auswertung unserer Daten in die Level II und III, wobei beim Epiglottiskarzinom zusätzlich eine Metastasierung in Level IV in 15 % der Fälle erfolgte. Anhand unserer Ergebnisse zeigt sich keine Dominanz innerhalb der Sublevel von II, so dass hier die Meinung von Lim mit Dissection von Level IIb für N+-Fälle vertretbar ist [147]. Level Vb und Level VII waren in keinem Fall von lymphogener Metastasierung bei den supraglottischen Karzinomen betroffen. Höchst seltene Metastasen in Level I, Level V und Level VI entsprechen den Angaben in der Literatur, wobei interessanterweise nur Sublevel Va von 3 LK-Metastasen (6,8 %) betroffen war.

Die glottischen Karzinome zeigen in unserer Untersuchung keine Metastasen in Level I und VI, was mit den Beobachtungen der anderen Studien übereinstimmt. Allerdings konnten LK-Metastasen in Level V in vier Fällen (20 %) und in einem Fall jeweils in Level IV (5 %) und VII (5 %) nachgewiesen werden. Die Hauptmetastasierung erfolgt in Level II (11 Fälle, 55 %) und Level III (3 Fälle, 15 %).

Die Hypopharynxkarzinome haben insgesamt eine Metastasierungsrate von 76 %. Bei den Hypopharynxkarzinomen kann eine Hauptmetastasierung in die Level II – V bestätigt werden, wobei Level II und Level III am häufigsten involviert waren. Eine Sublevel-Dominanz konnte hierbei nicht nachgewiesen werden. Level VI war insgesamt in 4 (3,1 %) Fällen betroffen, davon waren 3 mit Primärtumorsitz am Recessus piriformis und einer mit Sitz in der Postkrikoidgegend. Eine generelle Übereinstimmung bezüglich der höchst seltenen Involvierung von Level I kann durch unsere Studie ebenfalls bestätigt werden. Level VII war in keinem Fall von lymphogener Metastasierung betroffen. Eine bilaterale Metastasierung zeigte sich anhand unserer Studie nur bei den Recessus piriformis-Karzinomen bei 9 (7,8 %) von insgesamt 115 LK, so dass hier sicherlich eine Tendenz der bilateralen Metastasierung zu erkennen ist, allerdings keine hohe.

Ein weiteres – zuvor von Baghi veröffentlichtes – Ergebnis unserer Studie ist die prognostische und diagnostische Bedeutung des pathologischen Tumolvolumens (PTV) für die Hypopharynxkarzinome. Es zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen dem PTV und pT, pN und UICC, sowie ein signifikanter Zusammenhang zwischen PTV und pN mit dem Gesamtüberleben. Bezieht man

diese Ergebnisse in die multivariaten Analysen mit ein, so erhält man einen hochsignifikanten Einfluss von PTV auf das Gesamtüberleben bei den Hypopharynxkarzinomen. Das rezidivfreie Überleben wird signifikant von pN ($p = 0,01$) und UICC ($p = 0,03$) beeinflusst. Die entsprechenden Analysen zum Larynxkarzinom zeigen ähnliche Tendenzen. Die Rangkorrelations-Analysen nach Spearman ergeben bei den Larynxkarzinomen eine signifikante Abhängigkeit von UICC, pN und Grading sowohl zum Gesamtüberleben als auch zum rezidivfreien Überleben. Je höher UICC, pN und Grading sind, desto niedriger sind das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben in Monaten. Diese Korrelationen sind statistisch zum Teil hochsignifikant ($p < 0,01$), sonst auf dem 5%-Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit. Das mediane Tumolvolumen ist umso größer, je höher die Stadieneinteilung nach pN, UICC bzw. pT ist. Diese Zusammenhänge sind statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$).

Im klinischen Alltag kann das pathologische Tumolvolumen dazu herangezogen werden, um die Prognose der Patienten in günstige oder ungünstige Fälle zu differenzieren. Dies würde auch bedeuten, dass Patienten in der gleichen pN-Kategorie, aber mit größerem PTV, aggressiver behandelt werden sollten. Daher ist es wünschenswert, dass das pathologische Tumolvolumen in zukünftige klinische Studien mit einbezogen wird, damit eine Überprüfung und Definierung der prognostischen Bedeutung des pathologischen Tumolvolumens global für die Kopf-Hals-Tumoren stattfinden kann.

Unsere Studie zeigt, dass sich die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Patienten mit Larynxkarzinom bei Vorliegen von LK-Metastasen von pN0 68 % auf pN2 42 % und pN3 sogar 38 % verkürzt. Bei den Hypopharynxkarzinomen zeigt sich ein Abfall der 5-Jahres-Überlebensrate von pN0 70 % auf pN3 28 %. Die Cox-Regressionsanalysen zeigen bei den Larynxkarzinomen für fünf untersuchte Faktoren signifikante Abhängigkeiten für das Risiko zu Versterben. So bedeutet eine Erhöhung der Anzahl der LK links um eine Einheit, dass sich das Risiko des Versterbens um das 9fache erhöht ($p = 0,04$). Bei Vorhandensein von LK-Konglomeraten zeigt sich sogar ein 20fach höheres Risiko zu Versterben ($p = 0,06$). Ein Tumolvolumen über dem Median von 4900 mm^3 erhöht dieses Risiko um fast das 3fache ($p = 0,05$) und eine nur rechts- oder linksseitige ND lässt das Risiko zu Versterben im Vergleich zur beidseitigen ND um das 5,6- ($p = 0,03$) bzw. 4,5fache ($p = 0,04$) steigen.

Bei den Hypopharynxkarzinomen zeigen die Cox-Regressionsanalysen, dass sich bei Vorliegen eines mikro-oder makroskopischen Residualtumors (R-Klassifikation) das Risiko zu Versterben um das 5fache erhöht.

Die multivariaten Analysen zum rezidivfreien Überleben verdeutlichen, dass Larynxkarzinom-Patienten mit einem medianen PTV $\geq 4900 \text{ mm}^3$ ein 3fach höheres Risiko haben, ein Rezidiv zu erleiden, als Patienten mit einem PTV $< 4900 \text{ mm}^3$.

Bei den Hypopharynxkarzinomen zeigt sich bei den Cox-Regressionsanalysen eine signifikante Korrelation auf dem 10 %-Niveau im Hinblick auf das Alter. Patienten im höheren Alter haben ein etwas höheres Risiko, Rezidiv zu erleiden, als Patienten, die jünger sind. In der statistischen Analyse nach Log Rank ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen Larynx mit 77 Monaten und Hypopharynx mit 53 Monaten.

