



Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J. A. Werner
in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Zur Notwendigkeit der chirurgischen Berücksichtigung
der Level I und IIB im Rahmen der Neck Dissection bei
Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx
und des Larynx**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Judith Esters
aus Kiel

Marburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 06.08.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: PD Dr. A. Sesterhenn
Korreferent: Prof. Dr. A. Torossian

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Fragestellungen	9
3.	Patienten und Methoden	
3.1	Topographie und Nomenklatur der Lymphknoten des Kopf-Hals-Bereiches	10
3.2	Prätherapeutische Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen	13
3.3	Die Entwicklung chirurgischer Verfahren zur Therapie von Halslymphknotenmetastasen	13
3.4	Klassifikation der Neck Dissection	15
3.5	Einschlusskriterien	17
3.6	Datenerhebung und Datenerfassung	17
3.7	Statistische Auswertung	20
4.	Ergebnisse	
4.1	Deskription des Patientenkollektivs	21
4.2	Patienten mit Oropharynxkarzinomen	27
4.2.1	Metastasierung im Bereich des Level I bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen	29
4.2.2	Metastasierung im Bereich des Level II bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen	29
4.2.3	Metastasierung im Bereich des Level IIA bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen	29
4.2.4	Metastasierung im Bereich des Level IIB bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen	30
4.3	Patienten mit Larynxkarzinomen	34
4.3.1	Metastasierung im Bereich des Level I bei Patienten mit Larynxkarzinomen	36
4.3.2	Metastasierung im Bereich des Level II bei Patienten mit Larynxkarzinomen	36

4.3.3	Metastasierung im Bereich des Level IIA bei Patienten mit Larynxkarzinomen	37
4.3.4	Metastasierung im Bereich des Level IIB bei Patienten mit Larynxkarzinomen	38
4.4	Patienten mit Hypopharynxkarzinomen	41
4.4.1	Metastasierung im Bereich des Level I bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen	42
4.4.2	Metastasierung im Bereich des Level II bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen	43
4.4.3	Metastasierung im Bereich des Level IIA bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen	43
4.4.4	Metastasierung im Bereich des Level IIB bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen	44
5.	Diskussion	47
6.	Zusammenfassung	63
7.	Literaturverzeichnis	69
8.	Anhang	
8.1	Lebenslauf	75
8.2	Akademische Lehrer	76
8.3	Danksagung	77
8.4	Ehrenwörtliche Erklärung	78

1. Einleitung

Die Therapie von Malignomen der oberen Luft- und Speisewege hat im Laufe der letzten Jahrzehnte des vergangenen Jahrhunderts eine tiefgreifende Wandlung erfahren. Die klassischen Behandlungskonzepte zur Therapie von Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege beinhalten die Chirurgie, Strahlentherapie sowie die Kombination beider Verfahren. In den letzten beiden Jahrzehnten hat die Chemotherapie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Zwischenzeitlich konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation überlegen ist (7, 10, 22, 63, 65, 85, 94). Der dadurch bedingte Überlebensvorteil darf aber nicht darüber hinweg täuschen, dass trotz Ausschöpfung aller Therapieverfahren immer noch ein Großteil der Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege an dieser Erkrankung verstirbt. Trotz einer großen Bandbreite an Therapieoptionen und deutlichen Fortschritten gerade auf dem Gebiet der Radiochemotherapie konnte im Laufe der letzten Jahrzehnte die Überlebensrate für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region zwar verbessert, aber noch keineswegs zufriedenstellend optimiert werden (65). Diese Tatsache spiegelt sich in der weiterhin hohen Rezidivrate nach kurzen rezidivfreien Intervallen bei den Plattenepithelkarzinomen des Oro- und Hypopharynx wider (76).

Bis zum Ende der achtziger Jahre wurden diese Neoplasien bei gegebener Resektabilität in kurativer Intention vor allem chirurgisch behandelt (20). Bei begrenzten Karzinomen ohne Nachweis einer lokoregionären Metastasierung gilt vielfach, zumindest im kontinental-europäischen Raum, die isolierte chirurgische Therapie bis heute als Behandlungsoption der Wahl. Hierbei kommen sowohl laserchirurgische, als auch kaltschneidende Resektionsverfahren in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung der Befunde zum Einsatz. Bei den begrenzten Tumoren werden hierbei vielfach hervorragende funktionelle und onkologische Ergebnisse erzielt.

Bei den fortgeschrittenen Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege ist das therapeutische Vorgehen heutzutage vielfach von den Befunden der

prätherapeutischen Staginguntersuchungen abhängig. Von chirurgischer Seite sind teilweise auch fortgeschrittene Tumore mit akzeptablen funktionellen Ergebnissen, z.B. durch den Einsatz mikrovasculär anastomosierter Lappenplastiken insbesondere im Bereich des Pharynx, behandelbar. Andererseits kommen jedoch auch mutilierende Eingriffe wie z.B. die Laryngektomie oder ausgedehnte Resektionen mit entsprechend komplexen operativen Zugängen und oftmals erheblichen funktionellen Einschränkungen zum Einsatz. Aus diesem Grund werden insbesondere bei den fortgeschrittenen und ausgedehnten Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege zunehmend radio-chemotherapeutische Verfahren mit dem Ziel des Organerhaltes gewählt, wodurch den Patienten zunächst ausgedehnte chirurgische Interventionen im Bereich des Primärtumors erspart werden können. Nach Abschluss der Radiochemotherapie werden die Patienten in Abhängigkeit vom initialen Halslymphknotenstatus in der Regel einer „Salvage“ Neck Dissection zugeführt, um persistierende Lymphknotenmetastasen mit eventuell residualen vitalen Tumorzellen zu eliminieren.

Obwohl die onkologischen Resultate nach Abschluss einer primären Radiochemotherapie im Bereich des Indextumors häufig zunächst vielversprechend sind, darf diese Tatsache nicht über ein hohes Maß an resultierenden Co-Morbiditäten hinwegtäuschen, welche hierdurch induziert werden. Die post-radiogenen Beschwerden beinhalten insbesondere die Xerostomie, Dys- und Odynophagie, Hautverfärbungen, rezidivierende Mukosiden etc. Diese Nebenwirkungen werden von nahezu allen Patienten als gravierend und praktisch regelmäßig als unangenehmer empfunden als diejenigen, welche nach isoliert chirurgischen Interventionen auftreten.

Das Vorhandensein von Halslymphknotenmetastasen ist einer der stärksten und wichtigsten prognostischen Faktoren für die Karzinome der Kopf-Hals-Region (47). Aus diesem Grund wird die Therapie der Lymphabflusswege mit der Neck Dissection, nicht nur bei der primär chirurgischen Therapie, auch in Zukunft elementarer Bestandteil des Behandlungskonzeptes bleiben. In den vergangenen Jahren lässt sich in der „Head & Neck“-Onkologie zunehmend ein Trend beobachten, die Neck Dissection-assoziierte Morbidität zu reduzieren bei

gleichzeitiger Erzielung optimaler onkologischer Ergebnisse. Hierbei ist zu bedenken, dass beim klinischen N0-Hals in 20-30% der Fälle okkulte Metastasen auftreten (21). Trotz intensiver Bemühungen, bildmorphologische Kriterien in der Computertomographie, der Magnetresonanztomographie oder der B-Mode-Sonographie festzulegen, um Lymphknotenmetastasen sicher identifizieren zu können, fehlt den vorgenannten Verfahren hierzu derzeit noch immer die ausreichende Sensitivität.

In der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde werden bis dato die cranio- und medio-jugulären Lymphknotenstationen (Level II und III) als Hauptdrainagestation von ektodermalen Neoplasien der oberen Luft- und Speisewege sowie der Kopf-Hals-Region regelmäßig im Rahmen der Neck Dissection vollständig in das chirurgische Konzept einbezogen.

Nicht nur bei der N+-Situation von Karzinomen des Pharynxschlauches und des Kehlkopfes, sondern auch bei größeren Tumoren in der N0-Situation wird vielfach einer Modifiziert Radikalen Dissektion der Halsweichteile (MRND) der Vorzug gegeben, welche die Halslevel I-V in das operative Konzept einbezieht.

In Zeiten knapper werdender Ressourcen im Gesundheitswesen sowohl personeller, materieller als auch zeitlicher Natur, werden Fragen nach Einsparungen jeglicher Art in nahezu allen Bereichen lauter. Somit müssen auch zeitintensive chirurgische Interventionen bezüglich ihrer Effizienz re-evaluiert werden. Hierzu gehört auch eine Überprüfung des tatsächlich erforderlichen Umfangs einer Neck Dissection bei den mannigfaltigen Indikationen. Auch im Rahmen des genannten Eingriffes existieren Bereiche, deren Dissektion von chirurgischer Seite als besondere und zeitintensive Herausforderung angesehen wird. Hierzu gehören insbesondere zwei Bereiche: Einerseits der Level I mit den lymphatischen Strukturen in der Umgebung der Glandula submandibularis unter Gefährdung des Ramus marginalis des N. facialis sowie andererseits der Level IIB mit dem N. accessorius als Kardinalstruktur und multiplen unübersichtlichen vaskulären Strukturen im Bereich des Recessus submuscularis, welche die Präparation deutlich erschweren und somit verzögern.

Hierbei ist zu konstatieren, dass insbesondere der Level I nicht zum lymphatischen Hauptabflussgebiet von Tumoren des Larynx, des Oropharynx oder des Hypopharynx gehört. Bei der chirurgischen Dissektion im Bereich des Level II scheinen relevante Lymphknoten eher medio-ventral (Level IIA) lokalisiert zu sein. Somit werden die Level I und IIB als Level vergleichsweise geringeren Metastasierungsrisikos angesehen.

Vor genanntem Hintergrund diene die vorgelegte Dissertationsschrift dazu, anhand des Patientengutes der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde die Frage zu überprüfen, ob die Dissektion der Level I und IIB im Rahmen der chirurgischen Therapie von Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx unter Wahrung sämtlicher onkologisch relevanter Aspekte weiterhin gerechtfertigt erscheint.

2. Fragestellungen

Wissenschaftlicher Ansatz der vorliegenden Dissertationsschrift ist die Prüfung der Frage, ob bei Patienten, welche im Rahmen der primär chirurgischen Therapie aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx einer Neck Dissection zugeführt wurden, eine Notwendigkeit zur Dissektion der Level I und IIB besteht.

Im Einzelnen sollte zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Wieviele Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx erhielten im Rahmen der primär chirurgischen Therapie eine Neck Dissection?
2. Wie häufig wurden die Level I und IIB bei diesem Patientenkollektiv im Rahmen der Neck Dissection bei den genannten Tumorlokalisationen berücksichtigt?
3. Wie hoch ist die Rate der Halslymphknotenmetastasen im Bereich der Level I, IIA und IIB in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors?
4. Wie hoch ist die tatsächliche Metastasierungsrate in den Leveln I und IIB bei Patienten mit prätherapeutischem N0-Hals?
5. Können aus den erhobenen Daten Richtlinien für künftige Vorgehensweisen und Konzeptionen der Neck Dissection in Abhängigkeit vom Primärtumor abgeleitet werden?

3. Patienten und Methoden

3.1 Topographie und Nomenklatur der Lymphknoten des Kopf-Hals-Bereiches

Fundierte Kenntnisse des komplizierten lymphatischen Systems der Kopf-Hals-Region (37, 38) sind unerlässlich, um die Metastasierungswege von Karzinomen in diesem Bereich zu verstehen (34). 1932 zeigte Rouvière in seinen Untersuchungen zum Lymphabfluss der oberen Luft- und Speisewege, dass dieser entlang relativ konstanter und vorhersagbarer Richtungen und Lymphknotengruppen erfolgt (73). Rouvières Arbeiten ermöglichten eine Einteilung der Lymphknoten hinsichtlich ihrer Topographie (34) und führten so zur ersten fundierten Nomenklatur der Halslymphknoten. 1972 untersuchte Lindberg die lymphogene Metastasierungsfrequenz und -richtung bei 2044 Patienten mit Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege und kam so zu einer klinisch praktikableren Systematik, die neun Halslymphknotengruppen unterschied (55). Shah und Mitarbeiter aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York vereinfachten 1981 die von Lindberg vorgeschlagene Klassifikation mit dem Ziel, die Abgrenzungen der Regionen unter chirurgischen Kriterien zu präzisieren (79). Shah nahm die in Tabelle 1 dargestellte Unterteilung der Halslymphknoten in sieben Regionen – im internationalen Sprachgebrauch auch als Level bezeichnet – vor.

Tab. 1 **Klassifikation der Lymphknotengruppen nach Shah 1981**

Level I:	submandibuläre und submentale Lymphknoten
Level II:	kraniojuguläre Lymphknoten
Level III:	mediojuguläre Lymphknoten
Level IV:	kaudojuguläre Lymphknoten
Level V:	Lymphknoten des posterioren Dreiecks
Level VI:	Lymphknoten des anterioren Kompartments
Level VII:	tracheoösophageale und obere mediastinale Lymphknoten

Es folgten verschiedene Modifikationen und Anmerkungen zu der von Shah vorgeschlagenen Klassifikation unter anderem durch Spiro 1985, Suen und

Goepfert 1987 und Medina 1989, ohne dass sich der grundlegende Inhalt wesentlich änderte (59, 83, 86). Im weiteren zeitlichen Verlauf erarbeiteten Chirurgen des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center eine Unterteilung der Halslymphknoten in fünf Regionen entsprechend den bevorzugten Metastasierungswegen von Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege. Diese Unterteilung bildete die Basis der Halslymphknotenklassifikation der *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* aus dem Jahre 1991, wobei Robbins diesen nach klinischen und chirurgischen Aspekten unterteilten Regionen eine sechste hinzufügte, die das so genannte vordere Kompartiment beinhaltet (72). Von dieser Klassifikation nicht erfasst sind unter anderem die retroaurikulären Lymphknoten, die subokzipitalen Lymphknoten, die parotidealen Lymphknoten und die retropharyngealen Lymphknoten. Die *American Head and Neck Society* und die *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* verabschiedeten im Jahr 2000 eine aktualisierte Klassifikation, die sich allerdings nur in wenigen Punkten von der vorausgegangenen Version unterscheidet (71). Im Wesentlichen wurde die topographische Zuordnung der verschiedenen Halslymphknotenregionen mittels bildgebender Diagnostik erleichtert. Außerdem erfolgte die Untergliederung des Level II in die Sublevel A und B, wie sie schon 1987 von Suen und Goepfert vorgeschlagen wurde (86). Die Level I und V wurden ebenfalls in jeweils einen A- und B-Sublevel aufgegliedert. Abbildung 1 und die dazugehörige Tabelle 2 geben einen Überblick über die 2000 von Robbins beschriebene Topographie und Nomenklatur der Halslymphknoten. Diese Einteilung der zervikalen Lymphknotenregionen setzte sich als die klinisch gebräuchlichste durch und bildet die Grundlage für die Befunddokumentation in der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

Abb. 1 **Topographie der Halsregionen** (in Anlehnung an Robbins 2000)



Tab. 2 **Halslymphknotengruppierung nach Robbins (71)**

Level	Bezeichnung	Begrenzung
IA	Submentale Lk	Zwischen den vorderen Bäuchen der Mm. digastrici und dem Zungenbein
IB	Submandibuläre Lk	Zwischen den vorderen und hinteren Bäuchen des M. digastricus, dem M. stylohyoideus und dem Unterkieferast
II	Kraniojuguläre Lk	Zwischen der Schädelbasis und der Unterkante des Zungenbeins lokalisierte Lk um die VJI und entlang des N.XI Anteriore Grenze: laterale Kante d. M. sternohyoideus und des M. stylohyoideus; Posteriore Grenze: MSM
IIA		Vor (medial) einer vertikal durch den N.XI gedachten Ebene
IIB		Hinter (lateral) einer vertikal durch den N.XI gedachten Ebene
III	Mediojuguläre Lk	Zwischen der Unterkante des Zungenbeins und der Unterkante des Ringknorpels um das mittlere Drittel der VJI lokalisierte Lk Anteriore Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus; Posteriore Grenze: posteriore Grenze des MSM
IV	Kaudojuguläre Lk	Zwischen der Unterkante des Ringknorpels und der Klavikula um das untere Drittel der VJI lokalisierte Lk Anteriore Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus; Posteriore Grenze: posteriore Grenze des MSM
V	Lk des posterioren Dreiecks	Um die untere Hälfte des N. XI und die A. transversa colli lokalisierte Lk einschließlich der supraklavikulären Lk Obere Grenze: Zusammentreffen von MSM und M. trapezius; Untere Grenze: Klavikula; Anteriore Grenze: posteriore Grenze des MSM; Posteriore Grenze: Vorderkante des M. trapezius
VA		Oberhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Ebene
VB		Unterhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Ebene
VI	Lk des vorderen Kompartments	Prä- und paratracheale Lk, präkrikoidaler (Delphischer) Lk, perithyreoidale Lk einschließlich der Lk entlang des N. recurrens Obere Grenze: Zungenbein; Untere Grenze: Sternumoberkante; Laterale Grenzen: Aa. carotes communes

Lk Lymphknoten, VJI Vena jugularis interna, MSM M. sternocleidomastoideus, N.XI Nervus accessorius

3.2 Prätherapeutische Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen

Im Rahmen des Primärstaging bei Patienten mit Karzinomen der Kopf-Hals-Region werden neben der Palpation verschiedene bildgebende diagnostische Verfahren wie die B-Mode-Sonographie, die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT), die 18F-Fluordesoxyglucose(FDG)-Positronemissionstomographie (PET) sowie die PET/CT zur Detektion zervikaler Lymphknotenmetastasen eingesetzt. Die B-Mode-Sonographie gilt vielfach als Verfahren der ersten Wahl, wenn es um die Beurteilung vergrößerter oder unregelmäßig begrenzter Lymphknoten in der Kopf-Hals-Region geht (15, 16, 39, 43, 98). Sonographisch werden Lymphknoten einer Größe von mehr als 10 mm und rundlicher, unregelmäßig begrenzter Form als metastasensuspекt angesehen (57). Ergeben die genannten prätherapeutisch durchgeführten Untersuchungen keine Hinweise auf das Vorliegen zervikaler Lymphknotenmetastasen, so handelt es sich um einen so genannten klinischen N0-Hals (cN0-Hals). Bei klinischer Evidenz einer lymphogenen Metastasierung wird von einem cN+-Hals gesprochen.

3.3 Die Entwicklung chirurgischer Verfahren zur Therapie von Halslymphknotenmetastasen

Im 19. Jahrhundert wurde eine eingetretene lymphogene Metastasierung bei Patienten mit malignen Kopf-Hals-Tumoren von vielen Chirurgen als Zeichen der Unheilbarkeit gewertet (34). Die Entfernung einzelner Lymphknotenmetastasen im Rahmen der Resektion des Primärtumors stellte zu dieser Zeit eine gängige, wenn auch wenig effektive therapeutische Maßnahme dar. 1880 beschrieb Kocher die erste detaillierte Operationstechnik zur Ausräumung von Lymphknoten aus dem submandibulären Dreieck im Sinne eines Zuganges zur operativen Behandlung des Zungenkarzinoms (45). Volkmann berichtete 1882 über Lymphknotenausräumungen mit Resektion der Vena jugularis interna (93). Kurze Zeit später wurde das Konzept der prophylaktischen oder elektiven Ausräumung von Halslymphknoten entwickelt. So sprach sich Butlin in seinem 1885 herausgegebenen Lehrbuch für die elektive Entfernung zervikaler

Lymphknoten im Zuge der Resektion von Karzinomen der Zunge aus (11) . 1888 führte der polnische Chirurg Franciszek Jawdyski eine ausgedehnte En-bloc-Resektion von Lymphknotenmetastasen durch, die im Wesentlichen der später von Crile als Radikale Neck Dissection bezeichneten Operation entsprach. Die erste Beschreibung dieser Operationstechnik fand jedoch aufgrund der Veröffentlichung in polnischer Sprache international wenig Beachtung (89). Der entscheidende Fortschritt in der Therapie metastatisch besiedelter Halslymphknoten erfolgte durch George Washington Crile, der in einem 1906 in der englischsprachigen Literatur publizierten Artikel die Radikale Neck Dissection (RND) beschrieb (25). Diese Operation umfasst die Ausräumung der Halslymphknotenregionen I-V mit gleichzeitiger Entfernung des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna und des N. accessorius. Die mit einer RND einhergehende Morbidität ist hoch: Einschränkungen der Schultermobilität, Parästhesien und chronische Nacken- und Schulterschmerzen stellen wesentliche Folgeerscheinungen dieser Operation dar (34). Um die Morbiditätsrate zu senken, nahmen Chirurgen schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts Modifikationen dieser Operation vor: Barlett und Callander beschrieben bereits 1926 eine weniger radikale Form der Neck Dissection, bei der unter anderem der M. sternocleidomastoideus, die V. jugularis interna und der N. accessorius geschont wurden (6). 1945 gaben Dargent und Papillon die bilaterale Neck Dissection erstmalig als kurative Behandlungsform von Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege an und schlugen vor, zumindest eine V. jugularis interna zu erhalten (26). In der Folgezeit führten Chirurgen wieder vermehrt die klassische Radikale Neck Dissection durch, zu deren Verbreitung die Arbeiten des amerikanischen Chirurgen Hayes Martin aus den 50er Jahren wesentlich beitrugen (58). 1963 griff Suarez die Idee einer weniger radikalen Operation wieder auf und beschrieb in einem in der spanischsprachigen Literatur veröffentlichten Artikel als Erster die so genannte Funktionelle Neck Dissection (31). Bei dieser Operationstechnik, die sich an der Faszieneinteilung des Halses orientiert, wird mindestens eine der drei nicht lymphatischen Strukturen (V. jugularis interna, N. accessorius, M. sternocleidomastoideus) erhalten mit dem schon 1962 von Suarez formulierten Ziel, dem Patienten ein Maximum an Funktion zu erhalten, ohne die Prognose zu verschlechtern.

Später wurde der Begriff „Funktionelle Neck Dissection“ durch den Terminus „Modifiziert Radikale Neck Dissection“ ersetzt, wobei die Funktionelle Neck Dissection sowohl in der Erstbeschreibung durch Suarez als auch in der später bekannteren englischsprachigen Version Boccas (8) die Ausräumung der Halslymphknotenregionen II-V beinhaltet, während bei der Modifiziert Radikalen Neck Dissection (MRND) zusätzlich die Region I in das Präparat einbezogen wird (32, 35). Verschiedene Autoren trugen durch ihre Publikationen in der englischsprachigen Literatur dazu bei, dass sich die Modifiziert Radikale Neck Dissection zu einem populären Verfahren entwickelte. In den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde das Konzept der Selektiven Neck Dissection (SND) bekannt, wobei diese Operationstechnik als eine Weiterentwicklung der Funktionellen Neck Dissection angesehen werden kann (33). Die Ausräumung bestimmter Halslymphknotenregionen unter Erhalt der nicht lymphatischen Strukturen geht wesentlich auf die Untersuchungen von Lindberg und Skolnik zurück, die in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz besonders häufig metastatisch befallene Lymphknotengruppen identifizierten (55, 81).

3.4 Klassifikation der Neck Dissection

Neben den Begriffen der Radikalen und der Funktionellen bzw. Modifiziert Radikalen Neck Dissection existieren insbesondere für die verschiedenen Formen der Selektiven Neck Dissection eine Vielzahl unterschiedlicher Termini und Operationsstrategien, was die Nutzung der Literaturmitteilungen für wissenschaftliche Fragestellungen erheblich erschwert. Vor diesem Hintergrund sollte mit der 1991 von der *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* verabschiedeten Klassifikation der Neck Dissection eine einheitliche, systematische Nomenklatur geschaffen werden. In der von Robbins entwickelten Klassifikation wurde die in Tabelle 3 dargestellte Grundstruktur festgelegt (70).

Tab. 3 **Klassifikation der Neck Dissection (nach Robbins 1991)**

Radikale Neck Dissection (RND)	Standardverfahren zur Ausräumung der Halslevel I-V mit gleichzeitiger Entfernung des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna und des N. accessorius
Erweiterte Radikale Neck Dissection (ERND)	Ausräumung einer oder mehrerer zusätzlicher Lymphknotengruppen und / oder nicht lymphatischer Strukturen
Modifiziert Radikale Neck Dissection (MRND)	Ausräumung der Level I-V, allerdings unter Erhalt mindestens einer der bei der Radikalen Neck Dissection routinemäßig entfernten nicht lymphatischen Strukturen
Selektive Neck Dissection (SND)	es werden eine oder mehrere Lymphknotenregionen belassen, die bei der Radikalen Neck Dissection ausgeräumt werden

Die aktuelle, im Jahr 2000 publizierte Klassifikation der Neck Dissection weist gegenüber der Originalversion von 1991 nur geringe Unterschiede auf, die vor allem die Beschreibung der Formen der Selektiven Neck Dissection betreffen (71). So wurde die Selektive Neck Dissection in der Klassifikation von 1991 in supraomohyoidale, anterolaterale, laterale, posterolaterale Neck Dissection und einige Sonderformen unterschieden. In der überarbeiteten Version aus dem Jahr 2000 wurde die Terminologie dahingehend verändert, dass hinter der Operationsbezeichnung *Selektive Neck Dissection* in Klammern die jeweils ausgeräumten Lymphknotenregionen angegeben werden, so dass beispielsweise der Begriff supraomohyoidale Neck Dissection durch SND (I-III) ersetzt wurde.

3.5 Einschlusskriterien

In der vorliegenden Untersuchung wurden sämtliche Patienten berücksichtigt, bei denen aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx im Zeitraum vom 01.04.1998 bis zum 31.08.2008 in der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde eine Neck Dissection im Rahmen der Primärtherapie durchgeführt wurde.

Nicht berücksichtigt wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen oben genannter Lokalisationen, die einer primären Radio-Chemotherapie zugeführt wurden.

3.6 Datenerhebung und Datenerfassung

Sämtliche Daten wurden retrospektiv erhoben. Zunächst wurden mit Hilfe der kliniksinternen Operationsdokumentation alle Patienten identifiziert, bei denen im oben genannten Zeitraum im Rahmen eines primär chirurgischen Behandlungskonzeptes eine Neck Dissection durchgeführt wurde. Anhand der Patientenakten wurden anschließend diejenigen Patienten identifiziert, welche die oben genannten Kriterien erfüllten. Letztlich konnten insgesamt 200 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Die Patientendaten wurden anhand eines speziell angefertigten Erhebungsbogens standardisiert erfasst. Dieser enthielt Angaben zu Patientenalter, Geschlecht, präoperativer Sonographie (B-Mode), Tumorlokalisierung und – ausdehnung, Zeitpunkt und Art der Neck Dissection, Histologie des Neck Dissection-Präparates sowie zur TNM-Klassifikation nach UICC. Die Angaben zur klinischen Lymphknotenklassifikation wurden den im Rahmen der initialen Ultraschalluntersuchung angefertigten Zeichnungen entnommen. In der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde wird der sonographische Befund auf einem standardisierten Bogen durch Größenbeschreibung und Einzeichnen metastasensuspекter Lymphknoten in ein Schema der zervikalen Lymphknotenregionen dokumentiert. Als

metastasensuskzept wurden Lymphknoten einer Größe von mehr als 10 mm angesehen. Durch die detaillierte Auswertung der Operationsberichte konnten die Tumorlokalisation und- ausdehnung bestimmt und sowohl für die tumortragende (ipsilaterale) Halsseite als auch für die kontralaterale Halsseite erhoben werden, ob und welche Lymphknotenregionen und nicht lymphatische Strukturen im Rahmen der Operation erfasst wurden. Mit Hilfe dieser Angaben konnte somit die Art der durchgeführten Neck Dissection retrospektiv definitiv bestimmt werden. Das Neck Dissection-Präparat wird nach erfolgter Exstirpation entsprechend den jeweiligen Halsleveln in separate Behältnisse verbracht und anschließend zur histologischen Aufarbeitung in das Institut für Pathologie versandt. Den pathologischen Befunden wurden die Angaben zu eventuell vorhandenen Lymphknotenmetastasen in den Leveln I, IIA und IIB entnommen. Die pathologischen T- und N-Kategorien der Tumoren nach UICC wurden durch Auswertung der pathologischen Berichte bestimmt. Die M-Kategorien wurden den radiologischen Befunden entnommen.

Tabelle 4 zeigt die aktuell gültige TNM-Tumorklassifikation der UICC (International Union Against Cancer) von 2002 (90).

Tab. 4 **TNM-Tumorklassifikation (UICC 2002) (90)**

<u>N-Kategorien</u>	
N0	keine Lymphknotenmetastase
N1	ein ipsilateraler Lk < 3cm
N2a	ein ipsilateraler Lk > 3cm ≤ 6cm
N2b	multiple ipsilaterale Lk ≤ 6cm
N2c	multiple bilaterale Lk ≤ 6cm
N3	Lk > 6cm
<u>T-Kategorien</u>	
Oropharynx:	
T1	≤ 2cm
T2	> 2cm ≤ 4cm
T3	> 4cm
T4a	Infiltration Nachbarstrukturen (Larynx, Zungenmuskulatur, harter Gaumen, Unterkiefer)
T4b	Infiltration Nachbarstrukturen (M. pterygoideus lat., Schädelbasis, A. carotis int.)
Larynx:	
<i>Supraglottis</i>	
T1	auf Supraglottis begrenzt, normale SL (Stimm lippen) Beweglichkeit
T2	überschreitet Supraglottis, normale SL Beweglichkeit
T3	SL Fixation oder Überschreitung laryngealer Grenzen (Postkrikoid)
T4a	Infiltration Schildknorpel u/o Nachbarstrukt. (Halsweichteile, Schilddrüse, Ösophagus)
T4b	Infiltration Prävertebralraum, Mediastinum, A. carotis int.
<i>Glottis</i>	
T1	auf SL begrenzt, T1a: eine SL, T1b: beide SL
T2	erreicht Sub- oder Supraglottis, normale oder eingeschränkte SL Bewegung
T3	SL Fixation, auf Larynx begrenzt, u/o Infiltr. Postkrikoid, u/o präepiglott. Gewebe
T4a	Infiltration Schildknorpel u/o Nachbarstrukt. (Halsweichteile, Schilddrüse, Ösophagus)
T4b	Infiltration Prävertebralraum, Mediastinum, A. carotis int.
<i>Subglottis</i>	
T1	auf Subglottis begrenzt, normale SL Beweglichkeit
T2	erreicht Stimm lippe, normale oder eingeschränkte SL Beweglichkeit
T3	auf Larynx begrenzt mit SL Fixation
T4a	Infiltration Schildknorpel u/o Nachbarstrukt. (Halsweichteile, Schilddrüse, Ösophagus)
T4b	Infiltration Prävertebralraum, Mediastinum, A. carotis int.
Hypopharynx:	
T1	begrenzt auf einen Unterbezirk u/o ≤ 2cm
T2	begrenzt auf 2 Unterbezirke u/o ≥ 2cm ≤ 4cm
T3	> 4 cm oder Fixation des Hemilarynx
T4a	Infiltration Nachbarstrukturen (Schildknorpel, Schilddr., Ösophag., Halsgefäßscheide)
T4b	Infiltration prävertebrale Faszie o. A. carotis int. o. Strukturen Mediastinum

3.7 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in einer SPSS-basierten Datenbank (SPSS Version 10.0.7) archiviert und statistisch ausgewertet. Nach Durchführung einer Plausibilitätsprüfung wurde zunächst eine deskriptive Statistik für das Gesamtkollektiv erstellt. Anschließend erfolgte eine Subgruppenanalyse entsprechend den drei erfassten Tumorlokalisationen. Die Berechnung der 95%- Konfidenzintervalle erfolgte nach der Methode von Clopper-Pearson.

Die statistische Beratung und Analyse der Daten erfolgte mit Unterstützung von Herrn Priv.- Doz. Dr. Hans-Helge Müller, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg.

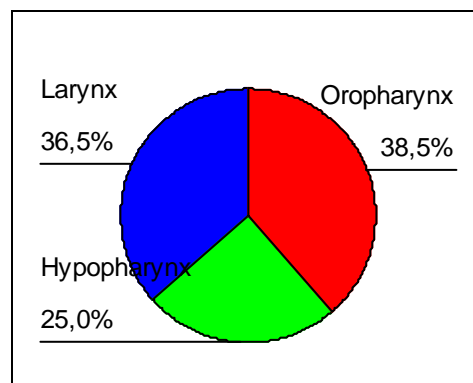
4. Ergebnisse

4.1 Deskription des Patientenkollektivs

Das Gesamtkollektiv umfasste 200 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx. Die Geschlechterverteilung betrug dabei 85,5% (n=171) männliche zu 14,5% (n=29) weiblichen Patienten. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug das durchschnittliche Alter der Patienten 58,2 Jahre (Range: 35,1 bis 80,7 Jahre).

Patienten mit einem Oropharynxkarzinom bildeten mit 38,5% (n=77) den größten Anteil des Gesamtkollektivs, bei 36,5% (n=73) der Patienten war der Primärtumor im Larynx lokalisiert und bei 25% (n=50) der Patienten wurde ein Hypopharynxkarzinom diagnostiziert.

Abb. 2 Verteilung der Primärtumorlokalisationen



Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 30% (n= 60) der Patienten bereits verstorben, wobei die mittlere Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an bei 25,4 Monaten lag. Der Nachbeobachtungszeitraum vom Zeitpunkt der Diagnose betrug durchschnittlich 43,7 Monate.

Insgesamt wurden bei den 200 in diese Studie eingeschlossenen Patienten 301 Neck Dissections durchgeführt. 101 Patienten erhielten eine beidseitige Neck Dissection, während bei 99 Patienten ausschließlich eine ipsilaterale Sanierung der Halslymphknoten erfolgte. Bei 100 der 200 ipsilateral operierten Patienten lag klinisch eine N0-Situation vor, während der Hals in den anderen 100 Fällen klinisch als N+ klassifiziert wurde. Die 99 Operationen der kontralateralen Halsseite erfolgten in 86 Fällen bei einem klinisch unauffälligen Hals sowie in 15 Fällen bei Patienten mit einem klinischen N+-Hals. Tabelle 5 stellt die durchgeführten Formen der Neck Dissection bei allen 200 Patienten dar.

Tab. 5 **Gesamtkollektiv: Formen der Neck Dissection**

Form der Neck Dissection:	Anzahl der Fälle:
RND ipsilateral	2% (n=4)
MRND ipsilateral	33,5% (n=67)
SND (I-III) ipsilateral	1% (n=2)
SND (I-IV) ipsilateral	1,5% (n=3)
SND (II-IV) ipsilateral	9% (n=18)
SND (II-V) ipsilateral	2,5% (n=5)
RND ipsilateral, MRND kontralateral	1,5% (n=3)
RND ipsilateral, SND (I-III) kontralateral	0,5% (n=1)
RND ipsilateral, SND (I-IV) kontralateral	0,5% (n=1)
RND ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	0,5% (n=1)
MRND beidseits	9% (n=18)
MRND ipsilateral, SND (I-III) kontralateral	3% (n=6)
MRND ipsilateral, SND (I-IV) kontralateral	7% (n=14)
MRND ipsilateral, SND (II-III) kontralateral	1% (n=2)
MRND ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	13% (n=26)
SND (I-IV) beidseits	3% (n=6)
SND (I-III) beidseits	2% (n=4)
SND (II-IV) beidseits	7,5% (n=15)
SND (I-IV) ipsilateral, SND (I-III) kontralateral	0,5% (n=1)
SND (I-IV) ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	0,5% (n=1)
SND (II-V) ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	0,5% (n=1)
SND (II-V) ipsilateral, SND (II-III) kontralateral	0,5% (n=1)

RND Radikale Neck Dissection, MRND Modifiziert Radikale Neck Dissection, SND Selektive Neck Dissection

Bei keinem Patienten ergaben die primären Staging-Untersuchungen Hinweise auf das Vorliegen von Fernmetastasen, so dass alle Tumoren als M0 klassifiziert wurden. Die entsprechenden pathologischen pT- und pN-Kategorien (UICC) aller Patienten zeigt Tabelle 6.