7 Literaturverzeichnis

1. Scherer E, S.H., *Strahlentherapie. Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs-Allgemeine Grundlagen*, ed. S. H. Vol. 4. 1997, Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 315-318.
2. De Stefani, E., et al., *Risk factors for laryngeal cancer*. *Cancer*, 1987. 60(12): p. 3087-91.
3. Maier, H. and M. Tisch, *Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study*. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1997. 527: p. 160-4.
4. Zenner, H., *Maligne Hypopharynx-tumoren*, in *Praktische Therapie von Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten*. 1993, Schattauer-Verlag: Stuttgart, New York. p. 272-274.
5. Berghaus, A., Rettinger, G., Böhme, G., *Erkrankungen des Hypopharynx*, in *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*. 1996, Hippokrates-Verlag: Stuttgart. p. 442-444.
6. Spiro, R.H., et al., *Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. A critical assessment of current staging*. *Am J Surg*, 1974. 128(4): p. 562-7.
7. Snow, G.B., et al., *Prognostic factors of neck node metastasis*. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1982. 7(3): p. 185-92.
8. Crissman, J.D., et al., *Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx*. *Cancer*, 1984. 54(12): p. 2995-3001.
9. Sobol, S., et al., *Objective comparison of physical dysfunction after neck dissection*. *Am J Surg*, 1985. 150(4): p. 503-9.
10. Jesse, R.H., A.J. Ballantyne, and D. Larson, *Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma*. *Am J Surg*, 1978. 136(4): p. 516-9.
11. McNeil, B.J., R. Weichselbaum, and S.G. Pauker, *Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer*. *N Engl J Med*, 1981. 305(17): p. 982-7.
12. Harwood, A.R. and E. Rawlinson, *The quality of life of patients following treatment for laryngeal cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983. 9(3): p. 335-8.
13. Finizia, C. and B. Bergman, *Health-related quality of life in patients with laryngeal cancer: a post-treatment comparison of different modes of communication*. *Laryngoscope*, 2001. 111(5): p. 918-23.
14. Werner, J.A., *[The current status of the care for lymph drainage in malignant head-neck tumors]*. *Laryngorhinootologie*, 1997. 76(11): p. 643-4.
15. Werner, J.A., Dünne, A.A. und Lippert, B.M., *Die Neck Dissection im Wandel der Zeit*. *Der Onkologe*, 2001. 7(5): p. 522-532.
16. Sessions RB, H.L., Forastière AA, *Tumors of the Larynx and Hypopharynx*, in *Cancer. Principles and practice of oncology*, H.S. De Vita VT, Rosenberg SA, Editor. 1997: Lippincott, Philadelphia.
17. Baltzell, W.H. and F.J. Putney, *Cancer of the larynx. I. General data and symptoms; a review of 1,498 cases*. *AMA Arch Otolaryngol*, 1954. 60(4): p. 478-81.

18. Cattaruzza, M.S., P. Maisonneuve, and P. Boyle, *Epidemiology of laryngeal cancer*. Eur J Cancer B Oral Oncol, 1996. 32B(5): p. 293-305.
19. Wynder, E.L., I.J. Bross, and E. Day, *Epidemiological approach to the etiology of cancer of the larynx*. J Am Med Assoc, 1956. 160(16): p. 1384-91.
20. Blümlein, H., *Zur kausalen Genese des Larynxkarzinoms unter Berücksichtigung des Tabakrauchens*. Arch Hyg, 1955. 139: p. 349-404.
21. Maier, H., et al., *Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992. 107(4): p. 577-82.
22. Hashibe, M., et al., *Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. J Natl Cancer Inst, 2007. 99(10): p. 777-89.
23. *Alcohol drinking. IARC Working Group, Lyon, 13-20 October 1987*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1988. 44: p. 1-378.
24. Maier, H., et al., *[Occupational hazardous substance exposure and nutrition. Risk factors for mouth, pharyngeal and laryngeal carcinomas?]*. Hno, 2002. 50(8): p. 743-52.
25. Bonkowsky, V., Wollenberg, B., Siefert, A., Zimmermann, F., *Malignome des Kehlkopfes*, in *MANUAL Kopf-Hals-Malignome*, P.D.m.B.W.u.D.m.F. Zimmermann, Editor. 2003, Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München. p. 163-171.
26. Almadori, G., et al., *Human papillomavirus infection and cyclin D1 gene amplification in laryngeal squamous cell carcinoma: biologic function and clinical significance*. Head Neck, 2002. 24(6): p. 597-604.
27. Syrjanen, S., *Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer*. J Clin Virol, 2005. 32 Suppl 1: p. S59-66.
28. Bidoli, E., et al., *Micronutrients and laryngeal cancer risk in Italy and Switzerland: a case-control study*. Cancer Causes Control, 2003. 14(5): p. 477-84.
29. El-Serag, H.B., et al., *Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer*. Am J Gastroenterol, 2001. 96(7): p. 2013-8.
30. Wight, R., V. Paleri, and P. Arullendran, *Current theories for the development of nonsmoking and nondrinking laryngeal carcinoma*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. 11(2): p. 73-7.
31. Jahnke, V., et al., *Glutathione S-transferase and cytochrome-P-450 polymorphism as risk factors for squamous cell carcinoma of the larynx*. Am J Surg, 1996. 172(6): p. 671-3.
32. Matthias, C., et al., *[Immunohistologic and molecular genetic studies of the effect of glutathione-S-transferases on the development of squamous epithelial carcinomas in the area of the head-neck]*. Laryngorhinootologie, 1999. 78(4): p. 182-8.
33. Matthias, C., et al., *Cyclin D1, glutathione S-transferase, and cytochrome P450 genotypes and outcome in patients with upper aerodigestive tract cancers: assessment of the importance of individual*