Tab. 6 **Gesamtkollektiv: pT- und pN-Kategorien**

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Gesamt
T1	23	9	3	14	2	0	51
T2	43	9	4	32	7	2	97
T3	21	2	0	4	7	1	35
T4	6	4	0	3	4	0	17
Gesamt	93	24	7	53	20	3	200

Der ipsilaterale Level I wurde bei 160 Patienten in die Neck Dissection einbezogen. In 52 Fällen wurde zusätzlich der kontralaterale Level I operativ saniert. Die Dissektion des ipsilateralen Level I erfolgte in 68 Fällen bei einem klinischen N0-Hals sowie in 92 Fällen bei einem klinischen N+-Hals. Der kontralaterale Level I wurde bei 40 Patienten mit einem klinischen N0-Hals und bei 12 Patienten mit einem klinischen N+-Hals operativ ausgeräumt. Insgesamt wurden bei 10 Patienten in der histopathologischen Untersuchung Metastasen im Bereich des Level I detektiert, die in einem Fall bilateral lokalisiert waren. In allen 10 Fällen von ipsilateralen Metastasen in dieser Region lagen bereits prätherapeutisch Hinweise auf eine lymphogene Metastasierung vor. Bei dem Patienten mit bilateralen Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level I war die kontralaterale Halsseite klinisch als metastasenfrei eingeschätzt worden.

Bei allen 200 Patienten dieser Studie wurde der Level II zumindest ipsilateral operiert. Die zusätzliche Ausräumung des kontralateralen Level II erfolgte in 101 Fällen. Insgesamt wurden bei 84 Patienten Metastasen im Level II nachgewiesen, die in 82 Fällen ipsilateral und in 14 Fällen kontralateral lokalisiert waren. Bei 67 Patienten beschränkte sich die Metastasierung auf den

Sublevel IIA, in 8 Fällen auf den Sublevel IIB und bei 9 Patienten wurden Metastasen in beiden Subleveln detektiert.

Im Bereich des Level IIA wurden insgesamt bei 75 Patienten Metastasen diagnostiziert. Bei 61 dieser Patienten war ausschließlich der ipsilaterale Level IIA von einer Metastasierung betroffen, in einem Fall zeigten sich ausschließlich kontralateral Metastasen und in 13 Fällen lag eine bilaterale Metastasierung in dieser Region vor. In den 74 Fällen von ipsilateralen Metastasen im Bereich des Level IIA wurden diese in 3 Fällen in einem klinischen N0-Hals und in 71 Fällen in einem klinischen N+-Hals nachgewiesen. Kontralateral wurden in 4 präoperativ als N0 klassifizierten Halsseiten histologisch Metastasen identifiziert, wobei bei den betroffenen Patienten ipsilateral eine N+-Situation vorlag. 10 der 14 Fälle von kontralateralen Metastasen im Bereich des Level IIA traten bei Patienten mit klinischem N+-Hals auf.

Eine lymphogene Metastasierung im Bereich des Level IIB lag bei 17 Patienten vor. In allen 17 Fällen waren die Metastasen ipsilateral lokalisiert. In 2 Fällen wurden in einem klinisch als unauffällig beurteilten Hals Lymphknotenmetastasen in dieser Region gefunden.

Bei 23 der 200 Patienten wurden ausschließlich außerhalb der Level I und II ipsilateral Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Kontralateral lagen insgesamt bei 6 Patienten ausschließlich außerhalb der Level I und II Metastasen vor.

In den folgenden Tabellen wird die Verteilung der Halslymphknotenmetastasen auf die Level I, IIA und IIB bei allen 200 untersuchten Patienten dargestellt. In Tabelle 7a beziehen sich die Raten pathologisch nachgewiesener Lymphknotenmetastasen und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle auf alle Patienten. Die in Tabelle 7b angegebenen Metastasierungshäufigkeiten beziehen sich hingegen ausschließlich auf die Patienten, bei denen eine Dissektion des entsprechenden Levels vorgenommen wurde.

Tab. 7a Verteilung von Lymphknotenmetastasen auf die Level I, IIA und IIB bei 200 Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen

	Gesamt			cN0-Halsseiten			cN+-Halsseiten		
	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *1)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *2)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *3)
ipsilateral gesamt	200	107	53,5 [46,3-60,6]	100	7	7,0 [2,9-13,9]	100	100	100 [96,4-100]
Level I	160	10	5,0 [2,4-9]	68	0	0 [0-3,6]	92	10	10,0 [4,9-17,6]
Level II gesamt	200	82	41,0 [34,1-48,2]	100	5	5,0 [1,6-11,3]	100	77	77,0 [67,5-84,8]
Level IIA	200	74	37,0 [30,3-44,1]	100	3	3,0 [0,6-8,5]	100	71	71,0 [61,1-79,6]
Level IIB	200	17	8,5 [5,0-13,3]	100	2	2,0 [0,2-7,0]	100	15	15,0 [8,6-23,5]
nur andere Level		23			2			21	
kontralateral gesamt	101	20	10,0 [6,2-15,0]	86	5	2,7 [0,9-6,2]	15	15	100 [78,2-100]
Level I	52	1	0,5 [0,01-2,7]	40	1	0,5 [0,01-3,0]	12	0	0 [0-21,8]
Level II gesamt	101	14	7,0 [3,9-11,5]	86	4	2,2 [0,6-5,4]	15	10	66,7 [38,4-88,2]
Level IIA	101	14	7,0 [3,9-11,5]	86	4	2,2 [0,6-5,4]	15	10	66,7 [38,4-88,2]
Level IIB	101	0	0 [0-1,8]	86	0	0 [0-2,0]	15	0	0 [0-21,8]
nur andere Level		6			1			5	

ND Neck Dissection; pN+ pathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen; cN0 klinischer N0-Hals; cN+ klinischer N+-Hals; KI Konfidenzintervall

*1) alle Raten bezogen auf 200 Patienten

*2) ipsilateral: Raten bezogen auf 100 Patienten mit cN0-Hals
kontralateral: Raten bezogen auf 185 Patienten mit cN0-Hals (86 Patienten + 99 kontralateral nicht operierte Patienten)

*3) ipsilateral: Raten bezogen auf 100 Patienten mit cN+-Hals
kontralateral: Raten bezogen auf 15 Patienten mit cN+-Hals

Tab. 7b **Metastasierungsraten für die Level I, IIA und IIB bezogen auf die Patienten des Gesamtkollektivs, bei denen eine Dissektion des entsprechenden Levels erfolgte**

	Gesamt			cN0-Halsseiten			cN+-Halsseiten		
	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *1)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *2)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *3)
ipsilateral gesamt	200	107	53,5 [46,3-60,6]	100	7	7,0 [2,9-13,9]	100	100	100 [96,4-100]
Level I	160	10	6,3 [3,0-11,2]	68	0	0 [0-5,3]	92	10	10,9 [5,4-19,1]
Level II gesamt	200	82	41,0 [34,1-48,2]	100	5	5,0 [1,6-11,3]	100	77	77,0 [67,5-84,8]
Level IIA	200	74	37,0 [30,3-44,1]	100	3	3,0 [0,6-8,5]	100	71	71,0 [61,1-79,6]
Level IIB	200	17	8,5 [5,0-13,3]	100	2	2,0 [0,2-7,0]	100	15	15,0 [8,6-23,5]
nur andere Level		23			2			21	
kontralateral gesamt	101	20	19,8 [12,5-28,9]	86	5	5,8 [1,9-13,0]	15	15	100 [78,2-100]
Level I	52	1	2,0 [0,05-10,3]	40	1	2,5 [0,06-13,2]	12	0	0 [0-26,5]
Level II gesamt	101	14	13,9 [7,8-22,2]	86	4	4,6 [1,3-11,5]	15	10	66,7 [38,4-88,2]
Level IIA	101	14	13,9 [7,8-22,2]	86	4	4,6 [1,3-11,5]	15	10	66,7 [38,4-88,2]
Level IIB	101	0	0 [0-3,6]	86	0	0 [0-4,2]	15	0	0 [0-21,8]
nur andere Level		6			1			5	

*1), *2), *3): alle Raten bezogen auf die Patienten, bei denen eine Dissektion des jeweiligen Level erfolgte

4.2 Patienten mit Oropharynxkarzinomen

Bei 77 in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurde ein im Oropharynx lokalisiertes Karzinom diagnostiziert. Bei 3 dieser Patienten zeigte sich eine Ausdehnung des Befundes bis in den Hypopharynx. In 85,7 % (n= 66) der Fälle zeigte sich eine ipsilaterale Tumorausdehnung. Eine Mittellinien-überschreitung wurde bei 6 Patienten festgestellt. Bei weiteren 5 Patienten lag eine bilaterale Tumorausdehnung vor. 76,6% (n=59) der Patienten mit einem Oropharynxkarzinom waren männlich, 23,4% (n=18) weiblich. Das Durchschnittsalter in dieser Patientengruppe lag bei 56,5 Jahren (Range: 40 bis 80,7 Jahre). 28,6% (n=22) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben, wobei die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose bei durchschnittlich 27,4 Monaten lag. Der Nachbeobachtungszeitraum für die verbleibenden 71,4% (n=55) betrug durchschnittlich 49,8 Monate.

Insgesamt wurden in dieser Patientengruppe 107 Neck Dissections durchgeführt. Der ipsilaterale Lymphabfluss wurde bei allen 77 Patienten operativ saniert. In 38 Fällen wurde der ipsilaterale Hals klinisch als N0 sowie in 39 Fällen als N+ klassifiziert. Die kontralaterale Halsseite wurde zusätzlich bei 30 der 77 Patienten operiert. In 28 dieser Fälle wurde eine Neck Dissection bei einem klinischen N0-Hals vorgenommen. In 2 Fällen erfolgte der Eingriff bei klinischer N+-Situation. Alle in dieser Patientengruppe durchgeführten Formen der Neck Dissection sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tab. 8 **Formen der Neck Dissection bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen**

Form der Neck Dissection:	Anzahl der Fälle:
RND ipsilateral	1,3% (n=1)
MRND ipsilateral	53,2% (n=41)
SND (I-III) ipsilateral	2,6% (n=2)
SND (II-IV) ipsilateral	2,6% (n=2)
SND (II-V) ipsilateral	1,3% (n=1)
RND ipsilateral, MRND kontralateral	2,6% (n=2)
RND ipsilateral, SND (I-III) kontralateral	1,3% (n=1)
RND ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	1,3% (n=1)
MRND beidseits	6,5% (n=5)
MRND ipsilateral, SND (I-III) kontralateral	5,2% (n=4)
MRND ipsilateral, SND (I-IV) kontralateral	7,8% (n=6)
MRND ipsilateral, SND (II-III) kontralateral	1,3% (n=1)
MRND ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	3,9% (n=3)
SND (I-III) beidseits	3,9% (n=3)
SND (II-IV) beidseits	3,9% (n=3)
SND (I-IV) ipsilateral, SND (I-III) kontralateral	1,3% (n=1)

Die entsprechenden pT- und pN-Kategorien (UICC) der einzelnen Tumoren sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tab. 9 **Patienten mit Oropharynxkarzinomen: pT und pN-Kategorien**

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Gesamt
T1	15	3	1	7	0	0	26
T2	18	3	2	13	3	1	40
T3	2	1	0	3	0	1	7
T4	1	1	0	0	2	0	4
Gesamt	36	8	3	23	5	2	77

4.2.1 Metastasierung im Bereich des Level I bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen

Der Level I wurde insgesamt bei 71 von 77 Patienten in die Neck Dissection einbezogen. Bei 51 Patienten wurde ausschließlich der ipsilaterale Level I ausgeräumt. In 20 Fällen wurde der Level I bilateral operiert. Insgesamt wurden bei 5 Patienten in dieser Region histologisch Metastasen detektiert. In allen Fällen war die ipsilaterale Halsseite betroffen und es lagen klinische Hinweise auf Lymphknotenmetastasen vor. In 3 Fällen lagen synchron Metastasen im Level IIA derselben Seite vor. Unter den 5 Patienten mit Metastasen im Bereich des Level I befand sich ein Patient mit einem auf den Hypopharynx übergreifenden Tumor. In einem Fall zeigte sich eine bilaterale Tumorausdehnung. In 3 Fällen wurden die Primärtumoren als pT2 N2b und in jeweils einem Fall als pT2 N2c bzw. pT4 N2c klassifiziert.

4.2.2 Metastasierung im Bereich des Level II bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen

Die Lymphknoten im Bereich des Level II wurden bei allen 77 Patienten ipsilateral ausgeräumt. In 30 Fällen wurde zusätzlich der kontralaterale Level II operiert. Insgesamt zeigten sich bei 32 Patienten in dieser Region Metastasen, die in 22 Fällen ausschließlich im Sublevel IIA, in 5 Fällen ausschließlich im Sublevel IIB sowie in 5 Fällen in beiden Subregionen lokalisiert waren.

4.2.3 Metastasierung im Bereich des Level IIA bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen

Bei 27 Patienten wurden histologisch Metastasen im Bereich des Level IIA detektiert. In 23 Fällen waren die Metastasen ausschließlich ipsilateral lokalisiert. Eine bilaterale Metastasierung zeigte sich in 4 Fällen. Ipsilaterale Metastasen fanden sich in 2 Fällen eines klinischen N0-Halses sowie in 25 Fällen eines klinischen N+-Halses. Kontralaterale Metastasen traten bei 2

Patienten mit klinischer N0-Halsseite auf, deren ipsilaterale Halsseite klinisch als N+ klassifiziert wurde. Bei den anderen beiden Patienten mit kontralateralen Metastasen im Bereich des Level IIA lag klinisch ein N+-Hals vor. Ipsilaterale Metastasen im Level IIA waren in 3 Fällen mit Metastasen im Level I sowie in 5 Fällen mit Metastasen im Level IIB assoziiert. Bei 26 Patienten blieb der Primärtumor auf den Oropharynx begrenzt und infiltrierte in einem Fall auch den Hypopharynx. In 3 Fällen lag eine Überschreitung der Mittellinie vor. Bei 2 Patienten wurde eine bilaterale Tumorausdehnung festgestellt. Die Verteilung der pT- und pN-Kategorien gibt Tabelle 10 wieder.

Tab. 10 **Metastasierung im Bereich des Level IIA bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen: pT/pN-Kategorien**

	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Gesamt
T1	1	1	5	0	0	7
T2	3	0	9	3	1	16
T3	1	0	1	0	0	2
T4	0	0	0	2	0	2
Gesamt	5	1	15	5	1	27

4.2.4 **Metastasierung im Bereich des Level IIB bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen**

Bei 10 von 77 Patienten mit Oropharynxkarzinomen wurden Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level IIB nachgewiesen, die in allen Fällen ipsilateral lokalisiert waren. Bei allen 10 Patienten wurden in der präoperativen Ultraschalluntersuchung ipsilateral Lymphknotenmetastasen identifiziert. In 5 der 10 Fälle waren synchron Metastasen im Bereich des ipsilateralen Level IIA vorhanden. In einem Fall lag eine isolierte Metastase im Bereich des Level IIB vor. Bei einem der 10 Patienten hatte der Tumor die Mittellinie überschritten. Bei einem weiteren Patienten lag eine bilaterale Tumorausdehnung vor. In 4

Fällen wurde der Tumor als pT2 N2b klassifiziert. In 2 Fällen lag ein Tumor der Größe T3 bei einem Halslymphknotenstatus entsprechend der Situation N2b vor. Jeweils in einem Fall trafen die Kategorien pT1 N1, pT2 N2a, pT2 N2c und pT3 N3 zu.

Die Verteilung der Halslymphknotenmetastasen auf die Level I, IIA und IIB bei den Patienten mit Oropharynxkarzinomen zeigen die Tabellen 11a und 11b.

Tab. 11a Verteilung von Lymphknotenmetastasen auf die Level I, IIA und IIB bei 77 Patienten mit Oropharynxkarzinomen

	Gesamt			cN0-Halsseiten			cN+-Halsseiten		
	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *1)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *2)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *3)
ipsilateral gesamt	77	41	53,2 [41,5-64,7]	38	2	5,3 [2,9-13,9]	39	39	100 [90,1-100]
Level I	71	5	6,5 [2,1-14,5]	33	0	0 [0-9,2]	38	5	12,8 [4,3-27,4]
Level II gesamt	77	32	41,6 [30,4-53,4]	38	2	5,3 [2,9-13,9]	39	30	76,9 [60,7-88,9]
Level IIA	77	27	35,0 [24,5-46,8]	38	2	5,3 [2,9-13,9]	39	25	64,1 [47,2-78,8]
Level IIB	77	10	13,0 [6,4-22,6]	38	0	0 [0-9,2]	39	10	25,6 [13,0-42,1]
nur andere Level		7			0			7	
kontralateral gesamt	30	5	6,5 [2,1-14,5]	28	3	4,0 [0,8-11,2]	2	2	100 [15,8-100]
Level I	20	0	0 [0-4,7]	18	0	0 [0-4,5]	2	0	0 [0-84,2]
Level II gesamt	30	4	5,2 [1,4-12,8]	28	2	2,7 [0,3-9,3]	2	2	100 [15,8-100]
Level IIA	30	4	5,2 [1,4-12,8]	28	2	2,7 [0,3-9,3]	2	2	100 [15,8-100]
Level IIB	30	0	0 [0-4,7]	28	0	0 [0-4,5]	2	0	0 [0-84,2]
nur andere Level		1			1			0	

ND Neck Dissection; pN+ pathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen; cN0 klinischer N0-Hals; cN+ klinischer N+-Hals; KI Konfidenzintervall

*1) alle Raten bezogen auf 77 Patienten

*2) ipsilateral: Raten bezogen auf 38 Patienten mit cN0-Hals
kontralateral: Raten bezogen auf 75 Patienten mit cN0-Hals (28 Patienten + 47 kontralateral nicht operierte Patienten)

*3) ipsilateral: Raten bezogen auf 39 Patienten mit cN+-Hals
kontralateral: Raten bezogen auf 3 Patienten mit cN+-Hals

Tab. 11b **Metastasierungsraten für die Level I, IIA und IIB bezogen auf die Patienten mit Oropharynxkarzinomen, bei denen eine Dissektion des entsprechenden Levels erfolgte**

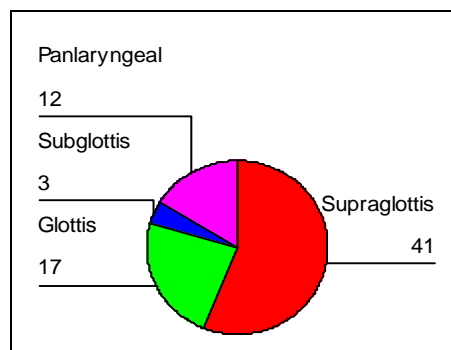
	Gesamt			cN0-Halsseiten			cN+-Halsseiten		
	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *1)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *2)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *3)
ipsilateral gesamt	77	41	53,2 [41,5-64,7]	38	2	5,3 [2,9-13,9]	39	39	100 [90,1-100]
Level I	71	5	7,0 [2,3-15,7]	33	0	0 [0-10,6]	38	5	13,2 [4,4-28,1]
Level II gesamt	77	32	41,6 [30,4-53,4]	38	2	5,3 [2,9-13,9]	39	30	76,9 [60,7-88,9]
Level IIA	77	27	35,0 [24,5-46,8]	38	2	5,3 [2,9-13,9]	39	25	64,1 [47,2-78,8]
Level IIB	77	10	13,0 [6,4-22,6]	38	0	0 [0-9,2]	39	10	25,6 [13,0-42,1]
nur andere Level		7			0			7	
kontralateral gesamt	30	5	16,7 [5,6-16,7]	28	3	10,7 [2,3-28,2]	2	2	100 [15,8-100]
Level I	20	0	0 [0-16,8]	18	0	0 [0-19,5]	2	0	0 [0-84,2]
Level II gesamt	30	4	13,3 [3,8-30,7]	28	2	7,1 [0,9-23,5]	2	2	100 [15,8-100]
Level IIA	30	4	13,3 [3,8-30,7]	28	2	7,1 [0,9-23,5]	2	2	100 [15,8-100]
Level IIB	30	0	0 [0-11,6]	28	0	0 [0-12,3]	2	0	0 [0-84,2]
nur andere Level		1			1			0	

*1), *2), *3): alle Raten bezogen auf die Patienten, bei denen eine Dissektion des jeweiligen Level erfolgte

4.3 Patienten mit Larynxkarzinomen

Von den 73 an einem Larynxkarzinom erkrankten Patienten litten 56,2 % (n=41) unter einem supraglottischen Karzinom. 23,3% (n=17) der Patienten hatten ein glottisches Larynxkarzinom entwickelt und 4,1% (n=3) ein subglottisches Karzinom. Bei 12 Patienten (16,4%) wurde ein panlaryngeales Karzinom diagnostiziert.

Abb. 3 Verteilung der Tumoren auf die Bezirke des Larynx



Bei 27,4% (n=20) der Patienten lag eine Überschreitung der Mittellinie vor. Ein bilaterales Tumorwachstum wurde bei 20,5% (n=15) der Patienten diagnostiziert. 91,8% (n=67) der Patienten mit einem Larynxkarzinom waren Männer, während der Anteil an Frauen in dieser Gruppe bei 8,2% (n=6) lag. Das Durchschnittsalter betrug 60,1 Jahre (Range: 41,7 Jahre bis 79,2 Jahre). 24 % (n=18) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit ab dem Diagnosezeitpunkt lag bei 23,2 Monaten. Für die übrigen 55 Patienten lag der Nachbeobachtungszeitraum bei durchschnittlich 41,6 Monaten.

Bei den Patienten mit einem Larynxkarzinom wurden insgesamt 122 Neck Dissections durchgeführt. Alle 73 Patienten wurden ipsilateral operiert. In 48 Fällen wurde der ipsilaterale Hals präoperativ als N0 sowie in 25 Fällen als N+ klassifiziert. Eine zusätzliche Sanierung des kontralateralen Lymphabflusses erfolgte bei 43 Patienten mit einem klinisch unauffälligen Hals sowie bei 6

Patienten mit klinischem Verdacht auf eine kontralaterale Metastasierung. Das Operationsspektrum ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tab. 12 **Formen der Neck Dissection bei Patienten mit Larynxkarzinomen**

Form der Neck Dissection:	Anzahl der Fälle:
MRND ipsilateral	11% (n=8)
SND (I-IV) ipsilateral	4,1% (n=3)
SND (II-IV) ipsilateral	16,4% (n=12)
SND (II-V) ipsilateral	1,4% (n=1)
MRND beidseits	11% (n=8)
MRND ipsilateral, SND (I-III) kontralateral	2,7% (n=2)
MRND ipsilateral, SND (II-III) kontralateral	1,4% (n=1)
MRND ipsilateral, SND (I-IV) kontralateral	4,1% (n=3)
MRND ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	19,2% (n=14)
SND (I-III) beidseits	1,4% (n=1)
SND (I-IV) beidseits	6,8% (n=5)
SND (II-IV) beidseits	16,4% (n= 12)
SND (I-IV) ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	1,4% (n=1)
SND (II-V) ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	1,4% (n=1)
SND (II-V) ipsilateral, SND (II-III) kontralateral	1,4% (n=1)

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die entsprechenden pT- und pN-Kategorien der einzelnen Tumoren.

Tab. 13 **Patienten mit Larynxkarzinomen: pT und pN-Kategorien**

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Gesamt
T1	7	3	1	1	1	0	13
T2	19	0	1	8	3	0	31
T3	15	1	0	0	2	0	18
T4	5	3	0	1	2	0	11
Gesamt	46	7	2	10	8	0	73

4.3.1 Metastasierung im Bereich des Level I bei Patienten mit Larynxkarzinomen

Bei 46 von 73 Patienten wurde der Level I in die Neck Dissection einbezogen. Bei 27 dieser Patienten beschränkte sich die Operation auf die ipsilaterale Halsseite, während bei 19 Patienten zusätzlich eine Ausräumung des kontralateralen Level I vorgenommen wurde. Insgesamt wurden bei 3 Patienten im Bereich des Level I histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, die in 2 Fällen ausschließlich ipsilateral lokalisiert waren und in einem Fall bilateral auftraten. In allen 3 Fällen von ipsilateralen Metastasen wurde der Hals prätherapeutisch als N+ klassifiziert. Bei dem Patienten mit einer zusätzlichen kontralateralen Metastasierung wurde die kontralaterale Halsseite klinisch als unauffällig beurteilt. Bei den beiden Patienten mit ausschließlich ipsilateralen Metastasen im Bereich des Level I lagen synchron Metastasen im Level IIA vor. Bei dem dritten Patienten zeigten sich bilaterale Metastasen auch im Bereich des Level IIA sowie ipsilaterale Metastasen im Bereich des Level IIB. Bei 2 Patienten wurde ein Karzinom der Supraglottis diagnostiziert und ein Patient litt an einem subglottischem Karzinom. Die Tumoren wurden als pT1 N2b, pT1 N2c sowie pT2 N2b klassifiziert.

4.3.2 Metastasierung im Bereich des Level II bei Patienten mit Larynxkarzinomen

Die Lymphknoten im Bereich des Level II wurden bei allen 73 Patienten ipsilateral ausgeräumt. In 49 Fällen wurde zusätzlich der kontralaterale Level II operiert. Insgesamt wurden in dieser Region bei 25 Patienten Metastasen nachgewiesen, die in 2 Fällen ausschließlich im Sublevel IIA, in einem Fall ausschließlich im Sublevel IIB sowie in 3 Fällen in beiden Subregionen lokalisiert waren.

4.3.3 Metastasierung im Bereich des Level IIA bei Patienten mit Larynxkarzinomen

Bei 22 Patienten wurden histologisch Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level IIA identifiziert. In 16 Fällen waren die Metastasen ausschließlich ipsilateral lokalisiert. Eine bilaterale Metastasierung im Bereich des Level IIA zeigte sich bei 5 Patienten. In einem Fall wurden ausschließlich im kontralateralen Level IIA Metastasen detektiert. Bei den 21 Patienten mit ipsilateralen Metastasen in dieser Region wurde die Halsseite in einem Fall klinisch als N0 sowie in 20 Fällen als N+ klassifiziert. In 2 der 6 Fälle von kontralateralen Metastasen wurde die kontralaterale Halsseite als metastasenfrei beurteilt, während ipsilateral klinisch Metastasen diagnostiziert wurden. In den 4 weiteren Fällen wurde der kontralaterale Hals klinisch als N+ klassifiziert. In jeweils 2 Fällen waren ipsilaterale Metastasen im Level IIA mit Metastasen im Level I bzw. IIB assoziiert. Bei einem Patienten wurden in den Leveln I und IIA bilateral sowie im Level IIB ipsilateral Metastasen nachgewiesen. Die Gruppe der Patienten mit Metastasen im Level IIA umfasste 17 Patienten mit einem Karzinom der Supraglottis, jeweils 2 Patienten mit einem subglottischen bzw. einem panlaryngealen Karzinom, sowie einen Patienten mit einem Karzinom der Glottis. In 5 Fällen lag eine Überschreitung der Mittellinie vor. Bei 6 Patienten wurde eine bilaterale Tumorausdehnung festgestellt. Die entsprechenden pT- und pN-Kategorien der Patienten mit Metastasen im Level IIA zeigt Tabelle 14.

Tab. 14 Metastasierung im Bereich des Level IIA bei Patienten mit Larynxkarzinomen: pT/pN-Kategorien

	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Gesamt
T1	2	1	1	1	0	5
T2	0	0	8	3	0	11
T3	0	0	0	2	0	2
T4	1	0	1	2	0	4
Gesamt	3	1	10	8	0	22

4.3.4 Metastasierung im Bereich des Level IIB bei Patienten mit Larynxkarzinomen

Bei 4 Patienten zeigten sich Lymphknotenmetastasen im Bereich des ipsilateralen Level IIB. Bei einem dieser Patienten wurde prätherapeutisch ein unauffälliger Lymphknotenstatus diagnostiziert, während in den anderen 3 Fällen ein klinischer N+-Hals vorlag. Bei 2 Patienten zeigten sich gleichfalls Metastasen im Bereich des ipsilateralen Level IIA. In einem Fall lagen außerdem synchron bilaterale Metastasen in den Leveln I und IIA vor. Eine isolierte Metastasierung im Bereich des Level IIB zeigte sich in einem weiteren Fall. 3 der 4 betroffenen Patienten waren an einem Karzinom der Supraglottis erkrankt. In einem Fall handelte es sich um ein im Bereich der Glottis lokalisiertes Karzinom. In 2 Fällen überschritt der Tumor die Mittellinie. Die Primärtumoren wurden als pT1 N2c, pT2 N2b, pT2 N2c sowie pT4 N1 klassifiziert.

Eine Übersicht über die Verteilung der Halslymphknotenmetastasen auf die Level I, IIA und IIB bei den Patienten mit Larynxkarzinomen geben die Tabellen 15a und 15b.

Tab. 15a Verteilung von Lymphknotenmetastasen auf die Level I, IIA und IIB bei 73 Patienten mit Larynxkarzinomen

	Gesamt			cN0-Halsseiten			cN+-Halsseiten		
	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *1)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *2)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *3)
ipsilateral gesamt	73	27	37 [26,0-49,0]	48	2	4,2 [0,5-14,3]	25	25	100 [86,2-100]
Level I	46	3	4,1 [0,9-11,5]	25	0	0 [0-7,4]	21	3	12,0 [2,5-31,2]
Level II gesamt	73	22	30,1 [20,0-42,0]	48	2	4,2 [0,5-14,3]	25	20	80,0 [59,3-93,2]
Level IIA	73	21	28,8 [18,8-40,6]	48	1	2,0 [0,05-11,0]	25	20	80,0 [59,3-93,2]
Level IIB	73	4	5,5 [1,5-13,4]	48	1	2,0 [0,05-11,0]	25	3	12,0 [2,5-31,2]
nur andere Level		5			0			5	
kontralateral gesamt	49	8	11,0 [4,8-20,5]	43	2	3,0 [0,4-0,4]	6	6	100 [54,1-100]
Level I	19	1	1,4 [0,03-7,4]	15	1	1,5 [0,04-8,0]	4	0	0 [0-60,2]
Level II gesamt	49	6	8,2 [3,0-17,0]	43	2	3,0 [0,4-0,4]	6	4	66,7 [22,3-95,7]
Level IIA	49	6	8,2 [3,0-17,0]	43	2	3,0 [0,4-0,4]	6	4	66,7 [22,3-95,7]
Level IIB	49	0	0 [0-49,3]	43	0	0 [0-53,6]	6	0	0 [0-45,9]
nur andere Level		2			0			2	

ND Neck Dissection; pN+ pathologische Lymphknotenmetastasen; cN0 klinischer N0-Hals; cN+ klinischer N+-Hals; KI Konfidenzintervall

*1) alle Raten bezogen auf 73 Patienten

*2) ipsilateral: Raten bezogen auf 48 Patienten mit cN0-Hals
kontralateral: Raten bezogen auf 67 Patienten mit cN0-Hals (43 Patienten + 24 kontralateral nicht operierte Patienten)

*3) ipsilateral: Raten bezogen auf 25 Patienten mit cN+-Hals
kontralateral: Raten bezogen auf 6 Patienten mit cN+-Hals

Tab. 15b **Metastasierungsraten für die Level I, IIA und IIB bezogen auf die Patienten mit Larynxkarzinomen, bei denen eine Dissektion des entsprechenden Levels erfolgte**

	Gesamt			cN0-Halsseiten			cN+-Halsseiten		
	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *1)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *2)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *3)
ipsilateral gesamt	73	27	37,0 [26,0-49,0]	48	2	4,2 [0,5-14,3]	25	25	100 [86,2-100]
Level I	46	3	6,5 [1,4-17,9]	25	0	0 [0-13,7]	21	3	14,3 [3,0-36,3]
Level II gesamt	73	22	30,1 [20,0-42,0]	48	2	4,2 [0,5-14,3]	25	20	80,0 [59,3-93,2]
Level IIA	73	21	28,8 [18,8-40,6]	48	1	2,0 [0,05-11,0]	25	20	80,0 [59,3-93,2]
Level IIB	73	4	5,5 [1,5-13,4]	48	1	2,0 [0,05-11,0]	25	3	12,0 [2,5-31,2]
nur andere Level		5			0			5	
kontralateral gesamt	49	8	16,3 [7,3-29,7]	43	2	4,7 [0,5-15,8]	6	6	100 [54,1-100]
Level I	19	1	5,3 [0,1-26]	15	1	6,7 [0,2-31,9]	4	0	0 [0-60,2]
Level II gesamt	49	6	12,2 [4,6-24,8]	43	2	4,7 [0,5-15,8]	6	4	66,7 [22,3-95,7]
Level IIA	49	6	12,2 [4,6-24,8]	43	2	4,7 [0,5-15,8]	6	4	66,7 [22,3-95,7]
Level IIB	49	0	0 [0-7,3]	43	0	0 [0-8,2]	6	0	0 [0-45,9]
nur andere Level		2			0			2	

*1), *2), *3): alle Raten bezogen auf die Patienten, bei denen eine Dissektion des jeweiligen Level erfolgte

4.4 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen

In der insgesamt 50 Patienten umfassenden Gruppe mit einem Hypopharynxkarzinom infiltrierte der Tumor in 5 Fällen auch den Larynx. In 12% (n=20) der Fälle lag eine Überschreitung der Mittellinie vor. 90% (n=45) der Patienten waren Männer und 10% (n=5) Frauen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose lag in dieser Gruppe bei 57,8 Jahren (Range: 35,1 bis 75,2 Jahre). 40% (n=20) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben, wobei die durchschnittliche Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose bei 27,7 Monaten lag. In den übrigen 60% (n=30) der Fälle betrug der Nachbeobachtungszeitraum durchschnittlich 36,3 Monate.

Insgesamt wurden in dieser Patientengruppe 72 Neck Dissections durchgeführt. Der ipsilaterale Lymphabfluss wurde bei allen 50 Patienten operativ saniert. In 14 Fällen wurde der ipsilaterale Hals präoperativ als N0 sowie in 36 Fällen als N+ klassifiziert. Die kontralaterale Halsseite wurde zusätzlich bei 22 der 50 Patienten operiert. In 15 dieser Fälle erfolgte eine Neck Dissection bei einem klinischen N0-Hals sowie in 7 Fällen bei einem klinischen N+-Hals. Die in dieser Patientengruppe durchgeführten Operationsformen fasst Tabelle 16 zusammen.

Tab. 16 Formen der Neck Dissection bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen

Form der Neck Dissection:	Anzahl der Fälle:
RND ipsilateral	6% (n=3)
MRND ipsilateral	36% (n=18)
SND (II-IV) ipsilateral	8% (n=4)
SND (II-V) ipsilateral	6% (n=3)
RND ipsilateral, MRND kontralateral	2% (n=1)
RND ipsilateral, SND (I-IV) kontralateral	2% (n=1)
MRND beidseits	10% (n=5)
MRND ipsilateral, SND (I-IV) kontralateral	10% (n=5)
MRND ipsilateral, SND (II-IV) kontralateral	18% (n=9)
SND (I-IV) beidseits	2% (n=1)

In der folgenden Tabelle sind die jeweiligen pT- und pN-Kategorien (UICC) der Tumoren dargestellt.

Tab.17 **Hypopharynxkarzinome: pT und pN-Kategorien**

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Gesamt
T1	1	3	1	6	1	0	12
T2	6	6	1	11	1	1	26
T3	4	0	0	1	5	0	10
T4	0	0	0	2	0	0	2
Gesamt	11	9	2	20	7	1	50

4.4.1 **Metastasierung im Bereich des Level I bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen**

Der Level I wurde bei 43/50 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom zumindest ipsilateral disseziert. Bei 13 dieser Patienten wurde auch der kontralaterale Level I in die Operation einbezogen. Insgesamt wurden bei 2 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom histologisch Metastasen in dieser Region detektiert, die in beiden Fällen ipsilateral lokalisiert waren. Der Hals wurde bei beiden Patienten präoperativ als N+ klassifiziert. In beiden Fällen lagen synchron Metastasen im Bereich des ipsilateralen Level IIA vor. Der Primärtumor überschritt bei einem der beiden Patienten die Mittellinie. In einem Fall erfolgte die Zuordnung zur Kategorie pT1 N2b, in dem zweiten Fall zur Kategorie pT3 N2c.