- genes using multivariate analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999. 8(9): p. 815-23.*
34. Henning, S., et al., *Association of arylamine N-acetyltransferases NAT1 and NAT2 genotypes to laryngeal cancer risk. Pharmacogenetics, 1999. 9(1): p. 103-11.*
 35. Cascorbi, I., et al., *Substantially reduced risk of cancer of the aerodigestive tract in subjects with variant--463A of the myeloperoxidase gene. Cancer Res, 2000. 60(3): p. 644-9.*
 36. Dietz, A., *[Laryngeal carcinoma--a question of personal susceptibility]. Hno, 2002. 50(2): p. 105-8.*
 37. Sturgis, E.M., et al., *DNA repair gene ERCC1 and ERCC2/XPD polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. 128(9): p. 1084-8.*
 38. Mohrenweiser, H.W. and I.M. Jones, *Variation in DNA repair is a factor in cancer susceptibility: a paradigm for the promises and perils of individual and population risk estimation? Mutat Res, 1998. 400(1-2): p. 15-24.*
 39. Univ. Prof. Dr. med. Gstöttner, W. *Hauptvorlesung, Teil 4: Larynx&Trachea. [Microsoft PowerPoint-Präsentation] [cited.*
 40. Bonkowsky V., R., O. , Zimmermann, F., *Malignome des Hypopharynx und oberen Ösophagus, in MANUAL Kopf-Hals-Malignome, B. Prof. Dr. med. Wollenberg, Dr. med. Zimmermann, Frank, Editor. 2003, Tumorzentrum München und W. Zuckerschwert Verlag München. p. 197-203.*
 41. Zimmermann, R., Budach, W., Dammann, F., Einsele, H., Ohle, C. v., Preßler, H., Ruck, P., Wehrmann, M., Zenner, H.-P., *Maligne Tumoren des Hypopharynx, in Pharynx-und Larynxtumoren, D.m.N.W. Dr. med. Rainer Zimmermann, Editor. 2003, Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität. p. 27-32.*
 42. Larsson, L.G., A. Sandstrom, and P. Westling, *Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. Cancer Res, 1975. 35(11 Pt. 2): p. 3308-16.*
 43. Morgan, L.C., et al., *Lung cancer in New South Wales: current trends and the influence of age and sex. Med J Aust, 2000. 172(12): p. 578-82.*
 44. Maier, H., et al., *Chronic alcohol consumption--the key risk factor for pharyngeal cancer. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. 110(2): p. 168-73.*
 45. Maier, H., et al., *[Occupational risk factors for pharyngeal cancer. Results of the Heidelberg Pharyngeal Cancer Study]. Hno, 1994. 42(9): p. 530-40.*
 46. Morris, R.E., et al., *The epidemiology of lip, oral cavity and pharyngeal cancers in Kuwait 1979-1988. Br J Oral Maxillofac Surg, 2000. 38(4): p. 316-9.*
 47. Kiaris, H., et al., *Mutations, expression and genomic instability of the H-ras proto-oncogene in squamous cell carcinomas of the head and neck. Br J Cancer, 1995. 72(1): p. 123-8.*

48. Bradford, C.R., et al., *p53 mutation as a prognostic marker in advanced laryngeal carcinoma. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Cooperative Study Group. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1997. 123(6): p. 605-9.*
49. Becker, W., Naumann, HH., Pfaltz, CR, *Larynx, Hypopharynx, Trachea, in Hals-Nasen-Ohrenheilkunde-Lehrbuch. 1989, Thieme-Verlag: Stuttgart, New York. p. 432-433.*
50. Stringer, S., *Neoplasms and cysts of larynx and cervical esophagus, in Otolaryngology- Head and Neck Surgery, R. Meyerhoff, Editor. 1992: W.B. Saunders, Philadelphia. p. 754-758.*
51. Waldfahrer F, G.E., Iro H, Psychogios G, Zenk. *Hat sich die Prognose des Hypopharynxkarzinoms in den letzten 35 Jahren verbessert? in 79.Jahresversammlung der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V. 30.04. bis 04.05.2008. 2008. Bonn: Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House.*
52. Bier, H., Hauser, U., *Operationen des Oro-und Hypopharynxkarzinoms, in Klinische Onkologie 2000/01 Kongressband, Fortbildungsveranstaltung der Heinrich Heine Universität Düsseldorf (27.6-1.7.2000), S. Roth, Ackermann, R., Bock, WJ., Gabbert, HE., Ganzer, U., Göbel, U., Häussinger, D., Haas, R., Röher, HD., Schulte, KW., Editor. 2000. p. 25-33.*
53. Jones, A.S., *The management of early hypopharyngeal cancer: primary radiotherapy and salvage surgery. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1992. 17(6): p. 545-9.*
54. Robbins, K.T., et al., *Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. Head Neck, 2000. 22(7): p. 687-93.*
55. Scheel, J.V., et al., *[Intra-arterial cisplatin and sequential radiotherapy. Long-term follow-up]. Laryngorhinootologie, 1996. 75(1): p. 38-42.*
56. Wustrow, T.P., T.G. Wendt, and R.C. Hartenstein, *[Principles of the simultaneous radiation and polychemotherapy in advanced head and neck carcinoma]. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1987. 66(7): p. 366-72.*
57. Kinmonth, J.B., *Lymphangiography in man; a method of outlining lymphatic trunks at operation. Clin Sci (Lond), 1952. 11(1): p. 13-20.*
58. Fisch, U.P. and M.E. Sigel, *Cervical Lymphatic System as Visualized by Lymphography. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1964. 73: p. 870-82.*
59. Rouvière, H., *Anatomie des lymphatiques de l'homme. 1932, Masson et cie, Paris.*
60. Waldeyer, A., Mayet, A., *Anatomie des Menschen. 17 ed. 2003, Berlin: de Gruyter.*
61. Most, A., *Über die Lymphgefäße und Lymphdrüsen des Kehlkopfes. Anat Anz., 1899. 15: p. 387-393.*
62. De Santi, P.R.W., *The lymphatic of the larynx and their relation to malignant disease of the organ. Vol. I. 1904, Lancet. 1710-1713.*
63. [cited 06/2011; Available from: <http://www.kehlkopfkrebs.de/kbild.htm>.

64. Vikram, B., *Changing patterns of failure in advanced head and neck cancer*. Arch Otolaryngol, 1984. 110(9): p. 564-575.
65. Lindberg, R., *Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts*. Cancer, 1972(29): p. 1446-1449.
66. Shah, J.P., et al., *Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities*. Clin Bull, 1981. 11(1): p. 25-33.
67. Robbins, K.T., D. Denys, and A.H.a.N.S. and the Committee for Neck Dissection Classification, *The American head and neck society's revised classification for neck dissection*, in *Proceedings of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer*, J. Johnson and A. Shaha, Editors. 2000, Omnipress: Madison. p. 365-371.
68. AJCC, *Collaborative Staging Manual and Coding Instructions, version 01.04.00*. 2004: Jointly published by American Joint Committee on Cancer (Chicago, IL) and U.S. Department of Health and Human Services (Bethesda, MD) NIH Publication Number 04-5496.
69. Som, P., Brandwein, MS, *Lymph Nodes in Head and Neck Imaging*. 4 ed. 2003, St. Louis: MO: Mosby.
70. Remmert, S., Rotmann, M., Reichenbach, M., Sommer, K. und Friedrich, H.-J., *Lymphknotenmetastasierung bei Kopf-Hals-Tumoren*. Laryngo-Rhino-Otol, 2001. 80: p. 27-35.
71. Kainz, M., Bier, J., *Chirurgische Aspekte des Outcome Research bei der Neck dissection*, in *Mundhöhlen-Oropharynxkarzinom. Prognose und Radikalität. Disputation anlässlich des 48. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 03.06.1998*, E. Esser, Editor. 1998: Osnabrück. p. 63-87.
72. Kurokawa, H., Yamashita, Y., Takeda, S., Zhang, M., Fukuryama, H. und Takahashi, T., *Risk Factors for Late Cervical Lymph Node Metastases*. Head Neck, 2002(24): p. 731-736.
73. Cox, D., *Regression models and life tables*. Journal of the Royal Statistical Society, 1972. Series B 34: p. 187-220.
74. Breslow NE, E.L., Berger J, *A two-sample censored-data rank test for acceleration*. Biometrics, 1984. 40: p. 1049-1062.
75. Edler, L., *Auswertungsstrategien mit dem Coxschen Regressionsmodell zur Bestimmung prognostischer Faktoren*, in *Medizinische Informatik und Statistik*, R.P. Überla K, Victor N, Editor. 1988, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York.
76. V.Bonkowsky, O.R., F.Zimmermann, *Malignome des Hypopharynx und oberen Ösophagus*. Manual Kopf-Hals-Malignome, ed. T.M.u.W.Z.V. München. 2003, München: Tumorzentrum München. 197-203.
77. Wong, R.J., et al., *Occult cervical metastasis in head and neck cancer and its impact on therapy*. Acta Otolaryngol, 2002. 122(1): p. 107-14.
78. Lydiatt, D.D., et al., *Computed tomography and magnetic resonance imaging of cervical metastasis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1989. 101(4): p. 422-5.

79. Baghi, M., et al., *Prognostic relevance of volumetric analysis in tumour specimens of hypopharyngeal cancer*. Clin Otolaryngol, 2007. 32(5): p. 372-7.
80. Gallo, O., I. Fini-Storchi, and L. Napolitano, *Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3)*. Head Neck, 2000. 22(4): p. 386-92.
81. Danninger, R., et al., [*Ultrasound investigation of cervical lymph node metastases: conception and results of a histopathological exploration*]. Laryngorhinootologie, 1999. 78(3): p. 144-9.
82. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends*. 6. überarbeitete Auflage ed. 2008, Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg)

83. Lindberg, R., *Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts*. Cancer, 1972. 29(6): p. 1446-9.
84. Byers, R.M., et al., *Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure*. Head Neck, 1999. 21(6): p. 499-505.
85. Li, X.M., et al., *Cervical lymph node metastatic patterns of squamous carcinomas in the upper aerodigestive tract*. J Laryngol Otol, 1996. 110(10): p. 937-41.
86. Glanz, H. and T. Eichhorn, [*Prognostic significance of histologic grading in vocal cord carcinoma*]. Hno, 1985. 33(3): p. 103-11.
87. Esteban, F., et al., [*Suspicion of metastases in laryngeal carcinomas*]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2005. 56(10): p. 477-81.
88. Solano, J., et al., [*Histopathological malignancy and prognosis of laryngeal cancer*]. Acta Otorrinolaringol Esp, 1997. 48(5): p. 375-82.
89. Vermund, H., et al., *Histopathological grading of laryngectomy specimens*. Apmis, 2005. 113(7-8): p. 473-88.
90. Pindborg, J., Reichert PA, Smith CJ, van der Waal, *International histological classification of tumors/World Health Organization: Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa*,. 1997, Springer: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo. p. 1-87.
91. Ambrosch, P. and U. Brinck, *Detection of nodal micrometastases in head and neck cancer by serial sectioning and immunostaining*. Oncology (Williston Park), 1996. 10(8): p. 1221-6; discussion 1226, 1229.
92. Woolgar, J.A. and J. Scott, *Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth*. Head Neck, 1995. 17(6): p. 463-72.
93. Steinhart, H. and O. Kleinsasser, *Growth and spread of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1993. 250(6): p. 358-61.
94. Kikuchi, S., et al., *Tumor volumetry: proposal of a new concept to predict lymph node metastasis in early gastric cancer*. Anticancer Res, 2000. 20(5C): p. 3669-74.

95. Mukherji, S.K., et al., *The ability of tumor volume to predict local control in surgically treated squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx*. *Head Neck*, 2000. 22(3): p. 282-7.
96. Baghi, M., et al., *Usefulness of MRI volumetric evaluation in patients with squamous cell cancer of the head and neck treated with neoadjuvant chemotherapy*. *Head Neck*, 2007. 29(2): p. 104-8.
97. Kurek, R., et al., *Usefulness of tumor volumetry as a prognostic factor of survival in head and neck cancer*. *Strahlenther Onkol*, 2003. 179(5): p. 292-7.
98. Andreopoulou, E., et al., *Tumor volumetry as predictive and prognostic factor in the management of ovarian cancer*. *Anticancer Res*, 2002. 22(3): p. 1903-8.
99. Burghardt, E., et al., *Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry*. *Cancer*, 1992. 70(3): p. 648-55.
100. Le Tourneau, C., et al., *Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases*. *Head Neck*, 2005. 27(9): p. 801-8.
101. Vandenbrouck, C., et al., *Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy*. *Head Neck Surg*, 1987. 10(1): p. 4-13.
102. Spector, J.G., et al., *Squamous cell carcinomas of the aryepiglottic fold: therapeutic results and long-term follow-up*. *Laryngoscope*, 1995. 105(7 Pt 1): p. 734-46.
103. Li, X. and W. Wei, *[Prognostic factors of cervical lymph metastases from squamous cell carcinomas the head and neck]*. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 1997. 11(8): p. 339-42.
104. Chijiwa, H., et al., *Supraglottic carcinoma treatment results analysed by therapeutic approach*. *J Laryngol Otol*, 2009. 123 Suppl 31: p. 104-7.
105. Koo, B.S., et al., *Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma*. *Laryngoscope*, 2006. 116(7): p. 1268-72.
106. Layland, M.K., D.G. Sessions, and J. Lenox, *The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+*. *Laryngoscope*, 2005. 115(4): p. 629-39.
107. Schmitt, G. and T. Schnabel, *[Radiochemotherapy concepts in advanced carcinomas of the mouth, oro- and hypopharynx]*. *Strahlenther Onkol*, 1992. 168(9): p. 497-501.
108. Jones, A.S., et al., *The level of cervical lymph node metastases: their prognostic relevance and relationship with head and neck squamous carcinoma primary sites*. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1994. 19(1): p. 63-9.
109. Giridharan, W., et al., *Lymph node metastases in the lower neck*. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2003. 28(3): p. 221-6.
110. Dubois, J.B., et al., *Cancer of the pyriform sinus: treatment by radiation therapy alone and with surgery*. *Radiology*, 1986. 160(3): p. 831-6.
111. Bataini, J.P., et al., *Impact of cervical disease and its definitive radiotherapeutic management on survival: experience in 2013 patients*