4.4.2 Metastasierung im Bereich des Level II bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen

Bei allen 50 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom wurde der Level II ipsilateral ausgeräumt. In 22 Fällen erfolgte zusätzlich die Operation der kontralateralen Seite. Insgesamt zeigten sich bei 28 Patienten in dieser Region Metastasen, die in 25 Fällen ausschließlich im Sublevel IIA, in 2 Fällen ausschließlich im Sublevel IIB sowie in einem Fall in beiden Subregionen lokalisiert waren.

4.4.3 Metastasierung im Bereich des Level IIA bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen

Bei 26 Patienten wurden in dieser Region histologisch Metastasen nachgewiesen. In 22 Fällen war ausschließlich der ipsilaterale Level IIA betroffen, während sich bei 4 Patienten eine bilaterale Metastasierung zeigte. Ipsilaterale Halslymphknotenmetastasen traten in einem Fall in einem klinisch unauffälligen Hals sowie in 27 Fällen in einem klinischen N+-Hals auf. In allen 4 Fällen von kontralateralen Metastasen wurde die Halsseite klinisch als N+ klassifiziert. Ipsilaterale Metastasen im Bereich des Level IIA waren in 2 Fällen mit Metastasen im Level I sowie in einem Fall mit Metastasen im Level IIB assoziiert. Unter den Patienten mit Metastasen im Level IIA infiltrierte der Tumor in zwei Fällen den Larynx und überschritt in 4 Fällen die Mittellinie. Die pT- und pN-Kategorien der 26 von einer Metastasierung betroffenen Patienten sind Tabelle 18 zu entnehmen.

Tab. 18 **Metastasierung im Bereich des Level IIA bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen: pT/pN-Kategorien**

	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Gesamt
T1	1	0	5	1	0	7
T2	3	1	7	0	1	12
T3	0	0	1	5	0	6
T4	0	0	1	0	0	1
Gesamt	6	1	14	4	1	26

4.4.4 **Metastasierung im Bereich des Level IIB bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen**

Bei 3 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen wurden histologisch Lymphknotenmetastasen im Bereich des ipsilateralen Level IIB detektiert. In einem dieser Fälle wurden prätherapeutisch keine Metastasen diagnostiziert. Bei einem Patienten waren synchron Metastasen im benachbarten Level IIA vorhanden. In allen 3 Fällen von Metastasen im Level IIB beschränkte sich der Tumor auf den Hypopharynx, wobei sich in einem Fall ein die Mittellinie überschreitendes Wachstum zeigte. Die Primärtumoren wurden als pT1, pT2 und pT4 klassifiziert. Der posttherapeutische Halslymphknotenstatus entsprach bei allen 3 Patienten der Situation N2b.

Die Tabellen 19a und 19b zeigen die Verteilung der Lymphknotenmetastasen auf die Level I, IIA und IIB bei den Patienten mit Hypopharynxkarzinomen.

Tab. 19a Verteilung von Lymphknotenmetastasen auf die Level I, IIA und IIB bei 50 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen

	Gesamt			cN0-Halsseiten			cN+-Halsseiten		
	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *1)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *2)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *3)
ipsilateral gesamt	50	39	78,0 [64,0-88,5]	14	3	21,4 [4,7-50,8]	36	36	100 [90,3-100]
Level I	43	2	4,0 [0,5-13,7]	10	0	0 [0-23,2]	33	2	5,6 [0,7-18,7]
Level II gesamt	50	28	56,0 [41,3-70,0]	14	1	7,1 [0,2-33,9]	36	27	75,0 [57,8-87,9]
Level IIA	50	26	52,0 [37,4-66,3]	14	0	0 [0-23,2]	36	26	72,2 [54,8-85,8]
Level IIB	50	3	6,0 [1,3-16,5]	14	1	7,1 [0,2-33,9]	36	2	5,6 [0,7-18,7]
nur andere Level		11			2			9	
kontralateral gesamt	22	7	14,0 [5,8-26,7]	15	0	0 [0-8,2]	7	7	100 [59,0-100]
Level I	13	0	0 [0-7,1]	8	0	0 [0-8,2]	5	0	0 [0-41,0]
Level II gesamt	22	4	8,0 [2,2-19,2]	15	0	0 [0-8,2]	7	4	57,1 [18,4-90,1]
Level IIA	22	4	8,0 [2,2-19,2]	15	0	0 [0-8,2]	7	4	57,1 [18,4-90,1]
Level IIB	22	0	0 [0-7,1]	15	0	0 [0-8,2]	7	0	0 [0-41,0]
nur andere Level		3			0			3	

ND Neck Dissection, pN+ pathologische Lymphknotenmetastasen, cN0 klinischer N0-Hals, cN+ klinischer N+-Hals, KI Konfidenzintervall

*1) alle Raten bezogen auf 50 Patienten

*2) ipsilateral: Raten bezogen auf 14 Patienten mit cN0-Hals
kontralateral: Raten bezogen auf 43 Patienten mit cN0-Hals (15 Patienten + 28 kontralateral nicht operierte Patienten)

*3) ipsilateral: Raten bezogen auf 36 Patienten mit cN+-Hals
kontralateral: Raten bezogen auf 7 Patienten mit cN+-Hals

Tab. 19b **Metastasierungsraten für die Level I, IIA und IIB bezogen auf die Patienten mit Hypopharynxkarzinomen, bei denen eine Dissektion des entsprechenden Levels erfolgte**

	Gesamt			cN0-Halsseiten			cN+-Halsseiten		
	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *1)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *2)	ND	pN+	Raten [%] mit 95% KI [%] *3)
ipsilateral gesamt	50	39	78,0 [64,0-88,5]	14	3	21,4 [4,7-50,8]	36	36	100 [90,3-100]
Level I	43	2	4,7 [0,6-15,8]	10	0	0 [0-30,8]	33	2	6,0 [0,7-20,2]
Level II gesamt	50	28	56,0 [41,3-70,0]	14	1	7,1 [0,2-33,9]	36	27	75,0 [57,8-87,9]
Level IIA	50	26	52,0 [37,4-66,3]	14	0	0 [0-23,2]	36	26	72,2 [54,8-85,8]
Level IIB	50	3	6,0 [1,3-16,5]	14	1	7,1 [0,2-33,9]	36	2	5,6 [0,7-18,7]
nur andere Level		11			2			9	
kontralateral gesamt	22	7	31,8 [13,9-54,9]	15	0	0 [0-21,8]	7	7	100 [59,0-100]
Level I	13	0	0 [0-24,7]	8	0	0 [0-36,9]	5	0	0 [0-52,2]
Level II gesamt	22	4	18,2 [5,2-40,3]	15	0	0 [0-21,8]	7	4	57,1 [18,4-90,1]
Level IIA	22	4	18,2 [5,2-40,3]	15	0	0 [0-21,8]	7	4	57,1 [18,4-90,1]
Level IIB	22	0	0 [0-15,4]	15	0	0 [0-21,8]	7	0	0 [0-41,0]
nur andere Level		3			0			3	

*1), *2), *3): alle Raten bezogen auf die Patienten, bei denen eine Dissektion des jeweiligen Level erfolgte

5. Diskussion

Das Vorhandensein von Halslymphknotenmetastasen ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen. Palpable Lymphknotenmetastasen bei diesen Patienten sind assoziiert mit einer um circa 50% reduzierten Überlebensrate (77). In Abhängigkeit von der Behandlung des Primärtumors erfolgt die initiale Therapie der Lymphabflusswege in Form einer Neck Dissection oder einer Radio- bzw. Radiochemotherapie.

Mit Hilfe der heute angewendeten klinischen Staging-Untersuchungen, d.h. der Palpation ergänzt durch die gängigen bildgebenden diagnostischen Verfahren sowie die ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktionszytologie, ist die sichere Identifizierung aller Lymphknotenmetastasen bei Karzinomen der Kopf-Hals-Region bisher nicht möglich. In aktuellen Publikationen liegen die auf die Detektion zervikaler Metastasen bezogenen Sensitivitätsraten für die Sonographie, die Magnetresonanztomographie, die Computertomographie (CT), die 18F-Fluordesoxyglucose (FDG)-Positronemissionstomographie (PET) sowie die PET/CT ungefähr im Bereich von 70-80% (3, 40, 49, 99, 100). Die Inzidenz klinisch okkult, erst postoperativ histologisch detektierter Metastasen bei Patienten mit Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege liegt in neueren Studien bei Werten um 20% (44, 50, 75, 92).

Die unzureichende Sensitivität nicht-invasiver Untersuchungsmethoden sowie das hohe Risiko von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen im Falle einer abwartenden Haltung werden als wesentliche Gründe für eine elektive, d.h. prophylaktische Behandlung des klinischen N0-Halses angeführt (33). Grundsätzlich kann diese prophylaktische Behandlung des Lymphabflusses chirurgisch oder in Form einer Strahlentherapie erfolgen. Die Wahl des geeigneten Verfahrens hängt hierbei in erster Linie von der Therapie des Primärtumors ab. Erfolgt diese Behandlung in Form einer Strahlentherapie, so wird die elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege als sinnvoll erachtet (33). Wird der Primärtumor hingegen chirurgisch therapiert, gilt die Durchführung einer elektiven Neck Dissection in vielen Fällen als indiziert. Während mit beiden Verfahren potentielle Lymphknotenmetastasen bzw. bereits vorhandene,

jedoch nicht detektierbare Mikrometastasen therapiert werden können, liegt ein wesentlicher Vorteil der elektiven Neck Dissection gegenüber der Strahlentherapie in ihrer Wertigkeit als Stagingverfahren. Die histopathologische Untersuchung des Neck Dissection-Präparates liefert genauere Informationen zum tatsächlichen Metastasierungsstatus eines Patienten als die prätherapeutisch durchgeführte Diagnostik und kann zu weiteren Therapieentscheidungen beitragen. So wird bei histologischer Sicherung einer lymphogenen Metastasierung in der Regel eine postoperative Radio- bzw. Radiochemotherapie durchgeführt, wohingegen bei Patienten mit histologisch tumorfreien Lymphknoten darauf verzichtet werden kann (96).

Die Indikationsstellung einer elektiven Neck Dissection bei Patienten mit klinischem N0-Hals wird heute befürwortet, wenn der Primärtumor chirurgisch therapiert wird und das Risiko okkulten Metastasen auf mindestens 15-20% geschätzt wird (66). Dieses Risiko hängt wesentlich von der Lokalisation des Primärtumors, seinem Ausbreitungsgrad und dessen Differenzierungsgrad ab (35). Glottische Karzinome haben beispielsweise eine relativ geringe Metastasierungs Wahrscheinlichkeit, wohingegen das Risiko okkulten Metastasen bei Pharynxkarzinomen und supraglottischen Larynxkarzinomen als vergleichsweise hoch eingeschätzt wird (74). In einigen Fällen besteht zusätzlich das Risiko einer kontralateralen Metastasierung, insbesondere wenn der Tumor nahe an die Mittellinie herangewachsen ist oder diese überschritten hat (96).

Wird das Risiko okkulten Metastasen als gering eingeschätzt, empfehlen einige Autoren als Alternative zur elektiven Neck Dissection ein sorgfältiges Follow-up. Bei klinischer Evidenz von zervikalen Lymphknotenmetastasen wird bei diesem Vorgehen eine sogenannte Salvage-Neck Dissection durchgeführt. Eine Operation bei klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen geht allerdings im Vergleich zur Neck Dissection bei klinisch okkulten Metastasierungen mit einem schlechteren Outcome einher (84). Die sogenannte „wait and see policy“ ist zudem unmittelbar gebunden an eine hohe Compliance des Patienten und an die Möglichkeit regelmäßiger bildgebender Untersuchungen des Halses durch

einen erfahrenen Untersucher. Sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt, gilt eine elektive Neck Dissection als indiziert (70).

Nicht nur die Indikation, sondern auch das Ausmaß einer elektiven Neck Dissection betreffend finden sich in der Literatur unterschiedliche Empfehlungen. Bis vor 20 Jahren war die Durchführung einer Radikalen Neck Dissection (RND) bei Patienten mit klinischem N0-Hals ein gängiges chirurgisches Verfahren, wie z.B. aus einer von Candela et. al 1990 publizierten retrospektiven Untersuchung zur lymphogenen Metastasierung bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen hervorgeht. So erhielten alle 71 Patienten mit einem klinischen N0-Hals, die in diese Studie eingeschlossen wurden, im Zeitraum von 1965 bis 1986 im Rahmen der Primärtherapie eine RND (13). Aufgrund von Studien, die ein vergleichbares Outcome nach RND und Modifiziert Radikaler Neck Dissection (MRND) zeigen konnten, entwickelte sich zunächst die MRND zum Standardverfahren beim klinischen N0-Hals, da diese Operation mit einer deutlich geringeren Morbidität einhergeht (35). Das Bestreben, das Resektionsausmaß bei gleichzeitig gewährter onkologischer Therapiesicherheit zu reduzieren, dauert bis heute an. Hierbei wird das Ziel verfolgt, die in erster Linie vom Ausmaß der Operation abhängige Morbidität zu senken und zudem in Zeiten knapper finanzieller Ressourcen Operationszeit effizient einzusetzen. Prospektive randomisierte Studien zur Effektivität der MRND und der selektiven Neck Dissection (SND) bei Patienten mit klinischem N0-Hals zeigten vergleichbare Ergebnisse (1, 2), so dass viele Kopf-Hals-Chirurgen bei diesen Patienten die MRND durch die SND ersetzten (4, 29, 41, 61, 66, 69). Das Konzept der SND basiert auf der Annahme, dass sich die Wege der lymphogenen Metastasierung in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors vorhersagen lassen. Als Verfahren der Wahl zur elektiven Behandlung von Patienten mit Karzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx wird von vielen Autoren die SND (II-IV) gesehen (9, 13, 24, 36, 52, 53, 68, 78). Bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen wird von einigen Autoren auch die Durchführung einer SND (I-III) bzw. einer SND (I-IV) als sinnvolle Behandlungsstrategie genannt (21, 42, 82, 91).

Die chirurgische Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen und klinischen Hinweisen auf Halslymphknotenmetastasen wird weniger kontrovers diskutiert als die Behandlung des klinischen N0-Halses. Zur Zeit wird in vielen Kliniken weltweit bei Patienten mit einem klinischen N+-Hals standardmäßig eine RND oder eine MRND durchgeführt (33). In einigen Institutionen stellt auch die SND in bestimmten Fällen eine Behandlungsalternative bei diesen Patienten dar (4, 5, 19, 56). Einige Untersuchungen zeigten, dass die Durchführung einer SND insbesondere in Kombination mit einer postoperativen Strahlentherapie eine mögliche therapeutische Option sein kann (4, 62, 64). Es fehlen allerdings prospektive multi-institutionale Studien zum klinischen Outcome, die die therapeutische Effektivität der SND mit derjenigen der MRND vergleichen, so dass der Stellenwert der SND bei Patienten mit klinischem N+-Hals derzeit umstritten ist.

Die Behandlung der Lymphwege bei Patienten mit klinischer Evidenz von Lymphknotenmetastasen in der initialen Untersuchung und primärer Behandlung in Form einer Radio- oder Radiochemotherapie wird kontrovers diskutiert. Eine definitive Indikation zur Durchführung einer Neck Dissection nach vorangegangener Radio- oder Radiochemotherapie liegt bei klinischer Persistenz zervikaler Halslymphknotenmetastasen vor. Im Falle eines kompletten Ansprechens auf die Primärtherapie ist die Notwendigkeit einer anschließenden Neck Dissection hingegen umstritten, insbesondere bei Patienten mit initial als N1 klassifizierten Lymphknoten (70).

Die operative Sanierung der Level I und IIB im Rahmen der Neck Dissection erfordert aufgrund deren anatomischer Lage zeitaufwendige Präparationen, die mit einer Verlängerung der Operationszeit einhergehen. Die Einbeziehung des Level I ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden (95). Weitere potentielle Komplikationen stellen Verletzungen des N. hypoglossus und des N. facialis und daraus resultierende permanente Funktionsstörungen dieser Nerven dar (87). Bei operativer Ausräumung des Level IIB ist der N. accessorius aufgrund häufig nicht vermeidbarer Traktion oder Unterbrechung der Gefäßversorgung stark gefährdet, so dass postoperativ signifikante Bewegungseinschränkungen der Schulter auftreten können (17, 51). Aufgrund

der mit einer Dissektion der Level I und IIB einhergehenden Risiken und dem mit der Präparation verbundenen Zeitaufwand stellt sich daher die Frage, in welchen Fällen eine Indikation zur Ausräumung dieser Regionen vorliegt und bei welchen Patienten darauf verzichtet werden kann, ohne dass sich das onkologische Outcome verschlechtert. Ziel dieser Studie war es, durch eine Analyse der Metastasierungshäufigkeiten in die Level I und II bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx und den anschließenden Vergleich mit Daten aus der aktuellen Literatur zur Klärung dieser Fragen beizutragen.

Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungen zur Verteilung von zervikalen Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen ist jedoch aus mehreren Gründen erschwert. In einigen Studien wurden Patienten mit verschiedenen Malignomen der Kopf-Hals-Region eingeschlossen und häufig nicht alle relevanten Variablen getrennt nach den Lokalisationen der Primärtumoren ausgewertet (18, 23, 52, 60, 75, 80, 92). Ein weiteres Problem liegt in der Anwendung unterschiedlicher Methoden zur Erhebung des klinischen Lymphknotenstatus. Während die Angaben zur klinischen N-Klassifikation in einigen Studien allein auf dem palpatorischen Befund basieren (18, 80), werden in anderen Fällen auch die Ergebnisse unterschiedlicher bildgebender Untersuchungsverfahren einbezogen (9, 24, 28, 42, 44, 50, 54, 92). In einigen Publikationen fehlen Angaben zur Methode des klinischen Lymphknotenstaging (23, 75). Patienten mit klinischem N0-Hals und klinischem N+-Hals werden in manchen Studien nicht getrennt voneinander analysiert (18, 23, 80). Die Metastasierungshäufigkeiten beziehen sich in einigen Untersuchungen auf die Zahl der Patienten (13, 14, 27, 28, 48, 50, 91, 95) und in anderen Studien auf die Zahl der durchgeführten Neck Dissections (18, 23, 24, 42, 44, 46, 54, 75, 80). Aus vielen aktuellen Studien geht die genaue Verteilung der Metastasen auf die ipsilaterale und die kontralaterale Halsseite nicht hervor (13, 18, 23, 24, 27, 46, 52, 75, 80, 92, 95).

Bei der Interpretation der Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Ein Bias liegt in der

Tatsache, dass Patienten, die primär eine Radio- bzw. Radiochemotherapie erhielten, nicht in die Studie eingeschlossen wurden und somit nicht alle im Zeitraum vom 01.04.1998 bis zum 31.08.2008 in der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde behandelten Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen bezüglich der Metastasierungshäufigkeiten in die Level I und II untersucht wurden. Desweiteren wurden die hier untersuchten Patienten nur in etwa der Hälfte aller Fälle bilateral operiert und es wurden verschiedene Formen der Neck Dissection durchgeführt. Hieraus resultiert ein Work Up Bias. Da nicht alle Patienten kontralateral operiert wurden und auch nicht in allen Fällen der Level I in die Neck Dissection einbezogen wurde, ist von einer Unterschätzung der auf die jeweilige Gesamtzahl der Patienten in den 3 Gruppen bezogenen Metastasierungshäufigkeiten für den Level I ipsilateral und die Level I und II kontralateral auszugehen. Bezieht man die Metastasierungsraten jeweils auf die Zahl der operierten Patienten, führt dies vermutlich im Vergleich zu den tatsächlichen Raten zu einer Überschätzung der Metastasierungshäufigkeiten für den Level I ipsilateral und die Level I und II kontralateral. Die ermittelten 95%-Konfidenzintervalle sind aufgrund der niedrigen Fallzahlen vielfach sehr groß und die Präzision der Schätzung ist somit relativ niedrig. Die Zahl der untersuchten Patienten in den 3 Subgruppen ist allerdings vergleichbar mit den entsprechenden Fallzahlen aktueller Publikationen (9, 18, 23, 24, 27, 28, 42, 44, 46, 50, 54, 60, 75, 80, 91, 92). Prospektive multizentrische Studien mit entsprechend höheren Fallzahlen sind in der Zukunft erforderlich, um noch präzisere Aussagen hinsichtlich der Metastasierungshäufigkeiten von Oropharynx-, Hypopharynx – und Larynxkarzinomen in die Level I und II treffen zu können.

In zahlreichen Untersuchungen zeigte sich bei Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen eine hohe Rate zervikaler Metastasen im Bereich des Level II (13, 14, 52, 67, 78). Aus mehreren Studien geht hervor, dass diese Metastasen überwiegend im Sublevel IIA lokalisiert sind (24, 44, 50, 54, 80, 88). In der hier vorliegenden Untersuchung zeigten sich bei den Patienten mit Oropharynxkarzinomen in 35% der Fälle ipsilateral sowie in 5,2% der Fälle kontralateral Metastasen im Bereich des Level IIA. In 28,8 % bzw.

8,2% der Fälle wurden bei den Patienten mit Larynxkarzinomen ipsilateral bzw. kontralateral Metastasen in dieser Region nachgewiesen. In der Gruppe von Patienten mit Hypopharynxkarzinomen wurden in 52% der Fälle ipsilateral sowie in 8% der Fälle kontralateral Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level IIA detektiert. Diese Daten können somit die in aktuellen Publikationen angegebenen hohen Metastasierungsraten für den Level IIA bestätigen und sprechen dafür, diese Region bei Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen im Rahmen der Neck Dissection operativ zu sanieren.

Der Lymphabfluss der Tonsilla palatina und des Zungengrundes ist überwiegend direkt zu den Lymphknoten des Level II gerichtet, sowie vereinzelt zu Kollektoren, die zu den retropharyngealen Lymphknoten und zu den Lymphknoten des Level III drainieren. Die Lymphe der Rachenhinterwand fließt ebenfalls zu den Lymphknoten der Level II und III (97).

Shah et al. nahmen 1990 eine retrospektive Analyse von 1081 Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx und des Hypopharynx vor (78). Bei den 207 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom zeigten sich in 7% der elektiven Neck Dissections sowie in 17% der bei einem klinischen N+-Hals durchgeführten Operationen Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level I. Li et al. (1996), die 384 Patienten mit identischen Primärtumorklassifikationen retrospektiv untersuchten, fanden bei 7% (3/58) der Patienten mit Oropharynxkarzinomen Metastasen im Bereich des Level I (52). Da in dieser Untersuchung die Halslevel II, III und IV als Regionen mit dem höchsten Risiko für Metastasen identifiziert wurden, sprachen sich die Autoren dafür aus, bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen und klinischem N0- oder N1-Hals eine SND (II-IV) durchzuführen. Jose et al. publizierten 2002 eine prospektive Untersuchung zur Verteilung von Lymphknotenmetastasen bei 72 Patienten mit Oropharynxkarzinomen (42). Insgesamt zeigten sich bei 5 Patienten Metastasen im Bereich des Level I, die in allen Fällen ipsilateral lokalisiert waren. Bei 9% (2/22) der Patienten mit einem klinisch unauffälligen Hals sowie bei 6% (3/50) der Patienten in der klinischen N+-Situation wurden im Bereich des Level I Metastasen nachgewiesen, weshalb die Autoren empfahlen, den Level I bei allen Patienten mit Oropharynxkarzinomen grundsätzlich operativ zu

sanieren. Vartanian et al. (2003) untersuchten 81 Patienten mit Oropharynxkarzinomen retrospektiv und berichteten über 9 Fälle von Metastasen im Bereich des Level I (91). Diese zeigten sich bei 18% (4/22) der Patienten mit klinischem N0-Hals sowie in 8,5% (5/59) der Fälle eines klinischen N+-Halses. Isolierte Metastasen im Bereich des Level I traten insgesamt in 5 Fällen auf, darunter in 4 Fällen eines klinischen N0-Halses. Die Autoren rieten ebenfalls, den Level I auch bei Patienten in der klinischen N0-Situation in die Neck Dissection einzubeziehen. 2006 veröffentlichten Lim et al. eine prospektive Studie an 104 Patienten mit Oropharynxkarzinomen, die 161 Neck Dissections erhielten (53). In keinem Fall (0/85) einer bei einer klinischen N0-Halsseite durchgeführten Neck Dissection wurden im Bereich des Level I Metastasen nachgewiesen. In 10% (7/71) der bei einem ipsilateralen klinischen N+-Hals durchgeführten Neck Dissections zeigten sich hingegen histologisch in dieser Region Metastasen. In keinem Fall (0/5) wurden in einem kontralateralen klinischen N+-Hals histologisch Metastasen detektiert. Die Autoren empfahlen, den Level I bei Patienten mit einem klinischen N0-Hals nicht zu operieren.

In der hier vorliegenden Untersuchung zeigten sich bei 6,5% aller Patienten mit einem Oropharynxkarzinom bzw. bei 7% der am Level I operierten Patienten ipsilateral Lymphknotenmetastasen in dieser Region. In keinem Fall wurden in einer cN0-Halsseite Metastasen im Bereich des Level I detektiert. Somit unterstützen diese Ergebnisse die in der Literatur von der Mehrzahl der Autoren vertretene Empfehlung, den Level I bei Patienten mit einem klinisch unauffälligen Halslymphknotenstatus zu erhalten. Bei den Patienten mit einer ipsilateralen klinisch als N+ klassifizierten Halsseite fanden sich in 12,8% der Fälle Metastasen im Bereich des Level I, so dass in diesen Fällen eine Dissektion des Level I gerechtfertigt ist.

1996 untersuchten Kraus et al. 44 Patienten mit Karzinomen des Oropharynx und der Mundhöhle prospektiv und fanden eine Rate okkulten Metastasen im Level IIB von 2,1% (48). Chone et al., die 2000 eine retrospektive Analyse an 51 Patienten mit verschiedenen Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes vornahm, fanden bei einem von 6 Patienten mit Oropharynxkarzinomen Metastasen im Level IIB (18). Bei diesem Patienten mit einem klinischen N+-

Hals wurden gleichfalls Metastasen in anderen Halsleveln detektiert. Eine von Silverman et al. 2003 publizierte prospektive Untersuchung an 74 Patienten mit Karzinomen der Kopf-Hals-Region schloss 15 Patienten mit Oropharynxkarzinomen ein, bei denen in keinem Fall Metastasen im Bereich des Level IIB nachgewiesen werden konnten (80). Lee et al. (2005) führten eine prospektive Studie an 51 Patienten mit Oropharynxkarzinomen durch (50). In keinem der 36 Neck Dissection-Präparate von 21 Patienten mit einem klinischen N0-Hals zeigten sich Metastasen im Bereich des Level IIB. Bei den 30 Patienten mit einem klinischen N+-Hals wurden hingegen in 7 von 54 Neck Dissection-Präparaten histologisch Metastasen nachgewiesen, die in 2 Fällen in der kontralateralen, klinisch unauffälligen Halsseite lokalisiert waren. Im gleichen Jahr publizierten Corlette et al. eine prospektive Untersuchung an 148 Patienten mit verschiedenen Karzinomen der Kopf-Hals-Region (23). Insgesamt 26 Neck Dissections erfolgten bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen. In 20% (2/10) der bei einem klinischen N0-Hals sowie in 50% (8/16) der bei einem klinischen N+-Hals vorgenommenen Operationen zeigten sich Metastasen im Bereich des Level IIB, die in allen Fällen mit Metastasen im Level IIA assoziiert waren. Villaret et al. (2007) führten eine multizentrische prospektive Studie an 297 Patienten mit verschiedenen Malignomen des oberen Aerodigestivtraktes durch, bei denen es sich zu 90% um Plattenepithelkarzinome handelte (92). Unter den 32 Patienten mit Oropharynxkarzinomen waren 2 Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level IIB. Bei einem dieser Patienten lag klinisch ein N0-Hals vor und es zeigte sich eine isolierte Metastase in dieser Region. Eine prospektive Untersuchung von Santoro et al. schloss insgesamt 114 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region ein (75). Eine Metastasierung im Bereich des Level IIB, die bei 3 der 17 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom diagnostiziert wurde, ging jeweils mit synchronen Metastasen im Level IIA einher. In einem der 3 Fälle wurde der Hals prätherapeutisch als metastasenfrem eingeschätzt.

In der hier vorliegenden Studie fanden sich insgesamt bei 13% der Patienten mit Oropharynxkarzinomen zervikale Metastasen im Bereich des ipsilateralen Level IIB. Während in keinem Fall in einer ipsilateralen N0-Halsseite Metastasen im Level IIB nachgewiesen wurden, lag die Rate an Metastasen in

dieser Region in den klinisch als N+ klassifizierten ipsilateralen Halsseiten mit 25,6% sehr hoch. Die von zahlreichen Autoren geäußerte Ansicht, dass der Level IIB bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen im Falle eines klinischen N0-Halses erhalten werden sollte (18, 44, 50, 80) wird von diesen Daten unterstützt. Die hohen Metastasierungsraten bei Patienten mit einem klinischen N+-Hals sprechen für die von Chone et al. und Kim et al. geäußerte Empfehlung, den Level IIB in diesen Fällen zu dissezieren.

Untersuchungen zum Lymphgefäßsystem des Halses zeigten, dass der physiologische Lymphabfluss des supraglottischen und größtenteils auch des glottischen Larynx vorwiegend in Richtung der im Bereich der Level II und III lokalisierten Lymphknoten gerichtet ist (97). Entsprechend den physiologischen Hauptdrainagewegen metastasiert das Larynxkarzinom in den meisten Fällen initial in die Level II und III und erst nachfolgend in weitere Lymphknotenregionen.

Zahlreiche Studien zeigten, dass die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level I bei Plattenepithelkarzinomen des Larynx insgesamt gering ist. Insbesondere bei Patienten mit klinisch unauffälligem Halslymphknotenstatus sind nur wenige Fälle einer lymphogenen Metastasierung in diese Region beschrieben. In einer von Byers et al. (1988) durchgeführten retrospektiven Analyse wurden bei keinem der 164 Patienten mit Larynxkarzinomen und klinischem N0-Hals histologisch Metastasen im Bereich des Level I detektiert (12). Candela et al. (1990), die 274 Patienten mit glottischen und supraglottischen Larynxkarzinomen retrospektiv untersuchten, fanden bei 5% der Patienten mit einem klinisch unauffälligen Hals sowie bei 6,5% der Patienten in der N+-Situation Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level I (14). In dieser Studie zeigte sich nur bei einem Patienten der N0-Gruppe eine isolierte Metastase im Bereich des Level I und somit eine andere Reihenfolge der Metastasierung als erwartet. In einer retrospektiven Studie von Li et al. (1996) an 384 Patienten mit Karzinomen der Kopf-Hals-Region konnte eine Metastasierung im Bereich des Level I nur bei einem (1%) von 73 Patienten mit Larynxkarzinomen nachgewiesen werden (52). Eine von Buckley et al. (2000) publizierte prospektive Analyse, in der 100 Patienten mit Larynx-

und Hypopharynxkarzinomen gemeinsam betrachtet wurden, ergab keinen Fall von Lymphknotenmetastasen im Level I bei den 58 Patienten mit einem klinisch unauffälligen Hals (9). Bei den 42 Patienten mit klinischem N+-Hals zeigten sich in 2 Fällen ipsilateral sowie in einem Fall kontralateral Metastasen im Bereich des Level I. Dos Santos et al. (2001), die 100 Patienten mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen und klinischem N+-Hals retrospektiv untersuchten, fanden in 2 Fällen (2%) Metastasen im Bereich des Level I (27). In einer von Mercante et al. 2006 vorgenommenen retrospektiven Analyse von 100 Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinomen in der N0- und in der N+-Situation zeigte sich kein Fall von Metastasen im Bereich des Level I (60).

Die in dieser Studie präsentierten Daten können bestätigen, dass der Level I bei Patienten mit Larynxkarzinomen nur selten Lymphknotenmetastasen aufweist. Es zeigten sich in dieser Untersuchung bei lediglich 4,1% aller Patienten bzw. bei 6,5% der im Bereich des Level I operierten Patienten ipsilateral Metastasen. Im Bereich des kontralateralen Level I wurden nur bei 1,4% aller Patienten Metastasen nachgewiesen. Bei dem einzigen Patienten mit einer Metastase im kontralateralen Level I war der kontralaterale Hals klinisch als N0 und der ipsilaterale Hals klinisch als N+ klassifiziert worden. Da bei Patienten mit einem klinischen N0-Hals in vielen Fällen keine Metastasen im Bereich des Level I nachgewiesen werden konnten, sprechen sich zahlreiche Autoren dafür aus, diese Region im Falle eines unauffälligen Halslymphknotenstatus zu belassen (9, 12, 14, 30, 52, 60, 95). Die vorliegenden Daten unterstützen diese Empfehlung. Einige Autoren halten die routinemäßige Dissektion des Level I auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Halslymphknotenmetastasen für nicht mehr gerechtfertigt (27, 30, 52, 60). In der vorliegenden Untersuchung sind insgesamt 12% der Patienten mit ipsilateralem klinischen N+-Hals von Metastasen im Level I betroffen, was dafür spricht, den Level I in diesen Fällen in die Neck Dissection einzubeziehen.

Auch im Bereich des Level IIB sind zahlreichen Untersuchungen zufolge bei Patienten mit Larynxkarzinomen nur selten Metastasen lokalisiert. Metastasen in dieser Region zeigten sich häufig in Assoziation mit Metastasen im Sublevel IIA. So fanden Chone et al. (2000), die insgesamt 51 Patienten mit

Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region retrospektiv untersuchten, bei keinem der 14 Patienten mit supraglottischen und glottischen Larynxkarzinomen Metastasen im Level IIB (18). Auch in einer prospektiven Untersuchung von Koybasioglu et al. (2002) an 49 Patienten mit Larynxkarzinomen waren bei keinem der 29 Patienten mit einem klinischen N0-Hals sowie bei keinem der 30 Patienten in der N+-Situation Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level IIB nachweisbar (46). In einer prospektiven Studie von Silverman et al. (2003) an 74 Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes war ebenfalls keiner der 12 Patienten mit einem Primärtumor im Larynx von einer Metastasierung im Bereich des Level IIB betroffen (80). Coskun et al. (2004) konnten in 113 Neck Dissection-Präparaten von 71 Patienten mit Larynxkarzinomen und klinischem N0-Hals in keinem Fall histologisch Metastasen im Bereich des Level IIB nachweisen (24). In einer 2005 von Corlette et al. durchgeführten prospektiven Studie an 148 Patienten mit Karzinomen der Kopf-Hals-Region wurden insgesamt 26 Neck Dissections bei Patienten mit Larynxkarzinomen vorgenommen (23). Weder in einem der 16 Fälle eines klinischen N0-Halses, noch in den 10 Fällen mit präoperativen Hinweisen auf Lymphknotenmetastasen lag eine Metastasierung im Bereich des Level IIB vor. 2006 analysierten Elsheik et al. 31 Patienten mit Larynxkarzinomen und klinisch unauffälligem Halslymphknotenstatus prospektiv und fanden erst in einer zusätzlichen molekulargenetischen Untersuchung der 51 Neck Dissection-Paräparate in einem Fall (3%) eine Metastase im Level IIB, die mit Hilfe der gängigen histopathologischen Methoden nicht identifiziert worden war (28). In einer im gleichen Jahr von Lim et al. publizierten retrospektiven Studie wurden 65 Patienten mit Larynxkarzinomen untersucht, bei denen 102 Neck Dissections bei einem klinischen N0-Hals sowie 23 Neck Dissections bei einem klinischen N+-Hals durchgeführt wurden (54). In einem (1%) Fall wurde in einem ipsilateralen cN0-Hals histopathologisch eine Metastase im Level IIB nachgewiesen. Die Rate an Metastasen im Level IIB bei klinischem N+-Hals war hingegen mit 30% (7 von 23 Neck Dissection-Paräparaten) in dieser Untersuchung sehr hoch. Villaret et al. veröffentlichten 2007 eine multizentrische prospektive Studie zur Prävalenz von Metastasen im Level IIB, die 297 Patienten mit einem großen Spektrum an Tumorklassifikationen und histologischen Entitäten einschloss (92). Bei 2 der 91

Patienten mit einem Larynxkarzinom waren Metastasen im Level IIB lokalisiert. In einem dieser beiden Fälle wurde bei einem klinischen N0-Hals eine isolierte Metastase in dieser Region nachgewiesen. In dem zweiten Fall lagen bereits klinische Hinweise auf Halslymphknotenmetastasen vor und es war neben dem Level IIB auch der benachbarte Level IIA von einer Metastasierung betroffen. 2008 veröffentlichten Santoro et al. eine prospektive Analyse von 114 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (75). Eine Metastasierung im Bereich des Level IIB, die insgesamt in 3,3% der Fälle (5 von 148 Neck Dissection-Präparaten) auftrat, war in allen Fällen mit Metastasen im Level IIA assoziiert. Unter den 5 Fällen befand sich einer von 41 Patienten mit einem Larynxkarzinom. Dieser Patient zählte zu den 2% der Fälle (2 von 92 Neck Dissection-Präparaten) von Metastasen im Level IIB bei klinisch unauffälligem Halslymphknotenstatus.