- with squamous cell carcinomas of the oropharynx and pharyngolarynx.* Laryngoscope, 1990. 100(7): p. 716-23.
112. Razack, M.S., et al., *Carcinoma of the hypopharynx: success and failure.* Am J Surg, 1977. 134(4): p. 489-91.
 113. Carpenter, R.J., 3rd, et al., *Cancer of the hypopharynx. Analysis of treatment and results in 162 patients.* Arch Otolaryngol, 1976. 102(12): p. 716-21.
 114. Pingree, T.F., et al., *Treatment of hypopharyngeal carcinoma: a 10-year review of 1,362 cases.* Laryngoscope, 1987. 97(8 Pt 1): p. 901-4.
 115. Fu, K.K., et al., *Results of integrated management of supraglottic carcinoma.* Cancer, 1977. 40(6): p. 2874-81.
 116. Goepfert, H., et al., *Optimal treatment for the technically resectable squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx.* Laryngoscope, 1975. 85(1): p. 14-32.
 117. Kelly, M.D., et al., *Definitive radiotherapy in the management of stage I and II carcinomas of the glottis.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1989. 98(3): p. 235-9.
 118. Yuen, A., et al., *Management of stage T3 and T4 glottic carcinomas.* Am J Surg, 1984. 148(4): p. 467-72.
 119. Skolnik, E.M., et al., *Carcinoma of the laryngeal glottis therapy and end results.* Laryngoscope, 1975. 85(9): p. 1453-66.
 120. Werner, J.A., [The lymph vessel system of the mouth cavity and pharynx]. Laryngorhinootologie, 1995. 74(10): p. 622-8.
 121. Welsh, L.W. and J.J. Welsh, *Cervical lymphatics: pathologic conditions.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1966. 75(1): p. 176-91.
 122. Jung, H., [Intravital studies on the lymph-drainage from the nasopharyngeal roof in men (author's transl)]. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1974. 53(10): p. 769-773.
 123. Carter, *Metastases*, in *Scientific foundation of oncology*, C.R. Symington T, Editor. 1976, Heinemann: London. p. 172-178.
 124. Rucci, L., O. Gallo, and O. Fini-Storchi, [Contralateral metastasis in patients with cancer of the larynx and the hypopharynx. Analysis and critical review of our caseload]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 1990. 10(1): p. 11-8.
 125. Biller, H.F., W.H. Davis, and J.H. Ogura, *Delayed contralateral cervical metastases with laryngeal and laryngopharyngeal cancers.* Laryngoscope, 1971. 81(9): p. 1499-502.
 126. Weber, P.C., J.T. Johnson, and E.N. Myers, *The impact of bilateral neck dissection on pattern of recurrence and survival in supraglottic carcinoma.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. 120(7): p. 703-6.
 127. Werner, J.A., Dünne, A.-A., Lippert, B.M., *Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen*, in *HNO*, H.-J. Schulz-Coulon, Editor. 2002, Springer-Verlag: Neuss. p. 253-263.
 128. Robbins, K.T., Densys D, *Committee for Neck Dissection Classification*, *American Head and Neck Society*, in *Proceedings of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer*, J.T. Johnson, Shaha AR, Editor. 2000, Omnipress: Madison. p. 365-371.

129. Myers, E.N. and S. JY, *Cancer of the head and neck*. 1996, Philadelphia: Saunders. 1-927.
130. Shah, J.P., *Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract*. Am J Surg, 1990. 160(4): p. 405-9.
131. Gallo, O., et al., *Evolution of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2006. 26(6): p. 335-44.
132. Yu, W.B., et al., [*Correlation of cervical lymphatic metastasis to prognosis of T3-T4 glottic cancer*]. Ai Zheng, 2006. 25(10): p. 1271-4.
133. V.Bonkowsky, B.W., A. Siefert, F.Zimmermann, *Malignome des Kehlkopfes*, in *MANUAL Kopf-Hals-Malignome*. 2003, Tumorzentrum München und W. Zuckerschwert Verlag München: München. p. 163-171.
134. Cole, I. and L. Hughes, *The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study*. Aust N Z J Surg, 1997. 67(12): p. 860-5.
135. Katilmis, H., et al., *Is dissection of levels 4 and 5 justified for cN0 laryngeal and hypopharyngeal cancer?* Acta Otolaryngol, 2007. 127(11): p. 1202-6.
136. Skolnik, E.M., et al., *The posterior triangle in radical neck surgery*. Arch Otolaryngol, 1976. 102(1): p. 1-4.
137. Wenig, B.L. and E.L. Applebaum, *The submandibular triangle in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx*. Laryngoscope, 1991. 101(5): p. 516-8.
138. Buckley, J.G. and K. MacLennan, *Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution*. Head Neck, 2000. 22(4): p. 380-5.
139. Ferlito, A., C.E. Silver, and A. Rinaldo, *Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma*. Laryngoscope, 2008. 118(4): p. 676-9.
140. Hoyt, B.J., et al., *Iib or not Iib: oncologic role of submuscular recess inclusion in selective neck dissections*. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. 37(5): p. 689-93.
141. Sezen, O.S., et al., *Frequency of metastases at the area of the supraretrospinal (level IIB) lymph node in laryngeal cancer*. Head Neck, 2007. 29(12): p. 1111-4.
142. Tu, G.Y., *Upper neck (level II) dissection for N0 neck supraglottic carcinoma*. Laryngoscope, 1999. 109(3): p. 467-70.
143. Hicks, W.L., Jr., et al., *Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. 121(1): p. 57-61.
144. Cagli, S., et al., *Is routine bilateral neck dissection absolutely necessary in the management of N0 neck in patients with supraglottic carcinoma?* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007. 264(12): p. 1453-7.
145. Lohuis, P.J., et al., *Effectiveness of therapeutic (N1, N2) selective neck dissection (levels II to V) in patients with laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma*. Am J Surg, 2004. 187(2): p. 295-9.

146. Mercante, G., et al., *Involvement of level I neck lymph nodes and submandibular gland in laryngeal and/or hypopharyngeal squamous cell carcinoma*. J Otolaryngol, 2006. 35(2): p. 108-11.
147. Lim, Y.C., et al., *Level IIb lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma*. Laryngoscope, 2006. 116(2): p. 268-72.
148. Santos, A.B., et al., *Selective neck dissection for node-positive necks in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a word of caution*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. 132(1): p. 79-81.
149. Sun, X. and Z. Guo, [Clinical analysis of bilateral neck dissection in patients with laryngeal cancer]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 1997. 32(1): p. 49-51.
150. Ozturkcan, S., et al., *Occult contralateral nodal metastases in supraglottic laryngeal cancer crossing the midline*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. 266(1): p. 117-20.
151. Byers, R.M., P.F. Wolf, and A.J. Ballantyne, *Rationale for elective modified neck dissection*. Head Neck Surg, 1988. 10(3): p. 160-7.
152. Kamiyama, R., M. Saikawa, and S. Kishimoto, *Significance of Retropharyngeal Lymph Node Dissection in Hypopharyngeal Cancer*. Jpn J Clin Oncol, 2009.
153. Candela, F.C., K. Kothari, and J.P. Shah, *Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx*. Head Neck, 1990. 12(3): p. 197-203.
154. Tateda, M., et al., *Management of the patients with hypopharyngeal cancer: eight-year experience of Miyagi Cancer Center in Japan*. Tohoku J Exp Med, 2005. 205(1): p. 65-77.
155. Lim, Y.C., J.S. Lee, and E.C. Choi, *Therapeutic selective neck dissection (level II-V) for node-positive hypopharyngeal carcinoma: is it oncologically safe?* Acta Otolaryngol, 2009. 129(1): p. 57-61.
156. Kim, Y.H., et al., *Lymphatic metastases to level IIb in hypopharyngeal squamous cell carcinoma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. 132(10): p. 1060-4.
157. Gourin, C.G. and D.J. Terris, *Carcinoma of the hypopharynx*. Surg Oncol Clin N Am, 2004. 13(1): p. 81-98.
158. Boenninghaus, H.-G., *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*. Vol. 7. Auflage. 1986, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag. 223-225.
159. *Kopf-Hals-Karzinome*. 2008 [cited; Available from: <http://hno-duesseldorf.eu/index.php?id=37>].

8 Anhang

8.1 Larynx

8.1.1 Klinische Anatomie

Der Larynx (Kehlkopf) dient in erster Linie der Stimmbildung, dabei wird durch die Schwingungen der Stimmlippen der Grundton der Stimme produziert. Zudem beteiligt er sich am Verschluss der unteren Atemwege und verhindert so das Eindringen von Flüssigkeit oder Speisen in die tieferen Luftwege beim Schlucken. Weiterhin hat der Kehlkopf Bedeutung als Atemorgan und erweitert bei der Inspiration durch Auseinanderweichen der Stimmlippen die Stimmritze, sog. Respiationsstellung.

Makroskopisch besteht der Kehlkopf aus einem knorpeligen Kehlkopfgerüst, das sich aus Schild-, Ring-, Aryknorpel und der Epiglottis zusammensetzt, die durch Gelenke miteinander verbunden sind und durch Muskeln gegeneinander bewegt werden können. Weitere Bestandteile des Kehlkopfes sind Bindegewebsstrukturen, die u.a. Grundlagen für die der Tonerzeugung dienenden Stimmlippen sind. Insgesamt gewährleisten innere und äußere Kehlkopfmuskeln, Membranen und Bändersysteme das funktionell wichtige Bewegungsspiel der Kehlkopfteile untereinander und bestimmen synergistisch und antagonistisch die Funktionen des Kehlkopfes.

Zur klinischen Orientierung wird der Kehlkopfrinnenraum (Cavum laryngis) in drei Etagen unterteilt. Die Einteilung und die dazugehörigen anatomischen Strukturen des Cavum laryngis sind in der Tabelle 1.1 zusammengefasst. Die Abbildungen 1.1 und 1.2 zeigen den Kehlkopfrinnenraum von der Seite und von hinten.

Tabelle 8.1: Einteilung und Terminologie des Cavum laryngis

Supraglottis (Vestibulum laryngis)	Reicht vom Kehlkopfeingang (Aditus laryngis) bis zu den Taschenfalten. Hierzu gehören Epiglottis, aryepiglottische Falte, Aryhöcker, Taschenfalte, Sinus Morgagni bis oberhalb der Stimmlippenebene.
Glottis (Rima glottis, Stimmritze)	Beinhaltet die Stimmlippen bis 1 cm kaudalwärts, die Stimmbänder (Fasern am Rand der Stimmlippen), sowie die vordere und hintere Kommissur.
Subglottis	Reicht unterhalb der Stimmlippen bis zum Unterrand des Ringknorpels.

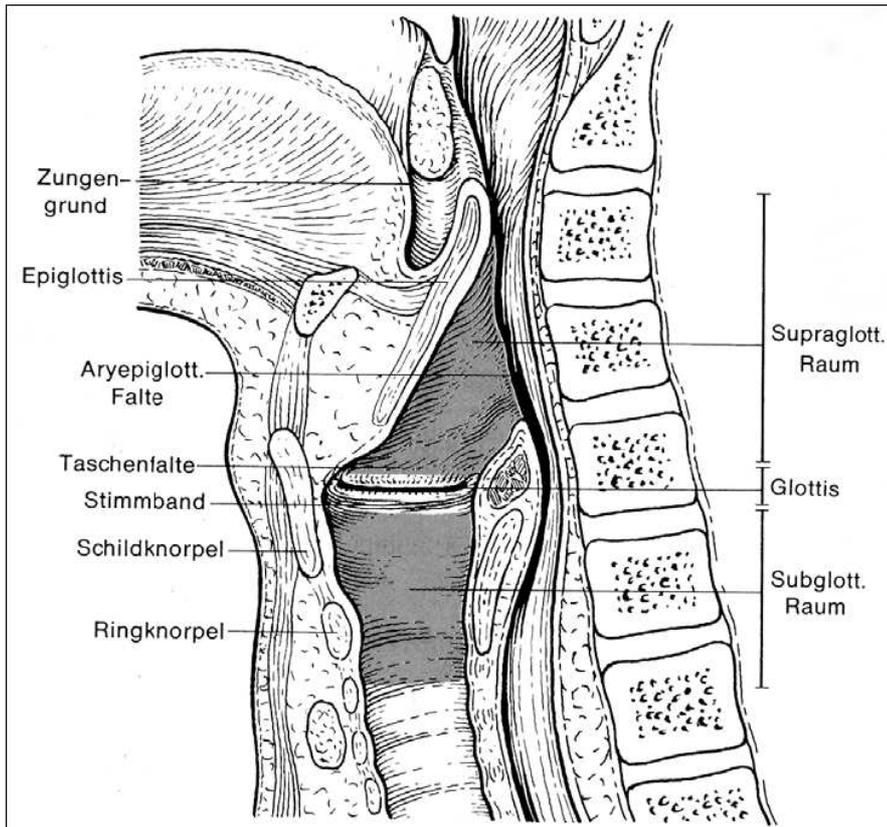


Abb. 8.1: Kehlkopfinneres (von der Seite)[158]