In dieser Untersuchung liegen die auf den Level IIB bezogenen Metastasierungshäufigkeiten bei den Patienten mit Larynxkarzinomen mit 5,5% für die ipsilaterale und 0% für die kontralaterale Halsseite ebenfalls sehr niedrig. Es zeigte sich lediglich bei einem (2%) Patienten mit einem ipsilateralen N0-Hals eine Metastasierung in dieser Region. Bei diesem Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor der Größe pT4 wurde eine isolierte Metastase im Level IIB detektiert. Diese Ergebnisse unterstützen die von zahlreichen Autoren (18, 23, 24, 28, 46, 54, 75, 80) geäußerte Empfehlung, den Level IIB bei Patienten mit klinischem N0-Hals zu erhalten. Mit 12% lag die Rate von Metastasen im Bereich des Level IIB in den klinisch als N+ klassifizierten Halsseiten hingegen relativ hoch, was dafür spricht, den Level IIB in diesen Fällen in die Neck Dissection einzubeziehen.

Der Lymphabfluss aus dem Hypopharynx erfolgt überwiegend zu den Lymphknoten der Level II-IV. Eine direkte Verbindung zu den Lymphknoten des Level I konnte nicht nachgewiesen werden (97).

Eine 1990 veröffentlichte retrospektive Untersuchung von Candela et al. zur lymphogenen Metastasierung bei Hypo- und Oropharynxkarzinomen schloss 126 Patienten mit einem im Hypopharynx lokalisierten Primärtumor ein (13). Bei

keinem der 24 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom und einem klinisch unauffälligen Halslymphknotenstatus zeigten sich Metastasen im Bereich des Level I. Hingegen zeigten sich bei 10 der 102 Patienten in der klinischen N+-Situation Metastasen im Bereich dieser Region, die in allen Fällen mit Metastasen in anderen Halslymphknotenleveln assoziiert waren. Die Autoren empfahlen aufgrund ihrer Ergebnisse bei Patienten mit einem cN0-Hals die operative Sanierung der Level II-IV als sicheres Staging-Verfahren. Bei Patienten mit klinischer Evidenz von Lymphknotenmetastasen sahen sie die Indikation zur Durchführung einer MRND oder RND. Wenig et al., die 1991 eine retrospektive Untersuchung an 239 Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinomen publizierten, fanden bei keinem Patienten mit einem Primärtumor im Hypopharynx Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level I (95). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Dissektion des Level I bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen und fehlenden klinischen Hinweisen auf Lymphknotenmetastasen in dieser Region nicht gerechtfertigt sei. In einer von Li et al. (1996) durchgeführten retrospektiven Untersuchung, die 100 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen einschloss, fanden sich in 7 Fällen Metastasen im Bereich des Level I (52). In dieser Studie wurden bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen die Halslevel II-IV als Regionen mit dem höchsten Risiko für Lymphknotenmetastasen identifiziert, so dass sich die Autoren dafür aussprachen, den Level I im Falle eines N0- oder N1-Halses zu erhalten und eine SND (II-IV) durchzuführen. Auch Buckley et al., die 2000 eine prospektive Untersuchung an 100 Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen veröffentlichten, empfahlen die Durchführung einer SND (II-IV) bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen in der klinischen N0-Situation (9). In dieser Studie wurden bei keinem der 58 Patienten mit einem cN0-Hals und lediglich bei 3 von 42 Patienten in der N+-Situation Metastasen im Level I nachgewiesen. In einer von Mercante et al. 2006 publizierten Studie, in der 100 Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen retrospektiv untersucht wurden, zeigten sich bei keinem Patienten Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level I (60). Die Autoren hielten daher die Dissektion des Level I bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen nicht für gerechtfertigt.

Die in dieser Studie erhobenen Daten können bestätigen, dass eine lymphogene Metastasierung in den Level I bei Hypopharynxkarzinomen nur selten erfolgt. Lediglich in 4% aller Fälle bzw. bei 4,7% der am Level I operierten Patienten zeigten sich histologisch ipsilateral Metastasen in dieser Region. Bei den beiden von einer Metastasierung betroffenen Patienten lag klinisch ein cN+-Hals vor. Somit unterstützen unsere Ergebnisse die von vielen Autoren vertretene Empfehlung, den Level I bei Patienten in der klinischen N0-Situation zu erhalten. Bei den Patienten mit klinischem N+-Hals zeigte sich in dieser Untersuchung eine vergleichsweise niedrige Metastasierungsrate von 5,6%. Aus Gründen der onkologischen Sicherheit wird dennoch die Dissektion des Level I bei Patienten in der N+-Situation empfohlen.

Chone et al. publizierten 2000 eine retrospektive Untersuchung zur Häufigkeit zervikaler Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level IIB, die insgesamt 51 Patienten mit Karzinomen der Kopf-Hals-Region einschloss (18). In dieser Studie wurde bei einem von 3 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen eine Metastasierung in den Level IIB nachgewiesen. Bei diesem Patienten lag klinisch eine N+-Situation vor. 2003 untersuchten Silverman et al. 74 Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes prospektiv (80). Bei einem der 7 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom zeigten sich Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level IIB. Corlette et al. publizierten 2005 eine prospektive Studie, die insgesamt 148 Patienten mit Karzinomen der Kopf-Hals-Region einschloss (23). Bei den Patienten mit Hypopharynxkarzinomen, die in 14 Fällen eines cN0-Halses sowie in 6 Fällen eines cN+-Halses eine Neck Dissection erhielten, wurden in keinem Fall Metastasen im Bereich des Level IIB detektiert. Die Autoren folgerten, dass im Falle eines klinisch unauffälligen Halslymphknotenstatus der Level IIB in situ belassen werden kann. Kim et al. führten 2006 eine Untersuchung zur Häufigkeit von Metastasen im Level IIB bei Hypopharynxkarzinomen durch (44). In diese prospektive Studie wurden insgesamt 50 Patienten eingeschlossen und damit im Vergleich zu anderen aktuellen Studien eine relativ hohe Anzahl von Patienten mit einem im Hypopharynx lokalisierten Primärtumor untersucht. Insgesamt wurden bei den 50 Patienten 59 elektive und 34 therapeutische Neck Dissections durchgeführt. In 3% (2/59) der Operationen eines cN0-Halses sowie in 32% (11/34) der bei

einem cN+-Hals durchgeführten Eingriffe zeigten sich histologisch Metastasen im Bereich des Level IIB. In keinem Fall wurden isolierte Metastasen in dieser Region nachgewiesen. Metastasen im Level IIB fanden sich signifikant häufiger in cN+-Hälsen als in cN0-Hälsen. Die in dieser Studie gezeigte niedrige Prävalenz von Metastasen im Level IIB in einem klinisch unauffälligen Hals unterstützt nach Ansicht der Autoren die Empfehlung, diese Region im Falle eines cN0-Halses nicht zu operieren. Im Falle eines klinischen N+-Halses rieten die Autoren zur operativen Sanierung des Level IIB. Eine multizentrische prospektive Studie zur Prävalenz von Metastasen im Bereich des Level IIB bei Malignomen in der Kopf-Hals-Region wurde 2007 von Villaret et al. veröffentlicht (92). Bei keinem der 11 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom wurden Metastasen im Bereich des Level IIB detektiert. Auch in einer 2008 von Santoro et al. publizierten Studie, die insgesamt 141 Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes einschloss, zeigten sich bei keinem der 6 Patienten mit einem im Hypopharynx lokalisierten Primärtumor Metastasen in dieser Region (75).

In der hier vorliegenden Studie wurden 50 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen hinsichtlich der Häufigkeit zervikaler Metastasen im Bereich des Level IIB untersucht und somit im Vergleich mit der aktuellen Literatur eine relativ hohe Anzahl von Fällen ausgewertet. Mit 6% lag die Rate an ipsilateralen Metastasen in dieser Region insgesamt relativ niedrig. Betrachtet man ipsilaterale und kontralaterale cN0-Halsseiten gemeinsam wie in der bereits erwähnten Studie von Kim et al., die ebenfalls 50 Patienten einschloss, errechnet sich mit 3,5% (1/29) im Vergleich zu 3% eine sehr ähnliche Metastasierungsrate. Vergleicht man analog die Metastasierungshäufigkeiten bei klinischem N+-Hals, liegt die Rate mit 4,7% (2/43) deutlich niedriger als in der Publikation von Kim et al. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die in der Literatur vielfach geäußerte Empfehlung, den Level IIB im Falle eines klinischen N0-Halses zu belassen. Bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom und klinischem N+-Hals sollte der Level IIB weiterhin standardmäßig in die Neck Dissection einbezogen werden.

6. Zusammenfassung

Das Vorhandensein von Halslymphknotenmetastasen ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für Karzinome der Kopf-Hals-Region. Die sichere und erschöpfende Identifikation zervikaler Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Malignomen des oberen Aerodigestivtraktes ist durch die im Rahmen des Primär-Stagings eingesetzten bildgebenden Diagnostikverfahren allerdings bisher nicht möglich.

Die unzureichende Sensitivität nicht-invasiver Untersuchungsmethoden sowie das hohe Risiko des Auftretens lokoregionärer Rezidive und Fernmetastasen sowie eventueller Mikrometastasen im Falle einer abwartenden Haltung sind wesentliche Gründe für eine prophylaktische Behandlung der Lymphabflusswege bei Patienten mit klinisch unauffälligem Halslymphknotenstatus. Die elektive Behandlung des so genannten klinischen N0-Halses erfolgt in Abhängigkeit von Größe und Ausdehnung sowie der Therapie des Primärtumors in Form einer Neck Dissection oder einer Strahlentherapie. Zunehmend wird auch eine „watch and see“-Strategie vertreten, welche engmaschige ultrasonographische Verlaufskontrollen der Halsweichteile erfordert. Sowohl die Indikationsstellung als auch das Ausmaß der Neck Dissection werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx und klinischem N0-Hals wird in der aktuellen Literatur die Durchführung einer Selektiven Neck Dissection (SND) mit Ausräumung der Halslymphknotenlevel II-IV als Verfahren der Wahl beschrieben.

Auch die Behandlung der Lymphabflusswege von Patienten mit klinischer Evidenz für Lymphknotenmetastasen ist an die initiale Therapie des Primärtumors gebunden, die in Form einer Operation, einer Radio- oder einer Radiochemotherapie erfolgen kann. Die chirurgische Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx und klinischem N+-Hals erfolgt heute in vielen Zentren in Form einer Radikalen Neck Dissection (RND) oder einer Modifiziert Radikalen Neck Dissection (MRND). Eine RND beinhaltet neben der operativen Sanierung der

Halslevel I-V auch die Entfernung des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna und des N. accessorius. Im Unterschied dazu wird bei der MRND mindestens eine der genannten nicht lymphatischen Strukturen geschont. Die Durchführung einer SND bei Patienten in der klinischem N+-Situation ist derzeit vielfach noch umstritten und wird kontrovers diskutiert.

Die operative Sanierung der Halslevel I und IIB im Rahmen der Neck Dissection erfordert aufgrund ihrer anatomischen Lage zeitaufwändige Präparationen und ist mit einer erhöhten Morbidität assoziiert, so dass sich die Frage stellt, in welchen Fällen bei Patienten mit Karzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx ohne Verschlechterung des onkologischen Ergebnisses auf die Dissektion dieser Regionen verzichtet werden kann. Ziel der vorliegenden Studie war es, durch eine Analyse der Metastasierungshäufigkeiten in die Level I und II und den anschließenden Vergleich mit der aktuellen Literatur zur Klärung dieser Fragen beizutragen.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden sämtliche Patienten berücksichtigt, bei denen aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx im Zeitraum vom 01.04.1998 bis zum 31.08.2008 in der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde eine Neck Dissection im Rahmen der Primärtherapie durchgeführt wurde. Diese Kriterien erfüllten insgesamt 200 Patienten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Patienten bilateral operiert wurden und zudem ein breites Spektrum an verschiedenen Formen der Neck Dissection vorlag. Hieraus resultiert ein Work Up Bias. Da nicht alle Patienten kontralateral operiert wurden und auch nicht in allen Fällen der Level I in die Neck Dissection einbezogen wurde, ist von einer Unterschätzung der auf die jeweilige Gesamtzahl der Patienten in den 3 Gruppen bezogenen Metastasierungshäufigkeiten für den Level I ipsilateral und die Level I und II kontralateral auszugehen. Bezieht man die Metastasierungsrate jeweils auf die Zahl der operierten Patienten, führt dies vermutlich im Vergleich zu den tatsächlichen Raten zu einer Überschätzung der Metastasierungshäufigkeiten für den Level I ipsilateral und

die Level I und II kontralateral. Die für alle Metastasierungsraten ermittelten 95%-Konfidenzintervalle sind aufgrund der relativ niedrigen Fallzahlen vielfach sehr groß und die Präzision der Schätzung ist somit relativ niedrig. Die Zahl der untersuchten Patienten in den 3 Subgruppen ist allerdings vergleichbar mit den entsprechenden Fallzahlen aktueller Publikationen.

Bei den 77 in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten mit einem Oropharynxkarzinom wurden 107 Neck Dissections durchgeführt. Der Level I wurde bei 71 Patienten ipsilateral und bei 20 Patienten zusätzlich kontralateral operativ saniert. Insgesamt wurden bei 6,5% der Patienten histologisch Metastasen im Bereich des ipsilateralen Level I detektiert. In keinem Fall fanden sich in einem klinischen N0-Hals Metastasen in dieser Region. Somit unterstützen diese Ergebnisse die in der Literatur von der Mehrzahl der Autoren vertretene Empfehlung, den Level I bei Patienten mit einem klinisch unauffälligen Halslymphknotenstatus nicht zu operieren. Bei den Patienten mit einer ipsilateral klinisch als N+ klassifizierten Halsseite fanden sich in 12,8% der Fälle Metastasen im Bereich des Level I, so dass in diesen Fällen die Dissektion dieser Region gerechtfertigt scheint. Der Level II wurde bei allen 77 Patienten mit Oropharynxkarzinomen ipsilateral sowie bei 30 Patienten zusätzlich kontralateral operiert. Im Bereich des ipsilateralen Level IIA zeigten sich in 35% der Fälle Lymphknotenmetastasen. Bei 5,2% aller Patienten dieser Gruppe wurden kontralateral Metastasen in dieser Region nachgewiesen. Diese Daten können somit die in aktuellen Publikationen angegebenen hohen Metastasierungsraten für den Level IIA bestätigen und sprechen für die routinemäßige Sanierung dieser Region im Rahmen der Neck Dissection. Im Bereich des ipsilateralen Level IIB wurden insgesamt bei 13% der Patienten mit Oropharynxkarzinomen histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Während in keinem Fall in einer ipsilateralen cN0-Halsseite Metastasen im Level IIB detektiert wurden, lag die Rate an Metastasen in dieser Region in den klinisch als N+ klassifizierten ipsilateralen Halsseiten mit 25,6% sehr hoch. Die von zahlreichen Autoren geäußerte Ansicht, dass der Level IIB bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen im Falle eines klinischen N0-Halses erhalten werden sollte, wird von diesen Daten unterstützt. Die hohen

Metastasierungsraten bei Patienten mit einem klinischen N+-Hals sprechen dafür, den Level IIB stets auszuräumen.

Bei den 73 Patienten dieser Studie, die an einem Larynxkarzinom erkrankt waren, erfolgten insgesamt 122 Neck Dissections. Eine operative Sanierung des Level I wurde in 27 Fällen ausschließlich ipsilateral und in 19 Fällen zusätzlich kontralateral vorgenommen. Es wurden insgesamt bei 4,1% aller Patienten ipsilateral sowie in 1,4% aller Fälle kontralateral Lymphknotenmetastasen im Bereich des Level I nachgewiesen. Bei einem Patienten (1,5%) mit ipsilateralem N+-Hals zeigten sich in der kontralateralen, klinisch unauffälligen Halsseite Metastasen in dieser Region. Die vorliegenden Daten unterstützen die von zahlreichen Autoren ausgesprochene Empfehlung, den Level I bei Patienten mit Larynxkarzinomen im Falle eines unauffälligen Halslymphknotenstatus zu belassen. In unserem Patientenkollektiv sind insgesamt 12% der Patienten mit ipsilateralem klinischen N+-Hals von Metastasen im Level I betroffen, was für die routinemäßige Dissektion in diesen Fällen spricht. Der Level II wurde bei allen 73 Patienten mit Larynxkarzinomen ipsilateral sowie in 49 Fällen zusätzlich kontralateral ausgeräumt. Im Bereich des ipsilateralen Level IIA zeigten sich bei 28,8 % der Patienten Metastasen. In 8,2% aller Fälle wurden kontralateral Metastasen in dieser Region nachgewiesen. Diese Daten können somit die in aktuellen Publikationen angegebenen hohen Metastasierungsraten für den Level IIA bestätigen und sprechen dafür, diese Region weiterhin routinemäßig in die Neck Dissection einzubeziehen. Im Bereich des ipsilateralen Level IIB wurden insgesamt bei 5,5% der Patienten histologisch Metastasen detektiert. Es zeigte sich lediglich bei einem Patienten (2%) mit einem ipsilateralen klinischen N0-Hals eine Metastasierung in dieser Region. Diese Ergebnisse sprechen für das von zahlreichen Autoren vorgeschlagene Konzept, den Level IIB bei Patienten mit klinischem N0-Hals zu erhalten. Mit 12% lag die Rate von Metastasen im Bereich des Level IIB in den klinisch als N+ klassifizierten Halsseiten hingegen relativ hoch, so dass die operative Sanierung des Level IIB in diesen Fällen gerechtfertigt ist.

Bei den 50 Patienten dieser Untersuchung, die an einem Hypopharynxkarzinom litten, wurden insgesamt 72 Neck Dissections durchgeführt. Der Level I wurde bei 30 Patienten ausschließlich ipsilateral und bei 13 Patienten zusätzlich kontralateral in die Neck Dissection einbezogen. In 4% aller Fälle zeigten sich histologisch ipsilateral Metastasen im Bereich des Level I. In keinem Fall wurden Metastasen in dieser Region in einem klinischen N0-Hals nachgewiesen, was für die von vielen Autoren befürwortete Vorgehensweise spricht, den Level I bei Patienten in der klinischen N0-Situation zu belassen. Die in dieser Untersuchung gefundene Metastasierungsrate von 5,6% bei den Patienten mit ipsilateralem klinischen N+Hals spricht dafür, den Level I in diesen Fällen zu dissezieren. Der Level II wurde bei allen 50 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen ipsilateral ausgeräumt. In 22 Fällen erfolgte zusätzlich die Operation der kontralateralen Halsseite. Für den ipsilateralen Level IIA fand sich eine Metastasierungsrate von 52%. Kontralateral zeigten sich bei 8% der Patienten in dieser Region Lymphknotenmetastasen. Diese Ergebnisse bestätigen die in der aktuellen Literatur beschriebenen hohen Metastasierungsraten für den Level IIA bei Hypopharynxkarzinomen und sprechen für die routinemäßige Ausräumung dieser Region im Rahmen der Neck Dissection. Bei 6% der Patienten mit Hypopharynxkarzinomen wurden im Bereich des ipsilateralen Level IIB Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. In einem einzigen Fall zeigten sich Metastasen in einer klinisch als N0 klassifizierten ipsilateralen Halsseite. Die von vielen Autoren vertretene Strategie, den Level IIB im Falle eines klinischen N0-Halses zu belassen, wird von diesen Ergebnissen unterstützt. Bei den Patienten mit einem ipsilateralen klinischen N+-Hals zeigten sich in dieser Untersuchung in 5,6% der Fälle Metastasen im Bereich des Level IIB, was dafür spricht, diese Region bei Patienten in der klinischen N+-Situation weiterhin in die Neck Dissection einzubeziehen.

Die aus den Ergebnissen dieser Untersuchung abgeleiteten Empfehlungen zur chirurgischen Vorgehensweise bei der Neck Dissection im Rahmen der Therapie von Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx werden in Tabelle 20 abschließend zusammengefasst.

Tab. 20 **Empfehlungen zur chirurgischen Vorgehensweise bei der Neck Dissection im Rahmen der Primärtherapie von Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx**

Klinischer N0-Hals		
	Dissektion Level I	Dissektion Level IIB
Oropharynxkarzinom	nein	nein
Larynxkarzinom	nein	nein
Hypopharynxkarzinom	nein	nein
Klinischer N+-Hals		
	Dissektion Level I	Dissektion Level IIB
Oropharynxkarzinom	ja	ja
Larynxkarzinom	ja	ja
Hypopharynxkarzinom	ja	ja

7. Literaturverzeichnis

1. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. 1998. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. *Am J Surg* 176: 422-7
2. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. 1999. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck* 21: 694-702
3. Akoglu E, Dutipek M, Bekis R, Degirmenci B, Ada E, Guneri A. 2005. Assessment of cervical lymph node metastasis with different imaging methods in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol* 34: 384-94
4. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. 2001. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 180-7
5. Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, et al. 2002. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 1180-4
6. Barlett EI CC. 1926. Neck dissections. *Surg Clin North Am* 6: 481-505
7. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, et al. 2004. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350: 1945-52
8. Bocca E, Pignataro O. 1967. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 76: 975-87
9. Buckley JG, MacLennan K. 2000. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 22: 380-5
10. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, et al. 2005. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 23: 1125-35
11. Butlin. 1885. Diseases of the Tongue. *Cassell & Co*
12. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. 1988. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 10: 160-7
13. Candela FC, Kothari K, Shah JP. 1990. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 12: 197-203
14. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. 1990. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116: 432-5
15. Castelijns JA, van den Brekel MW. 2001. Detection of lymph node metastases in the neck: radiologic criteria. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 3-4

16. Castelijns JA, van den Brekel MW. 2002. Imaging of lymphadenopathy in the neck. *Eur Radiol* 12: 727-38
17. Cheng PT, Hao SP, Lin YH, Yeh AR. 2000. Objective comparison of shoulder dysfunction after three neck dissection techniques. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109: 761-6
18. Chone CT, Crespo AN, Rezende AS, Carvalho DS, Altemani A. 2000. Neck lymph node metastases to the posterior triangle apex: evaluation of clinical and histopathological risk factors. *Head Neck* 22: 564-71
19. Clark J, Li W, Smith G, Shannon K, Clifford A, et al. 2005. Outcome of treatment for advanced cervical metastatic squamous cell carcinoma. *Head Neck* 27: 87-94
20. Clark JR, de Almeida J, Gilbert R, Irish J, Brown D, et al. 2006. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy: Analysis and outcome. *Head Neck* 28: 671-7
21. Clayman GL, Frank DK. 1998. Selective neck dissection of anatomically appropriate levels is as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinically negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 348-52
22. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, et al. 2004. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350: 1937-44
23. Corlette TH, Cole IE, Albsoul N, Ayyash M. 2005. Neck dissection of level IIb: is it really necessary? *Laryngoscope* 115: 1624-6
24. Coskun HH, Erisen L, Basut O. 2004. Selective neck dissection for clinically N0 neck in laryngeal cancer: is dissection of level IIb necessary? *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 655-9
25. Crile G. 1987. Landmark article Dec 1, 1906: Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. By George Crile. *Jama* 258: 3286-93
26. Dargent M PJ. 1945. Les sequelles motrices de l'evidement ganglionnaire du cou. *Lyon Chir* 40: 718-31
27. dos Santos CR, Goncalves Filho J, Magrin J, Johnson LF, Ferlito A, Kowalski LP. 2001. Involvement of level I neck lymph nodes in advanced squamous carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 982-4
28. Elsheikh MN, Mahfouz ME, Salim EI, Elsheikh EA. 2006. Molecular assessment of neck dissections supports preserving level IIB lymph nodes in selective neck dissection for laryngeal squamous cell carcinoma with a clinically negative neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 68: 177-84
29. Ferlito A, Buckley JG, Shaha AR, Rinaldo A. 2001. Rationale for selective neck dissection in tumors of the upper aerodigestive tract. *Acta Otolaryngol* 121: 548-55
30. Ferlito A, Rinaldo A. 1998. Level I dissection for laryngeal and hypopharyngeal cancer: is it indicated? *J Laryngol Otol* 112: 438-40
31. Ferlito A, Rinaldo A. 2004. Osvaldo Suarez: often-forgotten father of functional neck dissection (in the non-Spanish-speaking literature). *Laryngoscope* 114: 1177-8

32. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Leemans CR, Shah JP, et al. 2003. Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. *Oral Oncol* 39: 429-35
33. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Gourin CG, Shah JP, et al. 2006. Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol* 42: 14-25
34. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shah JP, Suarez C, et al. 2006. Neck dissection: then and now. *Auris Nasus Larynx* 33: 365-74
35. Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR, Pellitteri PK, Kowalski LP, et al. 2002. Current considerations in neck dissection. *Acta Otolaryngol* 122: 323-9
36. Ferlito A, Silver CE, Suarez C, Rinaldo A. 2007. Preliminary multi-institutional prospective pathologic and molecular studies support preservation of sublevel IIB and level IV for laryngeal squamous carcinoma with clinically negative neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 111-4; discussion 09
37. Fisch UP. 1966. Lymphographische Untersuchung über das zervikale Lymphsystem. *Karger (Basel)*
38. Fisch UP. 1964. Cervical Lymphography in Cases of Laryngo-Pharyngeal Carcinoma. *J Laryngol Otol* 78: 715-26
39. Gritzmann N, Hollerweger A, Macheiner P, Rettenbacher T. 2002. Sonography of soft tissue masses of the neck. *J Clin Ultrasound* 30: 356-73
40. Haberal I, Celik H, Gocmen H, Akmansu H, Yoruk M, Ozeri C. 2004. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography? *Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 197-201
41. Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN. 2000. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope* 110: 2037-40
42. Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. 2002. Cervical node metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: prospective analysis of prevalence and distribution. *J Laryngol Otol* 116: 925-8
43. Kim HC, Han MH, Do KH, Kim KH, Choi HJ, et al. 2002. Volume of cervical lymph nodes using 3D ultrasonography. Differentiation of metastatic from reactive lymphadenopathy in primary head and neck malignancy. *Acta Radiol* 43: 571-4
44. Kim YH, Koo BS, Lim YC, Lee JS, Kim SH, Choi EC. 2006. Lymphatic metastases to level IIb in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 1060-4
45. Kocher. 1880. Ueber Radicalheilung des Krebses. *Dtsch Z Chir* 13: 134-66
46. Koybasioglu A, Uslu S, Yilmaz M, Inal E, Ileri F, Asal K. 2002. Lymphatic metastasis to the supraretrospinal recess in laryngeal squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111: 96-9
47. Kramer S, Marcial VA, Pajak TF, MacLean CJ, Davis LW. 1986. Prognostic factors for loco/regional control and metastasis and the impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 573-8
48. Kraus DH, Rosenberg DB, Davidson BJ, Shaha AR, Spiro RH, et al. 1996. Supraspinal accessory lymph node metastases in supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 172: 646-9

49. Krestan C, Herneth AM, Formanek M, Czerny C. 2006. Modern imaging lymph node staging of the head and neck region. *Eur J Radiol* 58: 360-6
50. Lee SY, Lim YC, Song MH, Lee JS, Koo BS, Choi EC. 2006. Level IIb lymph node metastasis in elective neck dissection of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 42: 1017-21
51. Leipzig B, Suen JY, English JL, Barnes J, Hooper M. 1983. Functional evaluation of the spinal accessory nerve after neck dissection. *Am J Surg* 146: 526-30
52. Li XM, Wei WI, Guo XF, Yuen PW, Lam LK. 1996. Cervical lymph node metastatic patterns of squamous carcinomas in the upper aerodigestive tract. *J Laryngol Otol* 110: 937-41
53. Lim YC, Koo BS, Lee JS, Lim JY, Choi EC. 2006. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope* 116: 1148-52
54. Lim YC, Lee JS, Koo BS, Choi EC. 2006. Level IIb lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 116: 268-72
55. Lindberg R. 1972. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29: 1446-9
56. Lohuis PJ, Klop WM, Tan IB, van Den Brekel MW, Hilgers FJ, Balm AJ. 2004. Effectiveness of therapeutic (N1, N2) selective neck dissection (levels II to V) in patients with laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 187: 295-9
57. Mann W, Welkoborsky H-J, Maurer J. 1997. Kompendium Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich. Thieme. Stuttgart New York: 47
58. Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. 1951. Neck dissection. *Cancer* 4: 441-99
59. Medina JE. 1989. A rational classification of neck dissections. *Otolaryngol Head Neck Surg* 100: 169-76
60. Mercante G, Bacciu A, Oretti G, Ferri T. 2006. Involvement of level I neck lymph nodes and submandibular gland in laryngeal and/or hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol* 35: 108-11
61. Mira E, Benazzo M, Rossi V, Zanoletti E. 2002. Efficacy of selective lymph node dissection in clinically negative neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127: 279-83
62. Muzaffar K. 2003. Therapeutic selective neck dissection: a 25-year review. *Laryngoscope* 113: 1460-5
63. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. 2002. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* 94: 2967-80
64. Pellitteri PK, Robbins KT, Neuman T. 1997. Expanded application of selective neck dissection with regard to nodal status. *Head Neck* 19: 260-5
65. Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. 2005. [Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt?]. *Cancer Radiother* 9: 31-6
66. Pitman KT. 2000. Rationale for elective neck dissection. *Am J Otolaryngol* 21: 31-7

67. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, Ghizzardi D, Trimarchi M, et al. 2002. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 24: 913-20
68. Rinaldo A, Elsheikh MN, Ferlito A, Chone CT, Coskun HH, et al. 2006. Prospective studies of neck dissection specimens support preservation of sublevel IIB for laryngeal squamous carcinoma with clinically negative neck. *J Am Coll Surg* 202: 967-70
69. Robbins KT. 2000. Indications for selective neck dissection: when, how, and why. *Oncology (Williston Park)* 14: 1455-64; discussion 67-9
70. Robbins KT, Atkinson JL, Byers RM, Cohen JI, Lavertu P, Pellitteri P. 2001. The use and misuse of neck dissection for head and neck cancer. *J Am Coll Surg* 193: 91-102
71. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, et al. 2002. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 751-8
72. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. 1991. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 601-5
73. Rouviere. 1932. Anatomie des lymphatiques de l'homme. *Masson et cie*
74. Samant S, Robbins KT. 2003. Evolution of neck dissection for improved functional outcome. *World J Surg* 27: 805-10
75. Santoro R, Franchi A, Gallo O, Burali G, de' Campora E. 2008. Nodal metastases at level IIb during neck dissection for head and neck cancer: clinical and pathologic evaluation. *Head Neck* 30: 1483-7
76. Sesterhenn AM, Muller HH, Wiegand S, Teymoortash A, Folz BJ, Werner JA. 2008. Cancer of the oro- and hypopharynx - when to expect recurrences? *Acta Otolaryngol* 128: 925-9
77. Shah J. 1996. Head and neck surgery. 2nd edn. Mosby-Wolfe. New York
78. Shah JP. 1990. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 160: 405-9
79. Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B. 1981. Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities. *Clin Bull* 11: 25-33
80. Silverman DA, El-Hajj M, Strome S, Esclamado RM. 2003. Prevalence of nodal metastases in the submuscular recess (level IIb) during selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 724-8
81. Skolnik EM, Yee KF, Friedman M, Golden TA. 1976. The posterior triangle in radical neck surgery. *Arch Otolaryngol* 102: 1-4
82. Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, Sessions RB, Strong EW. 1988. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 156: 286-9
83. Spiro RH. 1985. The management of neck nodes in head and neck cancer: a surgeon's view. *Bull N Y Acad Med* 61: 629-37
84. Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. 1996. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 172: 650-3

85. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, et al. 2001. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1161-71
86. Suen JY, Goepfert H. 1987. Standardization of neck dissection nomenclature. *Head Neck Surg* 10: 75-7
87. Swift TR. 1970. Involvement of peripheral nerves in radical neck dissection. *Am J Surg* 119: 694-8
88. Tao L, Lefevre M, Callard P, Perie S, Bernaudin JF, St Guily JL. 2006. Reappraisal of metastatic lymph node topography in head and neck squamous cell carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135: 445-50
89. Towpik E. 1990. Centennial of the first description of the en bloc neck dissection. *Plast Reconstr Surg* 85: 468-70
90. UICC. International Union Against Cancer. 2002. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F (Hgg.).Springer. Berlin
91. Vartanian JG, Pontes E, Agra IM, Campos OD, Goncalves-Filho J, et al. 2003. Distribution of metastatic lymph nodes in oropharyngeal carcinoma and its implications for the elective treatment of the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 729-32
92. Villaret AB, Piazza C, Peretti G, Calabrese L, Ansarin M, et al. 2007. Multicentric prospective study on the prevalence of sublevel IIb metastases in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 897-903
93. Volkman. 1882. Das tiefe branchiogene Halskarzinom. *Zentralbl Chir* 9: 49-51
94. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, et al. 1998. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16: 1318-24
95. Wenig BL, Applebaum EL. 1991. The submandibular triangle in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 101: 516-8
96. Werner JA. 2002. Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik. Springer. Berlin: 88
97. Werner JA, Dunne AA, Myers JN. 2003. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck* 25: 322-32
98. Wu CH, Lee MM, Huang KC, Ko JY, Sheen TS, Hsieh FJ. 2000. A probability prediction rule for malignant cervical lymphadenopathy using sonography. *Head Neck* 22: 223-8
99. Yamazaki Y, Saitoh M, Notani K, Tei K, Totsuka Y, et al. 2008. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med* 22: 177-84
100. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, et al. 2008. CT, MR, US,(18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol*

8. Anhang

8.1 Lebenslauf

Vor Drucklegung entnommen.

8.2 Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren (in alphabetischer Reihenfolge):

Arnold, Aumüller, Bals, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Behr, Benes, Berger, Bertalanffy, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, del Rey, Donner-Banzhoff, Eberhart, Eilers, Ellenrieder, Elsässer, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Gemsa, Gerdes, Gotzen, Golenhofen, Görg, Gress, Grimm, Grzeschik, Gudermann, Hasilik, Herrmann-Lingen, Hertl, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kann, Klenk, Klingmüller, Klose, Klaus, Koch, König, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhn, Lang, Langer, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mann, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neff, Neubauer, Oertel, Pagenstecher, Pieper, Printz, Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Roeper, Röhm, Rolfes, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schrader, Seitz, Sesterhenn, Sommer, Steiniger, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Wirth, Wulf, Zemlin.

8.3 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. J.A. Werner möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, meine Promotionsarbeit in seiner Klinik anzufertigen.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. A. Sesterhenn danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit, die er besonders durch seine zielgerichtete und motivierende Arbeitsweise unterstützt hat.

Herrn PD Dr. H.-H. Müller, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg, danke ich für die ausführliche statistische Beratung.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meinen Eltern, meiner Großmutter und meiner Schwester für die Unterstützung während meines Studiums und der Promotionszeit bedanken.

Meinem kleinen Niklas und meinem Mann Tim danke ich von Herzen, dass sie mir die Zeit für diese Promotion gegeben haben.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Vor Drucklegung entnommen.