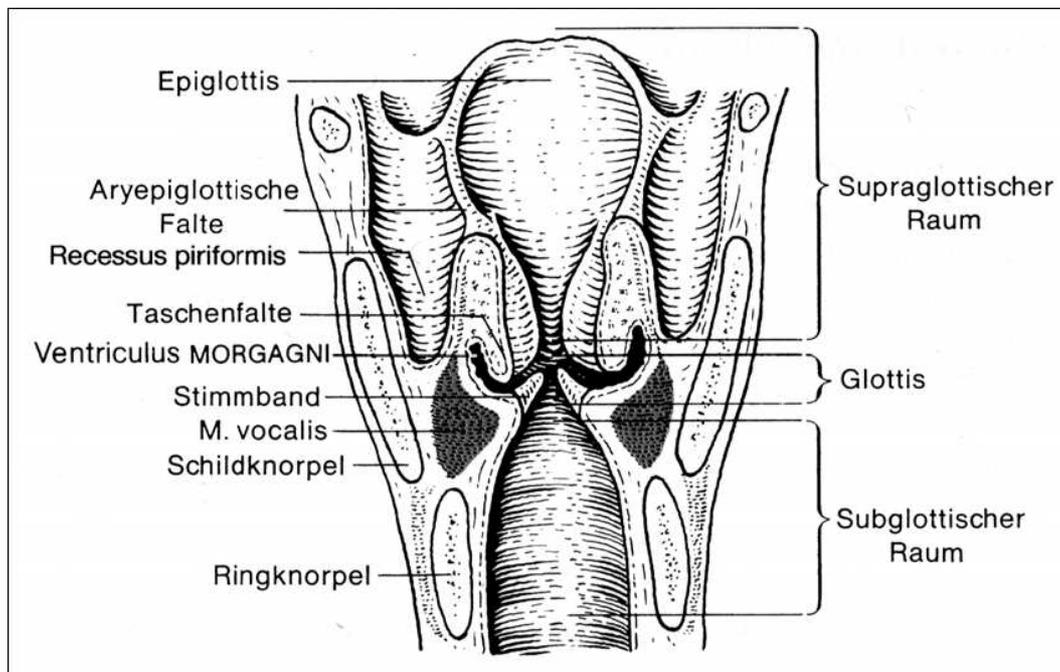


Abb. 8.2: Kehlkopfinneres (von hinten)[158]

8.1.2 TNM-Klassifikation der Larynx-Tumoren

Die Klassifikation der Tumoren erfolgt nach dem TNM-System der international gültigen Richtlinien der UICC (TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6.Auflage, 2002).

Dabei unterscheidet die UICC lediglich bei der Einstufung der T-Kategorien zwischen Karzinomen der Supraglottis, Glottis und der Subglottis. Nachfolgend ist die TNM-Klassifikation in der aktuell gültigen Fassung aufgelistet.

Supraglottis

- T1 Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
- T2 Tumor infiltrierte Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (z.B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), ohne Fixation des Larynx
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation, und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
- T4a Tumor infiltrierte durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M.genioglossus, M. hypoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
- T4b Tumor infiltrierte den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna



Abb. 8.3: Karzinom der lingualen Epiglottisfläche, das zum Kehlkopf hin durchgewachsen ist [63]

Glottis

- T1 Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit
- T1a Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
- T1b Tumorbefall beider Stimmlippen
- T2 Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postkrikoidgegend und/oder des präepiglottischen Gewebes und/oder des paraglottischen Raumes mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
- T4a Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M.genioglossus, M. hypoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
- T4b Tumor infiltriert den Prävertebralbaum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

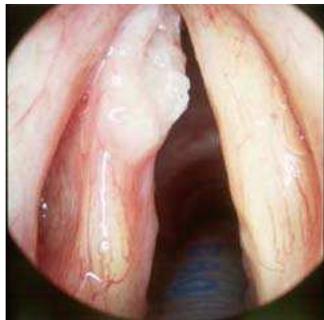


Abb. 8.4: T1a-Karzinom der linken Stimmlippe [63]



Abb. 8.5: T2-Karzinom der linken Stimmlippe [63]

Subglottis

- T1 Tumor auf die Subglottis begrenzt
- T2 Tumor breitet sich auf eine oder beide Stimmlippen aus, diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
- T4a Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M.genioglossus, M. hypoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
- T4b Tumor infiltriert den Prävertebralbaum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

N-Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2 Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2a Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N3 Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

➤ Anmerkung

In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

M- Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

8.2 Hypopharynx

8.2.1 Klinische Anatomie

Der Rachenraum (Pharynx) besteht aus drei untereinander liegenden, jeweils vorn offenen Etagen: Dem Nasopharynx, dem Oropharynx und dem Hypopharynx. Der Schleimhautmuskelschlauch des Pharynx reicht von der Schädelbasis bis etwa in Höhe des 6. Halswirbels. Die Schleimhaut trägt im Nasopharynx Flimmerepithel, im Oro- und Hypopharynx Plattenepithel.

Der Nasopharynx (Epipharynx, Nasenrachen) ist nach vorn über die Choanen zur Nase geöffnet. Die vordere untere Wand besteht aus der Rückseite des weichen Gaumens. Das Dach wird von einem Teil der Schädelbasis, der unteren Fläche des Keilbeinkörpers, gebildet. Am Rachendach und der hinteren oberen Pharynxwand sitzt bei Kindern die Rachenmandel. Seitlich findet sich rechts und links die Tubenöffnung.

Der Oropharynx (Mesopharynx, Mundrachen) reicht von der Uvula bis zum Rand der Epiglottis. Er öffnet sich über den Isthmus faucium zur Mundhöhle. In ihm liegt zwischen den Gaumenbögen die Gaumenmandel (Tonsilla palatina). Der vordere und hintere Gaumenbogen laufen oben im spitzen Winkel zusammen und bilden dort den Recessus supratonsillaris.

Der Hypopharynx (Laryngopharynx, Kehlkopfrachen) umfasst den Raum von der Epiglottis bis herab zur Ringknorpelhinterfläche und geht dort am Ösophagusmund in den Ösophagus über. Er steht mit dem Kehlkopfeingang in offener Verbindung. Der Hypopharynx ist durch den davorliegenden Kehlkopf in Ruhe nur spaltförmig ausgebildet mit zwei seitlichen Schleimhautbuchten, den Recessus piriformes [158]. Die Vorderwand des Hypopharynx erstreckt sich dabei von der Höhe der Aryknorpel mit Verbindungsfalten bis zum Unterrand des Ringknorpels und wird als Postkrikoidgegend (Pharyngoösophageale Grenze) bezeichnet. Die Hypopharynxhinterwand liegt zwischen dem oberen Rand des Zungenbeins und dem Unterrand des Ringknorpels und schließt den Raum vom Apex eines Recessus piriformes zum anderen mit ein.

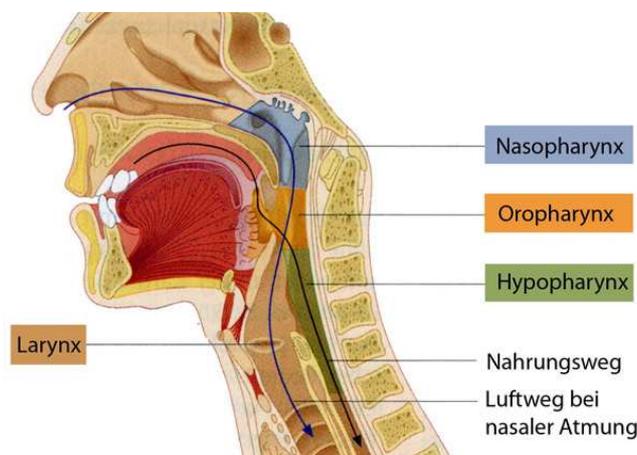


Abb. 8.6: Die Etagen des Rachenraumes (Pharynx) [159]

8.2.2 TNM-Klassifikation der Hypopharynx-Tumoren

Hypopharynx

- T1 Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- T2 Tumor infiltrierte mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation des Hemilarynx
- T3 Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit Fixation des Hemilarynx
- T4a Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen, z.B. Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses, einschließlich der geraden Halsmuskulatur und des subkutanen Fettes
- T4b Tumor infiltrierte prävertebrale Faszien, umschließt die A. carotis interna oder infiltrierte Strukturen des Mediastinums

N-Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2 Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2a Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N3 Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

M- Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

8.3 Pathologische Klassifikation (p)

Neben der klinischen TN-Klassifikation gibt es noch die pathologische Klassifikation, die mit einem kleinen p (pathologisch) vor der Tumorkategorie gekennzeichnet ist. Die pathologische Klassifikation bezeichnet die postoperativ histologische Klassifikation des Tumors und kann sich von der klinischen Klassifikation unterscheiden.

8.4 Residualtumor-Klassifikation (R-Klassifikation)

Die R-Klassifikation ist eine Beschreibung für das Fehlen oder Vorhandensein eines Resttumors nach erfolgter Behandlung. Die R-Klassifikation ist unabhängig von der Art der Behandlung und spiegelt den Erfolg der Therapie wider. Bei einer Operation ist die optimal anzustrebende Tumorsektion die R0-Resektion ohne Residualtumor-Nachweis. Eingeteilt ist die R-Klassifikation nach folgendem Schema:

- RX: Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- R0: kein Residualtumor
- R1: mikroskopischer Residualtumor
- R2: makroskopischer Residualtumor

8.5 Stadiengruppierung von Larynx-und Hypopharynx-Tumoren

Die Larynx-und Hypopharynxtumoren werden nach UICC anhand der lokalen Tumorausdehnung (T-Klassifikation), des Befalls der regionären Lymphknoten(N-Klassifikation) und der Fernmetastasierung (M-Klassifikation) weiter in Stadien eingeteilt, die in Tabelle 8.1 dargestellt ist.

Tabelle 8.2: Stadieneinteilung des Larynx und Hypopharynxkarzinoms

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rainald Knecht, der mir durch die Bereitstellung des überaus interessanten Dissertationsthemas einerseits und das motivierende Feedback andererseits die Möglichkeit gab, an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Hamburg zu promovieren.

Herrn Privatdozent Dr. med. Mehran Baghi danke ich besonders herzlich, der mir durch seine kompetente, wissenschaftliche Betreuung sowie den regelmäßigen gedanklichen Austausch eine große Hilfestellung bei Fragen zur Dissertation war.

Den Mitarbeitern des onkologischen Labors, besonders Frau Helena Baumann und Jeanne Dufreasne-Melchers möchte ich herzlich für die freundliche und überaus liebenswerte Art danken, die mir eine angenehme Arbeitsatmosphäre geschaffen hat.

Bei Frau Petkovic und Herrn Ancona möchte ich mich für die die Bereitstellung und Hilfe bei der Sortierung der Archivakten der Patienten bedanken. Den Mitarbeitern der Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde möchte ich mich für die geduldige und freundliche Bereitschaft bedanken, mir jederzeit Zugriff zu Patientenakten zu ermöglichen.

Für die terminlichen und organisatorischen Aufgaben bedanke ich mich recht herzlich bei Frau Lommatzsch, die freundlich für eine schnelle Bearbeitung sorgte.

Mein herzlichster und ganz besonderer Dank gilt meinem lieben Ehemann Navid, der mir durch seine tatkräftige Unterstützung sowohl bei der Betreuung unserer Söhne als auch im Haushalt Raum und Zeit zur Verfügung stellen konnte, um meine Dissertation niederzuschreiben. Seine Geduld und Nachsicht war stets eine Motivationsquelle für mich.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, sowie meiner Schwester Suna und meinem Schwager Mustafa möchte ich ebenfalls, zum einen für die Betreuung meiner Söhne, zum anderen für den seelischen Beistand danken, deren Hilfe mir zur Erstellung der Dissertation zusätzlich Zeit und Kraft gab.

Abschließend möchte ich sagen, dass mir insgesamt Dank der freundlichen Unterstützung und der großen Hilfsbereitschaft, die mir entgegengebracht wurden, die Bearbeitung meines Dissertationsthemas und die Erstellung dieser Arbeit sehr viel Freude bereitet hat.

10 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

- Name, Vorname: Yousefi, geb. Gündogan Müveyla
- Geburtsdatum: 19.09.1975
- Geburtsort: Salihli/Türkei
- Eltern: Zeynel Gündogan,
Medine Gündogan, geb. Aksu
- Familienstand: verheiratet, 2 Söhne
- Staatsangehörigkeit: deutsch

SCHULISCHE UND UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

08/1982-07/1986	Grundschule Kattenstroth in Gütersloh
08/1986-06/1995	Anne-Frank-Schule in Gütersloh
Juni 1995	Allgemeine Hochschulreife
SS 1996-06/2005	Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

10/2005-10/2007	Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik I Kardiologie mit Angiologie, Pneumologie, Nephrologie im Klinikum Hanau GmbH unter der Leitung von Prof. Dr.med. Kromer, anschließend PD Dr. med. Christof Weinbrenner
11/2007	Geburt 1. Sohn Benjamin (Elternzeit)
08/2010	Geburt 2. Sohn Daniel (Elternzeit)

11 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: