

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie

der Heinrich-Heine-Universität

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach

**Quantitative Auswertung von histopathologischen Befunden zu
Kopf-Hals-Tumoren dreier Universitätskliniken**

Sind die Befunde für Strahlentherapeuten ausreichend?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Irina Kirejewa

(2017)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nkolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Bölke

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Wagenmann

Meiner Familie

Abkürzungen

CUP	Cancer of unknown primary
ECE	Extrakapsuläre Tumorausbreitung
Gy	Gray
HPV	Humanes Papillomavirus
ICG	Invasive Cell Grading
KHB	Kopf-Hals-Bereich
KHT	Kopf-Hals-Tumoren
LK	Lymphknoten
mm	Millimeter
MRND	Modifizierte Radikale Neck Dissection
ND	Neck Dissection
PEK	Plattenepithelkarzinom
RCT	Radio-Chemo-Therapie
RND	Radikale Neck Dissection
SND	Selektive Neck Dissection
UICC	Union internationale contre le cancer: Internationale Vereinigung gegen Krebs

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines zu Kopf-Hals-Malignomen	1
1.2	Prognostische Parameter	7
1.3	Zielsetzung der Arbeit	13
2	Material und Methoden	15
2.1	Patientenzusammensetzung.....	15
2.2	Methoden.....	18
3	Ergebnisse.....	21
3.1	T-Klassifikation und maximaler Tumordurchmesser	21
3.2	Tumorgrading	24
3.3	Gewebeinfiltration	25
3.4	Resektionsrand.....	27
3.5	R0-Resektion	29
3.6	Infiltrationsort bei einer R1- oder R2-Situation	35
3.7	N-Klassifikation	36
3.8	Identifizierte Lymphknoten	37
3.9	Befallene Lymphknoten	41
3.10	Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens.....	44
3.11	Extrakapsuläres Wachstum (ECE).....	47
3.12	Lymphknoten ohne Seitenangabe	52
3.13	Venen- und Lymphgefäßinvasion	55
4	Diskussion.....	61
4.1	Diskussion der Ergebnisse	63
4.2	Diskussion der Verbesserungspotentiale der Arbeit	75

4.3	Schlussfolgerungen und Ausblicke	76
5	Zusammenfassung	79
6	Literaturverzeichnis	80

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Levelsystem zur Beschreibung der Lokalisation von Lymphknoten im Halsbereich.	2
Abb. 2 Angaben zum T-Stadium.....	21
Abb. 3 Angaben zum T-Stadium pro Uniklinik.	22
Abb. 4 Angaben zum Tumordurchmesser.	23
Abb. 5 Angaben zum Tumordurchmesser pro Uniklinik.	23
Abb. 6 Tumorgrading.....	24
Abb. 7 Tumorgrading, Angaben pro Uniklinik.	25
Abb. 8 Gewebeeinfiltration durch den Primärtumor bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen.	26
Abb. 9 Aufteilung der Befunde mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen im Stadium T4 pro Uniklinik.....	27
Abb. 12 Aufteilung der Befunde gemäß Resektionsrand.	28
Abb. 13 Vollständige Angaben zum Resektionsrand pro Uniklinik.	29
Abb. 14 Aufteilung von R0-Resektionen auf die Unikliniken.	30
Abb. 15 Abstand des Tumors zum Resektionsrand in mm bei einer R0-Resektion.	31
Abb. 16 Abstand des Tumors zum Resektionsrand in mm bei einer R0-Resektion pro Uniklinik.....	32
Abb. 17 Aufteilung der R0-Resektionen entsprechend der mm-Angabe des Tumors zum Resektionsrand.....	33
Abb. 18 Anteil der Nachresektionen an R0-Resektionen.	34
Abb. 19 Anteil der Nachresektionen an R0-Resektionen pro Uniklinik.	34
Abb. 20 Angabe zum Ort der Infiltration bei R1- und R2-Resektionen.	35
Abb. 21 Angabe zum Ort der Infiltration bei R1- und R2-Resektionen pro Uniklinik.	36
Abb. 22 Aufteilung von histopathologischen Befunden gemäß ihrer N-Klassifikation.	37
Abb. 23 Vollständige Angaben zur N-Klassifikation pro Uniklinik.	37

Abb. 24 Aufteilung der identifizierten Lymphknoten.....	38
Abb. 25 Identifizierte Lymphknoten in einem eindeutig definierten Level pro Uniklinik.	39
Abb. 26 Identifizierte Lymphknoten in mehreren Level pro Uniklinik.	40
Abb. 27 Identifizierte Lymphknoten in unbekanntem Level pro Uniklinik.....	41
Abb. 28 Aufteilung der befallenen Lymphknoten.	42
Abb. 29 Befallene Lymphknoten in einem eindeutig definierten Level pro Uniklinik.	42
Abb. 30 Befallene Lymphknoten in mehreren Level pro Uniklinik.	43
Abb. 31 Befallene Lymphknoten in unbekanntem Level pro Uniklinik.	44
Abb. 32 Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens in cm.	45
Abb. 33 Aufteilung von Befunden mit befallenen Lymphknoten pro Uniklinik.	46
Abb. 34 Angaben zum Durchmesser in cm des größten befallenen Lymphknotens pro Uniklinik.....	46
Abb. 35 Extrakapsuläres Wachstum.....	47
Abb. 36 Angaben zum extrakapsulären Wachstum pro Uniklinik.....	48
Abb. 37 Lokalisation von 90 ECE(+)-Lymphknoten.	49
Abb. 38 Lymphknoten mit ECE in einem eindeutig definierten Level pro Uniklinik.	50
Abb. 39 Lymphknoten mit ECE in mehreren Level pro Uniklinik.	51
Abb. 40 Lymphknoten mit ECE in unbekanntem Level pro Uniklinik.....	51
Abb. 41 Angaben zu 241 (n=241) Lymphknoten ohne zugeordnete Halsseite.....	52
Abb. 42 Aufteilung der Lymphknoten ohne zugeordnete Halsseite pro Uniklinik.....	53
Abb 43 Aufteilung der befallenen Lymphknoten ohne zugeordnete Halsseite pro Uniklinik.....	54
Abb. 44 Aufteilung der befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum ohne zugeordnete Halsseite pro Uniklinik.	55
Abb. 45 Angaben zur Venen- und Lymphgefäßinvasion.....	56
Abb. 46 Aufteilung der Berichte mit vollständigen Angaben zu Venen- und Lymphgefäßinvasion pro Uniklinik.	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Häufigkeit des Tumorauftretens im Kopf-Hals-Bereich in Abhängigkeit von der Lokalisation.....	1
Tabelle 2. Anzahl der Lymphknoten mit extrakapsulärem Tumorwachstum in % bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Abhängigkeit von der Größe des betroffenen Lymphknotens.....	11
Tabelle 3. Aufteilung der Tumorlokalisationen zwischen den drei Universitätskliniken.....	16
Tabelle 4. Patientencharakteristika in Bezug auf die T- und N-Klassifikation, Tumorgrading, Geschlecht und Alter.....	17
Tabelle 5. Aufteilung der Befunde in drei Kategorien.....	18
Tabelle 6. Übersicht des Gesamtergebnisses bezogen auf die Anzahl der untersuchten Befunde.....	58
Tabelle 7. Auflistung der Ergebnisse pro Uniklinik bezogen auf die Anzahl der untersuchten Kriterien.....	59
Tabelle 8. Auflistung der Ergebnisse pro Uniklinik bezogen auf die Anzahl der Lymphknoten mit Angabe der Halsseite.....	59
Tabelle 9. Auflistung der Ergebnisse pro Uniklinik bezogen auf die Anzahl der Lymphknoten ohne Angabe der Halsseite.....	60
Tabelle 10. Ein Vorschlag für einen standardisierten Auswertungsbogen zum Festhalten der histopathologischen Angaben von operierten Kopf-Hals-Tumoren mit oder ohne anschließende Neck Dissection.....	78

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zu Kopf-Hals-Malignomen

Zu Kopf-Hals-Tumoren (KHT) zählen die Neoplasien von Nasenneben- und Haupthöhlen, Lippen, Mundhöhle, Speicheldrüsen, Pharynx, Larynx [1] und das sogenannte CUP-Syndrom. Beim CUP-Syndrom („*cancer of unknown primary*“) handelt es sich um eine oder mehrere histologisch gesicherte Halslymphknotenmetastasen bei einem klinisch nicht lokalisierbaren Primärtumor [2].

Für die Primärtumorlokalisation existieren je nach Autor unterschiedliche Häufigkeitsangaben. In der Tabelle 1 sind Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich mit dazugehörigen Häufigkeitsangaben in Prozent in absteigender Reihenfolge aufgelistet [3]:

Tabelle 1. Häufigkeit des Tumorauftretens im Kopf-Hals-Bereich in Abhängigkeit von der Lokalisation.

Primärtumorlokalisation	Angabe der Häufigkeit in %
Mundhöhle	47,5
Larynx	28,7
Oropharynx	13,1
Hypopharynx	10,7

nach Pammer et al. [3]

Im Kopf-Hals-Bereich befinden sich etwa 300 Lymphknoten (LK) [4]. Zusammengefasst zu Lymphknotengruppen können sie bestimmten topographisch-anatomischen Regionen zugeordnet werden. Der Halslymphknotenstatus wird entsprechend des weltweit meistverwendeten Level-Systems nach Robbins et al. [5] erfasst. Dabei geht man von sechs Level aus, von denen drei in jeweils zwei Sublevel unterteilt sind. Es entstehen

insgesamt neun Einzelkompartimente: I a, I b, II a, II b, III, IV, V a, V b, VI [6] (siehe Abb. 1).

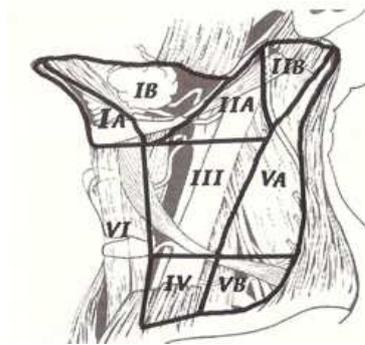


Abb. 1 Levelsystem zur Beschreibung der Lokalisation von Lymphknoten im Halsbereich.

Nach Robbins et al. 2000 [5, 7]

Nach dem TNM-Schema der UICC [8] zählen Halslymphknotenmetastasen zu den regionären Metastasen und alle weiteren betroffenen Lymphknoten werden als Fernmetastasen angesehen [9]. Die Metastasierungsrichtung innerhalb der Lymphknoten-Level hängt von der Primärtumorlokalisierung ab [6], wobei die unteren Level im Gegensatz zu Level II und III seltener befallen sind [10]. Generell kann die Metastasierung im Halsbereich ipsi-, kontra- und/oder bilateral erfolgen [6]. Fernmetastasen der Kopf-Hals-Tumoren befinden sich überwiegend in der Lunge und Pleura, gefolgt von Mediastinal-Lymphknoten, Leber und Knochen [1, 9, 11].

Laut internationalen Statistiken nehmen die KHT mit etwa 8 % den 6. Platz in der Häufigkeit aller Malignome ein. Männer erkranken im Durchschnitt mit 57,5 Jahren und Frauen mit 63 Jahren. Mit einem Verhältnis von 7:1 sind Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen. Laut Parkin et al. [12] liegt die weltweite Inzidenz für Kopf-Hals-Malignome bei 6 % und die jährliche Mortalität beträgt 6/10 000.

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich sind Tabak und Alkohol [13], wobei zwischen den beiden

ein multiplikativer Effekt besteht [9]. Für den karzinogenen Effekt des Tabaks ist nicht die Intensität sondern die Dauer der Exposition von Bedeutung [14]. Die Form der Tabakapplikation spielt dabei eine eher untergeordnete Rolle: sowohl für Zigaretten-, Zigarren-, Pfeifen- als auch Kautabak konnte ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko, an KHT zu erkranken, nachgewiesen werden [15-17].

Das Vorkommen der KHT bei Patienten ohne nachgewiesenen Tabakkonsum lässt vermuten, dass noch andere Noxen und Risikofaktoren an der Entstehung der Malignome beteiligt sind [18]. Dazu zählen u.a. die beruflichen Noxen (Lacke, Lösungsmittel, Stäube, Asbest, Farben), mangelnde Mundhygiene, schlechter Zahnstatus, niedriger sozio-ökonomischer Status, gastro-ösophagealer Reflux, Immunsuppression und schlechte Ernährung [9, 19]. Ein protektiver Effekt wurde sowohl für die Vitamine A und C als auch für den Verzehr von frischem Obst und Gemüse nachgewiesen [20].

Trotz der Abnahme des Tabakkonsums stagniert die Inzidenz. Dies wird durch die Zunahme von HPV-assoziierten KHT erklärt, insbesondere von Tonsillenkarcinomen [21, 22]. Die HPV-DNA lässt sich in etwa 20-25 % aller Plattenepithelkarzinome (PEK) nachweisen [23, 24], mit einem Überwiegen des HPV-Typs 16 [25, 26]. HPV-Positivität zählt zu den günstigen prognostischen Parametern, da solche Malignome besseres Ansprechen auf die Strahlen-, Chemotherapie oder beides zeigen [27]. Ein anderes Virus, welches in der Pathogenese, insbesondere der Nasopharynxkarzinome, eine Rolle spielt, ist das Epstein-Barr-Virus. Diese Tumorart ist überwiegend in Nord-Afrika und Asien anzutreffen [28].

Zu den molekularen prognostischen Prädiktoren für Mundhöhlenkarzinome gehört nicht nur die HPV-DNA, sondern auch Expression des p16-Gens. Das p16-Gen ist ein auf dem Chromosom 9p21 lokalisiertes Tumorsuppressorgen; demzufolge blockiert das p16-Protein die zelluläre Proliferation [29]. Hypermethylierung, Mutation und Deletion sind die wichtigsten Ursachen für

eine p16-Fehlfunktion [29, 30]. Weinberger et al. [31] haben gezeigt, dass die Überexpression von p16 mit einer signifikant verbesserten Prognose und niedriger Rate an Lokalrezidiven verbunden ist. Schwache p16-Expression korreliert dagegen signifikant mit einem fortgeschrittenen T-Stadium und Tumorproliferation von KHT [29]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Expression des p16-Proteins nicht nur die Prognose von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen beeinflusst, sondern einen starken unabhängigen prognostischen Prädiktor für krankheitsfreies Überleben darstellt [31].

Histologisch gehören 90 % aller Kopf-Hals-Tumoren zu den Plattenepithelkarzinomen [32]. In 90 % der Fälle handelt es sich um typische verhornende und nichtverhornende Plattenepithelkarzinome, während die restlichen 10 % sich auf seltene Varianten wie verruköse, sarkomatoide, basaloide und lymphoepitheliale Plattenepithelkarzinome verteilen [33].

Für eine schnelle Diagnose der KHT ist ein Früherkennen der Symptome von wesentlicher Bedeutung [1]. Da die Beschwerden lange Zeit unspezifisch sind und die Symptome bei langsamer Entwicklung häufig unbemerkt bleiben, werden Kopf-Hals-Malignome oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Zu den typischen Symptomen der KHT zählen u.a.: Heiserkeit, Dysphagie, Schmerzen, Sprechbehinderung und schmerzlose Schwellung der Halslymphknoten. Halten die Beschwerden länger als drei Wochen an, sollte ein Tumor im Kopf-Hals-Bereich durch weitere Diagnostik ausgeschlossen bzw. diagnostiziert werden. Zur Diagnostik gehören neben der ausführlichen Anamnese und einer allgemeinärztlichen Untersuchung eine HNO-Untersuchung, inklusive Palpation und B-Bild-Sonographie der Halsweichteile, eine endoskopische Narkoseuntersuchung mit ggf. bioptischer Sicherung und anschließender histologischer Aufarbeitung, sowie bildgebende diagnostische Verfahren wie Röntgen-Thorax, CT, MRT, PET und/oder PET-CT [34-36]. Mit der B-Bild-Sonographie lässt sich nicht nur der Halslymphknotenstatus erfassen, auch Zungengrund- und Tonsillenkarzinome können damit gut nachgewiesen werden. Die Computertomographie hilft bei der

Entscheidung, ob eine operative oder eine nicht-operative Primärtherapie erfolgen soll. Im Falle einer geplanten Radiotherapie wird sie zur Bestrahlungsplanung herangezogen. Mit der Magnetresonanztomographie wird die Tumorausdehnung erfasst, insbesondere eine Infiltration der umliegenden Strukturen (Gefäße, Schildknorpel usw.). Im Rahmen der unter Narkose stattfindenden Panendoskopie ggf. mit bioptischen Probeentnahmen erfolgen eine Inspektion der Schleimhaut und die genaue Tumorlokalisation. Gleichzeitig sollte man nach möglichen Zweitkarzinomen schauen, deren Rate ca. $\geq 10\%$ beträgt. Der radiologische Ausschluss eines synchronen Bronchialkarzinoms sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden [37]. Für eine optimale Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren ist eine enge Zusammenarbeit zwischen der Klinik und den Pathologen von großer Bedeutung [9].

Die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren basiert auf einem multimodalen Therapiekonzept, welches auf drei Säulen aufbaut:

- Operation
- Strahlentherapie
- Systemische Therapie

Sie werden entweder einzeln oder in Kombination eingesetzt [37].

Bei der chirurgischen Therapie geht es in erster Linie um die vollständige Entfernung des Tumors im gesunden Gewebe und seiner Lymphabflusswege und die Wiederherstellung der ästhetischen und funktionellen Integrität des Patienten [36]. Die operative Halslymphknotenausräumung wird als eine Neck Dissection (ND) bezeichnet, die zuerst als Radikale Neck Dissection (RND) vor über 100 Jahren von Crile [38] beschrieben wurde [39]. Darunter verstand er die Entfernung aller tumorseitigen Halslymphknoten mit gleichzeitiger Entfernung des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna und des N. accessorius [40]. Im Laufe der Jahre sind weniger radikale Alternativen entstanden, sogenannte Selektive Neck Dissections (SND). In diesen Fällen

werden nur bestimmte Halslymphknotenareale entfernt, in die die Tumoren bevorzugt metastasieren. Zum chirurgischen Standardverfahren zählt die Modifizierte Radikale Neck Dissection (MRND) mit Ausräumung der Halslymphknoten unter Schonung der Leitungsbahnen (Muskulatur, Nerven und der V. jugularis interna) [37]. Generell kann die Neck Dissection je nach Primärtumorlokalisation ein- oder beidseitig durchgeführt werden [6].

Zur nicht-chirurgischen Therapie von KHT gehört entweder die alleinige Strahlentherapie oder die Kombination der Strahlentherapie mit der Chemotherapie. Die Strahlentherapie wird fast immer mit kurativer Absicht durchgeführt, da bei etwa 90 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich bei der Diagnosestellung keine Fernmetastasen vorliegen [37, 41]. Bei der Auswahl der Bestrahlungsdosis sowie der Indikationsstellung zur simultanen Chemotherapie müssen eine Reihe von Faktoren berücksichtigt werden: die Primärtumorlokalisation, die Größe der Halslymphknotenmetastasen, die extrakapsuläre Tumorausbreitung, der Abstand des Tumors zum Resektionsrand in mm, ein positiver Resektionsrand, etc. [42]. Je nach Autor variieren die genauen Angaben der Bestrahlungsdosis. Allgemein lässt sich sagen, je mehr Risikofaktoren vorliegen, desto höher ist die Bestrahlungsdosis [37, 43].

Zwei Drittel der Patienten mit KHT präsentieren sich mit Stadium III und IV (UICC-Stadium), beide sind mit einer schlechten Prognose behaftet [44]. Die größten Hindernisse in der Ausheilung der fortgeschrittenen KHT stellen die lokoregionären Rezidive dar [45]. Drei randomisierte Studien [46-48] haben gezeigt, dass eine postoperative simultane auf Cisplatin basierende Radiochemotherapie die tumorfreie Überlebensrate und die lokoregionäre Kontrollrate bei Patienten mit fortgeschrittenen KHT verbessert [37], wenn auch ein Mehr an Therapie mit einem drastischen Anstieg der Morbidität verbunden ist [49].

1.2 Prognostische Parameter

Wittekind et al. [9] definiert einen prognostischen Parameter „als eine Variable, die unabhängig von den anderen den Krankheitsverlauf beeinflusst“. In der Literatur ist eine Reihe von prognostischen Faktoren für Kopf-Hals-Tumoren beschrieben worden, die einen Schwerpunkt in der onkologischen Forschung dieser Tumorart bilden [49] und mit unterschiedlicher Häufigkeit in den Histopathologie-Berichten festgehalten werden. Im Folgenden sind die für diese Arbeit relevanten prognostischen Faktoren von Kopf-Hals-Tumoren dargestellt.

1.2.1 Tumorlokalisation

In Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation verändert sich die Prognose. So weisen beispielsweise Patienten mit T1-Karzinomen der Stimmlippe eine 80 %-5-Jahre-Überlebensrate auf, während solche mit T1-Karzinomen des Hypopharynx nur eine 20 %-5-Jahre-Überlebensrate haben. Diese Diskrepanz wird einerseits durch unterschiedliche Symptomatik (Früh- und Spätsymptome) und andererseits einen anderen Lymphabfluss erklärt [9]. Da die Glottistumoren meistens in den vorderen zwei Dritteln lokalisiert sind und die Stimmlippen über wenig lymphatische Versorgung verfügen, metastasieren sie eher selten in die Halslymphknoten, was wiederum mit einer günstigen Prognose verbunden ist [2].

1.2.2 Tumorgröße, -dicke und -infiltration des umliegenden Gewebes

Der größte Tumordurchmesser bestimmt das T-Stadium in der TNM-Klassifikation. Je größer der Tumor, je höher das T-Stadium, umso häufiger kommt es zu Halslymphknotenmetastasen, umso höher ist das Risiko für lokoregionäre Rezidive und umso geringer ist das Überleben dieser Patienten [50]. Laut Sutton et al. [51] hat die Tumorgröße Einfluss darauf, ob die Tumorentfernung im Gesunden möglich ist oder nicht: je kleiner der Tumor,

desto häufiger lässt sich ein freier Resektionsrand erzielen und umso günstiger ist die Prognose.

Für Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome scheint die Tumordicke ein besserer prognostischer Parameter zu sein als die Tumorgöße. So lassen sich das Auftreten von Lymphknotenmetastasen und lokalen Rezidiven durch die Tumordicke besser vorhersagen [12]. Speziell bei Mundhöhlenkarzinomen sind die Tumordicke oder die Infiltrationstiefe in mm die besten Prädiktoren für okkulte Halsmetastasen in einem klinisch negativen Hals [52-54].

Ähnlich wie die Tumordicke, hat die Tumordinfiltration des umliegenden Gewebes eine prognostische Bedeutung für Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome. Sind die Nachbarstrukturen infiltriert, liegt entsprechend der TNM-Klassifikation ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor. Bei Mundhöhlenkarzinomen handelt es sich dabei um ein T4- oder IV A-Stadium [50]. Da fortgeschrittene Tumoren trotz chirurgischer Therapie häufig lokal und lokoregionär rezidivieren, sind umfangreiche Therapien, begleitet von adjuvanten oder additiven Maßnahmen, für ein zufriedenstellendes Ergebnis und eine günstige Prognose indiziert. Liegen beispielsweise noch Risikofaktoren, wie ein positiver Resektionsrand oder kapselüberschreitendes Tumorstadium vor, so wird eine simultane Radiochemotherapie empfohlen [55].

1.2.3 Tumorigradung

Über den prognostischen Aussagewert des Tumorigradings wird kontrovers diskutiert. Beispielsweise konnte für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle keine signifikante Aussagekraft für ein Grading nach Broders demonstriert werden [56]. Auf der anderen Seite konnte ein Zusammenhang zwischen der Tumordifferenzierung und dem Auftreten von Halslymphknoten- und Fernmetastasen nachgewiesen werden. Mehr noch, je schlechter die Tumordifferenzierung ist, umso häufiger treten lokoregionäre Rezidive auf und umso geringer sind die Überlebensraten [57]. Folglich, je höher der

Differenzierungsgrad des Tumors ist, desto günstiger fällt die Prognose aus [58-60].

1.2.4 TNM-Stadium

Die TNM-Klassifikation und ihre Zusammenfassung zum UICC-Stadium haben sich nicht nur bei der Einschätzung der Prognose etabliert, sondern stellen auch eine Entscheidungsgrundlage für die weiterführende Therapie von Kopf-Hals-Tumoren dar [49, 61]. Die derzeitige TNM-Klassifikation (7. Auflage, 2010 [8]) wird als Standard angewendet.

1.2.4.1 T-Klassifikation

Mit Hilfe der pT-Klassifikation wird im histopathologischen Bericht der Primärtumor beschrieben. Bestimmt wird die pT-Klassifikation zumeist durch den größten Tumordurchmesser [50].

Mit steigendem T-Stadium verschlechtert sich die Prognose [62, 63]. Ein Beispiel hierfür ist der Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Auftreten von kontralateralen Halslymphknotenmetastasen: je fortgeschrittener das T-Stadium, umso häufiger treten sie auf. Während bei einem T1-Tumor seltener Metastasen beobachtet werden, treten sie bei T2-, T3- und T4-Tumoren entsprechend in 8 %, 25 % und 18 % der Fälle auf. Eine starke Korrelation zwischen kontralateralen Lymphknotenmetastasen und schlechter Prognose der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und Oropharynx ist weitgehend akzeptiert [64]. Insbesondere wurde ein signifikant negativer Einfluss auf das Langzeitüberleben dieser Patienten verzeichnet [65-67].

1.2.4.2 N-Klassifikation

Die pN-Klassifikation beschreibt den regionären Lymphknotenstatus nach einer erfolgten Lymphknotenentfernung. Sie gilt für alle Tumoren außer Nasopharynx [33].

Das Vorliegen von Halslymphknotenmetastasen ist einer der wichtigen Prognoseparameter für das Überleben und die Krankheitsrezidive von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich [68].

1.2.4.2.1 Anzahl und Lage der befallenen LK

Nicht nur die N-Klassifikation, sondern auch die Anzahl und die Lage der befallenen Lymphknoten in einem der Hals-Level haben eine prognostische Aussagekraft [69]. Je höher die Anzahl der befallenen Halslymphknoten ist, desto häufiger treten die lokoregionären Rezidive auf [70, 71] und desto geringer ist das Überleben der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren [72].

Wie oben beschrieben, wird der Halsbereich in neun Einzelkompartimente unterteilt. Je nach dem in welchem dieser Kompartimente sich die Metastase befindet, verändert sich die Prognose. Da die Metastasen im tiefen Halsbereich häufiger mit den Fernmetastasen [73, 74] und dem Befall von mediastinalen Lymphknoten [75] assoziiert sind, verschlechtert sich die Prognose, je tiefer der betroffene Lymphknoten liegt [76].

1.2.4.2.2 Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens

Der Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens hat ebenfalls eine prognostische Bedeutung. Je größer der befallene Lymphknoten ist, umso häufiger wird in diesem Lymphknoten kapselüberschreitendes Wachstum nachgewiesen [68] (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Anzahl der Lymphknoten mit extrakapsulärem Tumorwachstum in % bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Abhängigkeit von der Größe des betroffenen Lymphknotens.

Größe des befallenen Lymphknotens	Anzahl der Lymphknoten mit kapselüberschreitendem Wachstum in %
< 1 cm	23
< 3 cm	39-59
> 3 cm	60-100

nach Puri et al. [68].

1.2.4.2.3 Extrakapsuläres Tumorwachstum

In mehreren umfangreichen, retrospektiven Studien wurde das extrakapsuläre Tumorwachstum (ECE) als einer der wichtigsten prognostischen Einzelparameter für Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen identifiziert [77, 78]. Liegt kapselüberschreitendes Wachstum vor, treten insbesondere Lokalrezidive und Fernmetastasen gehäuft auf [78-80]. Da ECE eine signifikante Korrelation mit ungünstigen histologischen Eigenschaften des Primärtumors wie Gefäßinvasion und perineurale Invasion aufweist, könnte ECE sogar als ein Indikator für die Tumoraggressivität dienen [50]. Aufgrund der in mehreren Studien demonstrierten prognostischen Signifikanz des ECE's, würde sich das Hinzufügen der Angaben über die intra- und extranodale Metastasierung zur N-Klassifikation im Hinblick auf die prognostische Statusbestimmung als sinnvoll erweisen [49, 81].

1.2.4.3 M-Klassifikation: Fernmetastasen

Die pM-Klassifikation gilt für alle Tumorlokalisationen [33]. Verglichen mit anderen Malignomen wie Lunge, Pankreas, Brust treten die Fernmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich der oberen Luft- und Speisewege relativ selten auf. Die Inzidenz wird maßgeblich durch die Primärtumorlokalisation und initiales T- und N-Stadium beeinflusst und in den klinischen Studien mit 4-26 % angegeben [82]. Die Fernmetastasierung gehört

zu den stärksten prognostisch limitierenden Faktoren in Bezug auf die Überlebensrate der Patienten mit KHT [49]. Werden die Patienten mit metastasierter Erkrankung nicht behandelt, haben sie ein medianes Überleben von etwa 4 Monaten [44]. Prinzipiell können alle Körperregionen von Fernmetastasen betroffen sein, doch am häufigsten sind sie in der Lunge, den Knochen und der Leber anzutreffen [82].

1.2.4.4 Lymphgefäß-, Venen- und perineurale Invasion

Lymphgefäß- (L), Veneninvasion (V) und Perineurale Invasion (Pn) gehören zu den sogenannten fakultativen Deskriptoren im TNM-System.

Sowohl für die perineurale Invasion als auch für die Lymphgefäß- und Veneninvasion besteht ein Zusammenhang mit der Entwicklung von lokoregionären Rezidiven [50, 64, 83]. Die lokoregionären Rezidive wiederum führen nicht nur zu Schmerzen und Schwellungen im betroffenen Bereich [45], sondern stellen einen der Hauptgründe für das Therapieversagen bei Kopf-Hals-Tumoren dar [84].

1.2.4.5 Resektionsstatus

Der Resektionsstatus lässt sich in der TNM-Klassifikation unter der Bezeichnung R-Faktor finden. Der R-Faktor beschreibt das Vorhandensein eines Residualtumors nach einer Therapie, wobei für alle Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich folgende Definitionen gelten [61]:

- RX: Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
- R0: Kein Residualtumor
- R1: Mikroskopischer Residualtumor (laut histologischer Beurteilung)
- R2: Makroskopischer Residualtumor (laut intraoperativem, klinischem oder radiologischem Befund)

In der Literatur findet sich ebenfalls häufig der sogenannte close-margin-Resektionsrand, der in einem Bereich zwischen einem und fünf Millimetern liegt (1-5mm) [50, 70]. Der Resektionsstatus ist nicht nur für die lokale Kontrolle sondern auch für die Wahl der postoperativen Therapie von Bedeutung. Liegt eine R0-Resektion vor, wird in Abhängigkeit von den anderen Risikofaktoren festgelegt, ob eine adjuvante Therapie notwendig ist. Dagegen verlangt eine R1-Resektion per se nach einer adjuvanten Strahlentherapie. Bei einem R2-Resektionsrand ist eine definitive Radio(chemo)therapie indiziert [43, 61]. Eine inadäquate Therapie würde sich negativ auf die Prognose der Patienten mit KHT auswirken.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Eine Reihe an Informationen zu Tumoreigenschaften, die in einem histopathologischen Befund festgehalten werden, haben eine direkte Auswirkung auf die Therapie und Prognose der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und somit auf das Gesamt-*Outcome*.

Im Rahmen dieser Arbeit soll:

- überprüft werden, ob die histopathologischen Befunde zu Kopf-Hals-Tumoren dreier Universitätskliniken in Deutschland die wichtigsten und im Bezug auf die Prognose und Therapie relevanten Angaben enthalten
- untersucht werden, ob es Verbesserungspotentiale in der Datenerhebung und Dokumentation gibt
- ein Vorschlag dazu gemacht werden, wie man möglicherweise einer lückenlosen und für angemessene Therapie erforderlichen Dokumentation der histopathologischen Befunde zu Kopf-Hals-Tumoren einen Schritt näher kommt.

Als Hauptziel dieser Arbeit soll ein Beitrag dazu geleistet werden, dass eine standardisierte Vorlage für die histopathologische Auswertung der Kopf-Hals-Präparate in Deutschland, wie es für einige Tumorentitäten bereits erfolgt ist, entsteht und sich mit der Zeit auch etabliert.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenzusammensetzung

Aktenzeichen: 4102

Die vorliegende Untersuchung wertet 150 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region aus, die postoperativ in den Universitätskliniken 1, 2 und 3 von März 2004 bis Februar 2011 behandelt wurden. Pro Universitätsklinik wurden jeweils 50 Patienten exemplarisch ausgewählt. Diese Arbeit berücksichtigt nur Patienten, die im Rahmen der operativen Therapie eine ein- oder beidseitige Neck-Dissection erhalten haben und daraufhin nachbestrahlt wurden.

Insgesamt handelt es sich um 39 weibliche und 111 männliche Patienten mit einem Altersmittel von 61,2 Jahren und einem Medianwert von 61,3 Jahren (Bereich 22-84 Jahre). Das männliche Geschlecht überwiegt gegenüber dem weiblichen in einem Verhältnis von m:w = 2,8:1 (Tabelle 4).

Alle Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom mit Lokalisation in der Mundhöhle, darunter auch Zunge und Mundboden, im Larynx, Hypo- und Oropharynx, auf der Ohrmuschel und eine Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms mit unbekanntem Primarius (sog. CUP-Syndrom). Oropharynxkarzinome schließen Tonsillen- und Zungengrundkarzinome ein. Die Aufteilung der Primärtumorklassifikationen zwischen den drei Universitätskliniken ist in der Tabelle 3 dargestellt.

Die Primärtumoren lagen bei 72 Patienten im Oropharynx, bei 17 Patienten im Hypopharynx, bei 18 Patienten im Larynx und bei 40 Patienten in der Mundhöhle. Ein Patient hatte ein Ohrmuschelkarzinom und zwei andere Patienten wiesen ein CUP-Syndrom auf. Die Anzahl der Patienten mit entsprechendem T- und N-Stadium sowie unterschiedlichen Grading-Stufen ist in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3. Aufteilung der Tumorlokalisationen zwischen den drei Universitätskliniken.

Gesamtzahl untersuchter Tumoren: n=150.

Universitätskliniken				
	1	2	3	
Tumorlokalisation	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Gesamtzahl (%)
Oropharynx inkl.	26 (17,3)	28 (18,7)	18 (12,0)	72 (48)
Tonsille	1 (0,7)	12 (8,0)	3 (2,0)	16 (10,7)
Zungengrund	2 (1,3)	5 (3,3)	0 (0)	7 (4,7)
Hypopharynx	7 (4,7)	7 (4,7)	3 (2,0)	17 (11,3)
Larynx	4 (2,7)	6 (4,0)	8 (5,3)	18 (12,0)
Mundhöhle inkl.	11(7,3)	8 (5,3)	21 (14,0)	40 (26,7)
Zunge	3 (2,0)	3 (2,0)	5 (3,3)	11 (7,3)
Mundboden	0 (0)	5 (3,3)	8 (5,3)	13 (8,7)
CUP-Syndrom	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)
Ohrmuschel	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,7)
Gesamtzahl	50 (33,3)	50 (33,3)	50 (33,3)	150 (100)

Tabelle 4. Patientencharakteristika in Bezug auf die T- und N-Klassifikation, Tumorgrading, Geschlecht und Alter.

Die Gesamtzahl aller Patienten: n=150. 150 histopathologische Berichte inklusive der Folgebefunde.

Patientencharakteristika	Patientenanzahl	Anteil in %
T-Klassifikation		
T1	36	24
T2	62	41,3
T3	31	20,7
T4	17	11,3
Tx	1	0,7
CUP	2	1,3
Keine Angabe	1	0,7
gesamt	150	100
N-Klassifikation		
N0	40	26,7
N1	44	29,3
N2	58	38,7
N3	2	1,3
Keine Angabe, nur LK-Anzahl	6	4,0
gesamt	150	100
Tumorgrading		
G1	7	4,7
G2	93	62,0
G3	43	28,7
G1/G2	1	0,7
G2/G3	2	1,3
Keine Angabe	4	2,00
gesamt	150	100
Geschlecht		
männlich	111	74,0
weiblich	39	26,0
Alter		
<40	3	2,0
40-60	65	43,3
>60	82	54,7
Durchschnittsalter	61,2	
Altersspanne	22-84	

2.2 Methoden

Grundlage dieser Untersuchung sind die postoperativen histopathologischen Berichte inklusive der Folgebefunde. Diese wurden in Anlehnung an die Arbeit von King et al. [83] anhand weiter unten aufgeführter Kriterien ausgewertet, wobei die Prozentangaben auf die ganzen Zahlen gerundet sind. Die Befunde teilen sich in drei Kategorien auf (siehe Tabelle 5):

Tabelle 5. Aufteilung der Befunde in drei Kategorien.

Kategorie	Erklärung
„vollständige“ Befunde	eine genaue und eindeutige Angabe zum untersuchten Kriterium ist erfolgt
„unvollständige“ Befunde oder Befunde mit „unklaren Angaben“	die Beschreibung des untersuchten Kriteriums war unvollständig oder nicht eindeutig
Befunde „ohne Angabe“	Es erfolgte keine Angabe zum untersuchten Kriterium

Die Befunde wurden auf das Vorliegen von folgenden Auswertungskriterien untersucht:

- Tumorlokalisierung: Zuordnung des Tumors zu einer Kopf-Hals-Region, z. B. Oropharynx
- Tumorigradung
- Gewebeeinfiltration: lokal befallene oder infiltrierte Strukturen wie beispielsweise Knochen oder Muskulatur bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen (T4 nach TNM-Klassifikation)
- Resektionsrand (R0, close margin, R1, R2)

- R0-Resektion:
 - Resektionsrand in mm: ob eine mm-Angabe erfolgt ist
 - Abstand vom Tumor zum Resektionsrand (<1mm, ≥1mm, ≥1mm und ≥5mm)
 - Nachresektion: ob die R0-Situation primär oder erst durch eine Nachresektion erzielt wurde
- Infiltrationsort bei einem R1- und R2- Resektionsrand: wo genau grenzt der Tumor an den Resektionsrand oder durchquert ihn?
- T-Klassifikation und maximaler Tumordurchmesser
- Venen- und Lymphgefäßinvasion
- N-Klassifikation
 - für **identifizierte/befallene** Lymphknoten (LK) mit und ohne Angabe einer Halsseite:
 - Anzahl der identifizierten/befallenen LK
 - Anzahl der identifizierten/befallenen LK, bei denen der Level nicht eingegrenzt werden kann
 - Anzahl der identifizierten/befallenen LK mit genauer Levelangabe, d.h. dem identifizierten/befallenen LK wird genau 1 LK-Level (I, II, III, IV, V, VI) zugeordnet oder die zugehörige LK-Gruppe wird angegeben
 - Anzahl der identifizierten/befallenen LK, bei denen der LK mehr als einem LK-Level zugeordnet werden kann
 - nur für **befallene** LK mit und ohne Angabe einer Halsseite:

- Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens: die Berichte wurden als vollständig gewertet, wenn bei allen Gruppen von untersuchten LK der Durchmesser vom größten LK benannt wurde
- Extrakapsuläres Wachstum (ECE): als vollständig wurden die Berichte gezählt, in denen bei allen befallenen LK die An- oder Abwesenheit von kapselüberschreitendem Wachstum dokumentiert wurde
- Anzahl der befallenen LK, bei denen eine Aussage zur ECE gemacht werden kann
- nur für **befallene LK mit ECE** mit und ohne Angabe einer Halsseite:
 - Anzahl der befallenen LK mit ECE
 - Anzahl der befallenen LK mit ECE, bei denen der Level nicht eingegrenzt werden kann
 - Anzahl der befallenen LK mit ECE mit genauer Levelangabe, d.h. dem befallenen LK mit ECE wird genau 1 LK-Level (I, II, III, IV, V, VI) zugeordnet oder die zugehörige Gruppe wird angegeben
 - Anzahl der befallenen LK mit ECE, bei denen der LK mehr als einem LK-Level zugeordnet werden kann

3 Ergebnisse

3.1 T-Klassifikation und maximaler Tumordurchmesser

Es wurden 148 von 150 Berichten (2 CUP-Syndrome ausgenommen) auf das Vorhandensein der T-Klassifikation und die Angabe des maximalen Tumordurchmessers überprüft. In 146 (98,6 %) Fällen hatte der Primärtumor ein T1-, T2-, T3- oder T4-Stadium. Ein (1 %) Bericht nannte das Stadium Tx, was als unvollständig gewertet wurde und ein (1 %) weiterer Bericht enthielt keine Information zur T-Klassifikation. In der Uniklinik 1 und 2 war diese Angabe zu 98 % vorhanden, in der Uniklinik 3 zu 100 % (Abb. 3). Die 2 CUP-Syndrome gehörten zur Uniklinik 1, so dass die Gesamtzahl der ausgewerteten Befunde im Bezug auf dieses Kriterium 48 (100 %) betrug.

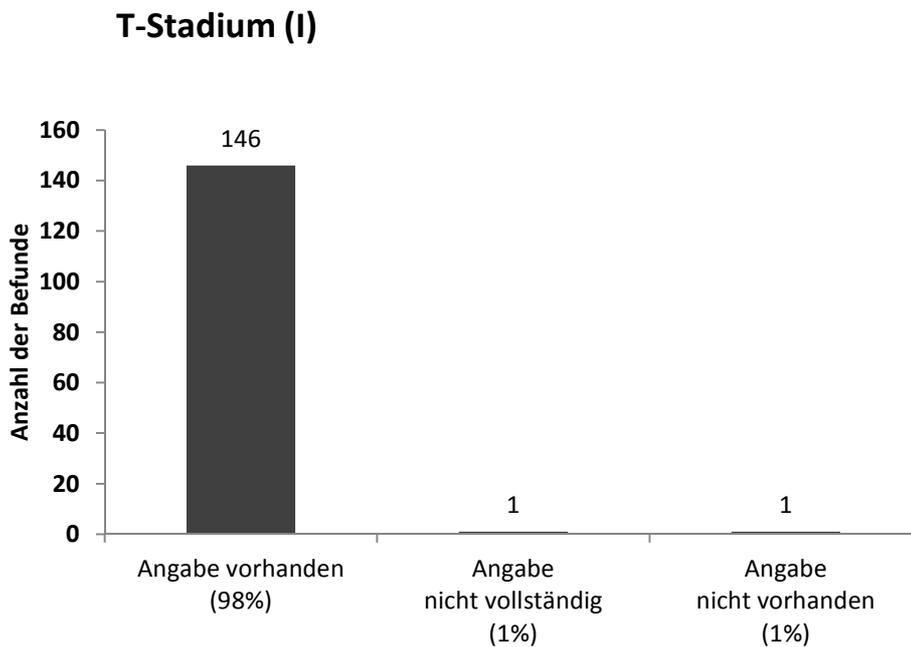


Abb. 2 Angaben zum T-Stadium.

Die Gesamtzahl untersuchter Befunde: n=148.

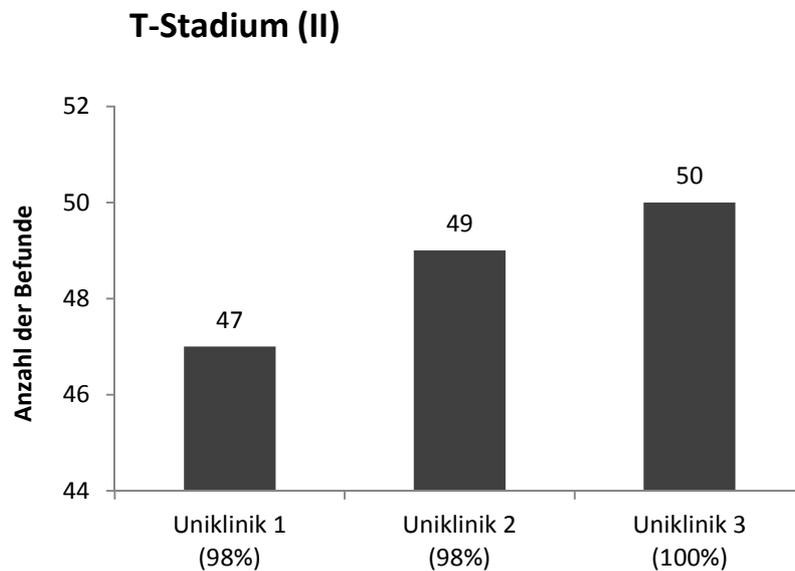


Abb. 3 Angaben zum T-Stadium pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl untersuchter Befunde: n=148. Uniklinik 1: 48 (100 %), Uniklinik 2: 50 (100 %), Uniklinik 3: 50 (100 %).

Die maximale Tumorgöße in cm lag in 129 (87 %) von 148 Berichten vor. In 19 (13%) der Berichte lag die maximale Tumorgöße trotz der angegebenen T-Klassifikation nicht vor (Abb. 4). Zu 92 % fand sich die Angabe in der Uniklinik 1 und 3 und zu 78 % in der Uniklinik 2 (Abb. 5).

Tumordurchmesser in cm

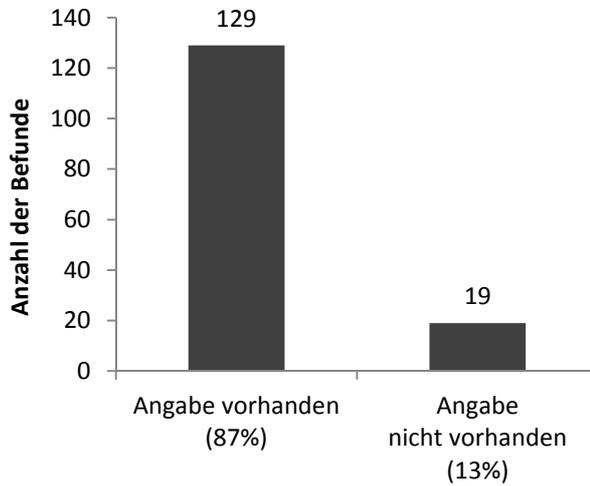


Abb. 4 Angaben zum Tumordurchmesser.

Die Gesamtzahl untersuchter Befunde: n=148.

Tumordurchmesser in cm (II)

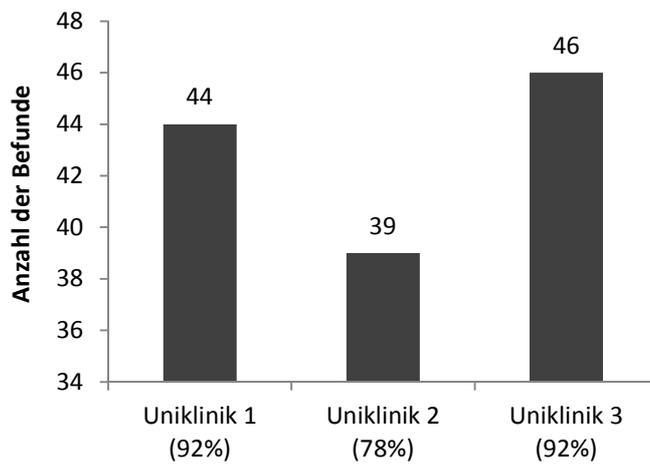


Abb. 5 Angaben zum Tumordurchmesser pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl untersuchter Befunde: n=148. Uniklinik 1: 48 (100 %), Uniklinik 2: 50 (100 %), Uniklinik 3: 50 (100 %).

3.2 Tumorgrading

In 146 (99 %) von 148 (100 %) Berichten gaben die Pathologen das Tumorgrading an (2 CUP-Syndrome ausgenommen). In 2 (1 %) Berichten fehlte diese Angabe (Abb. 6). In der Uniklinik 3 war dieses Kriterium vollständig erfasst: 100%. In der Uniklinik 1 und in der Uniklinik 2 zu 98% (Abb.7).

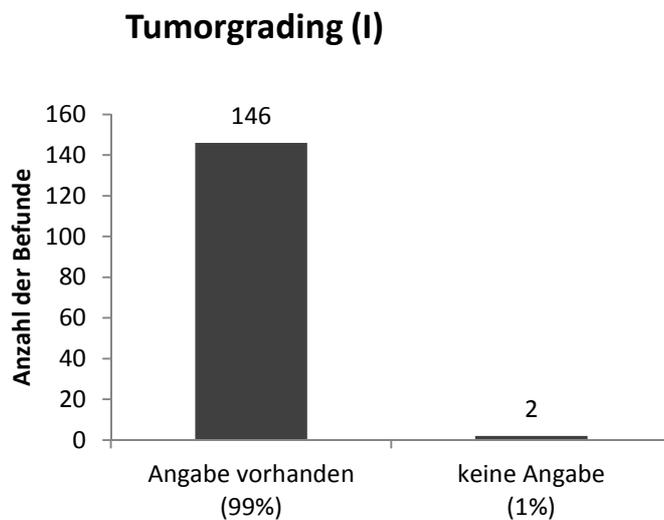


Abb. 6 Tumorgrading

Verteilung der insgesamt 148 untersuchten Befunde (n=148) gemäß der Angaben zum Tumorgrading. 2 CUP-Syndrome ausgenommen.

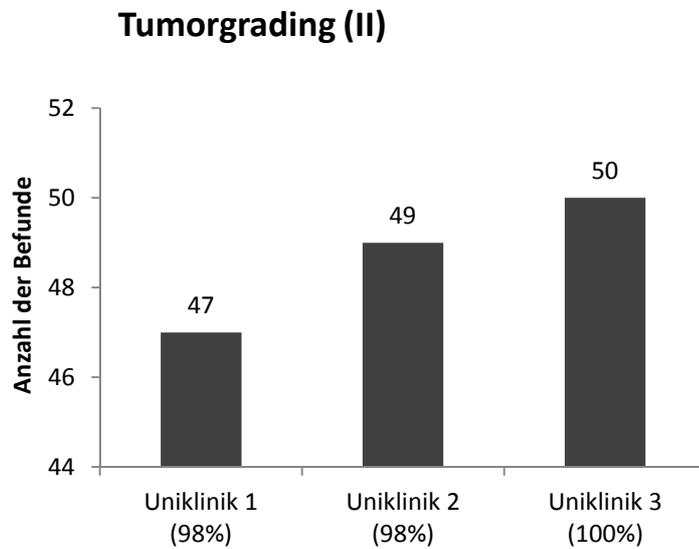


Abb. 7 Tumorgrading, Angaben pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl untersuchter Befunde: n=148. Uniklinik 1: 48 (100 %), Uniklinik 2: 50 (100 %), Uniklinik 3: 50 (100 %).

3.3 Gewebeeinfiltration

In 9 Berichten inklusive der Folgebefunde wurden die Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome im Stadium T4 ausgewertet. Davon enthielten alle 9 (100 %) die Angaben über Gewebeeinfiltration wie Knochen und Muskulatur (Abb. 8).

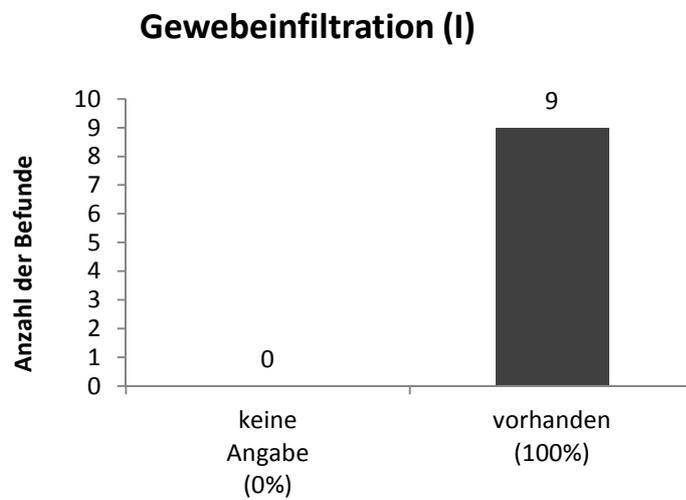


Abb. 8 Gewebeinfiltration durch den Primärtumor bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen.

Verteilung der insgesamt 9 untersuchten Befunde (n=9) im T4-Stadium gemäß der Angaben zur Gewebeinfiltration. 9 histopathologische Berichte inklusive der Folgebefunde.

Pro Uniklinik betrachtet waren die Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome entsprechend der Abbildung 9 aufgeteilt.

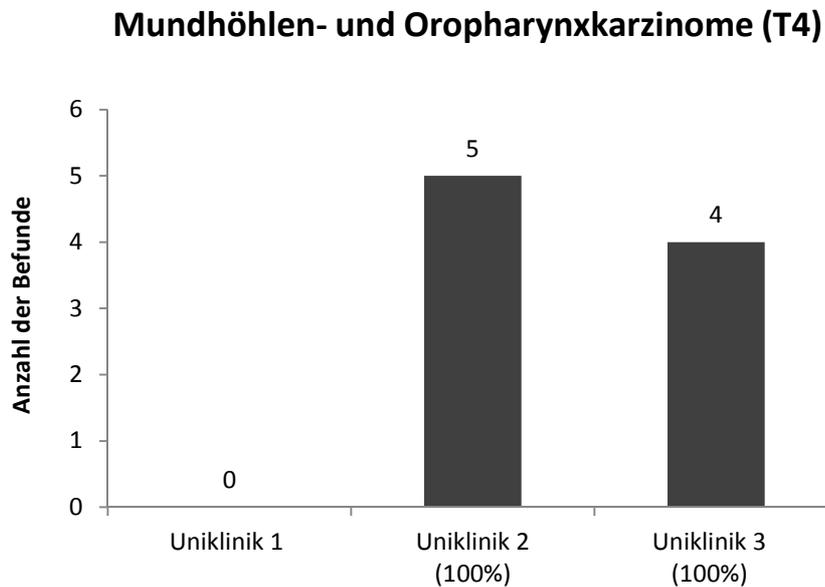


Abb. 9 Aufteilung der Befunde mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen im Stadium T4 pro Uniklinik.

3.4 Resektionsrand

In 134 (91 %) von 148 auswertbaren Fällen wurde der Resektionsrand dokumentiert. Die R0-Resektion bildete mit 93 (63 %) Fällen die größte Gruppe. Der zweitgrößte Anteil mit 40 (27 %) Fällen entfiel auf die R1-Resektion. Nur ein Befund (1 %) aus insgesamt 134 berichtete über eine R2-Resektion. In den restlichen 14 (9 %) Fällen war der Resektionsrand unklar. Die Übersicht ist in der Abbildung 12 dargestellt.

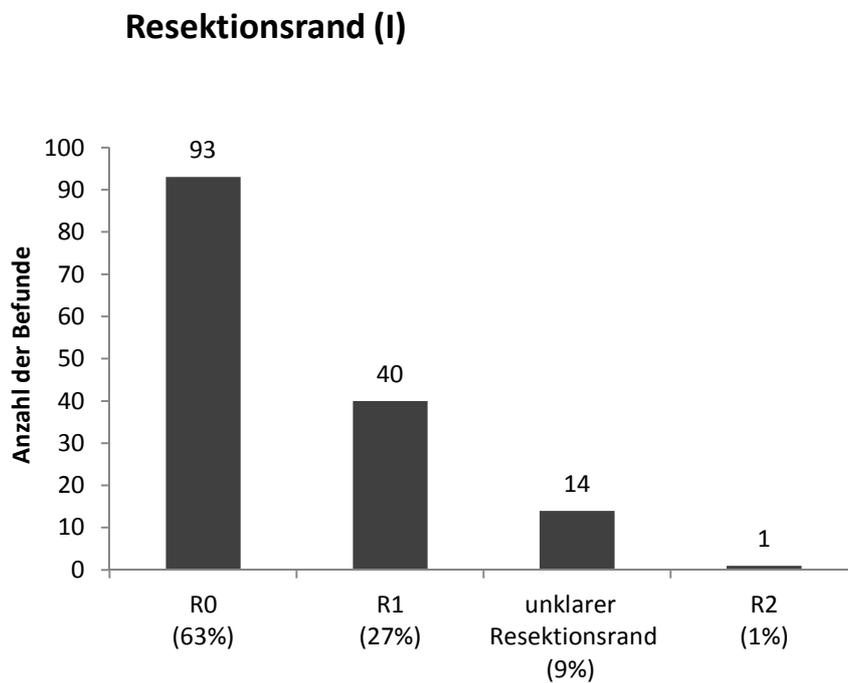


Abb. 10 Aufteilung der Befunde gemäß Resektionsrand.

Die Gesamtzahl untersuchter Befunde: n=148.

In der Uniklinik 1 lag die Angabe zum Resektionsrand in 43 (90 %) von 48 Befunden vor, die restlichen 2 Befunde entfielen auf die CUP-Syndrome. In der Uniklinik 2 und 3 entsprechend in 43 (86 %) und 48 (96 %) (ausgehend von 50 Befunden pro Uniklinik) (Abb. 13).

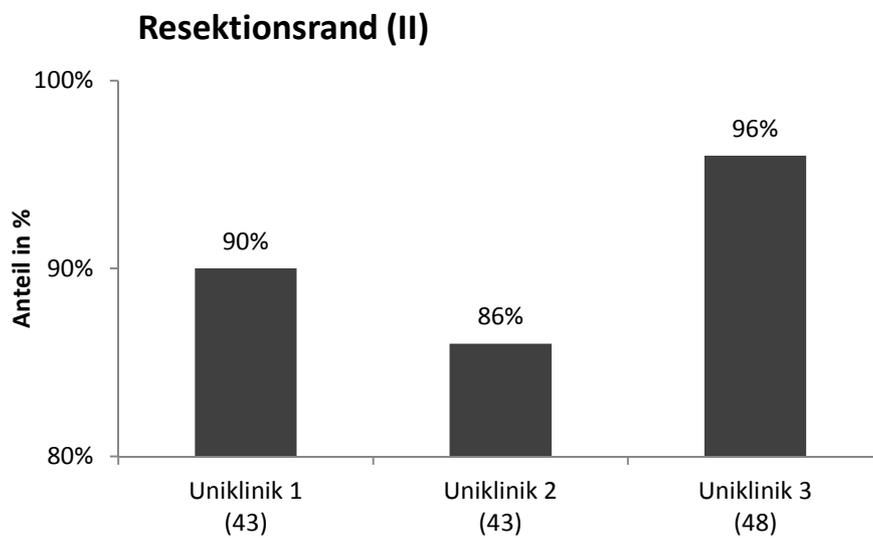


Abb. 11 Vollständige Angaben zum Resektionsrand pro Uniklinik.

3.5 R0-Resektion

3.5.1 Abstand des Tumors zum Resektionsrand

Es lagen 93 R0-Resektionen vor. Davon entfielen 40 auf die Uniklinik 1 und 28 und 25 entsprechend auf die Unikliniken 2 und 3 (Abb. 14).

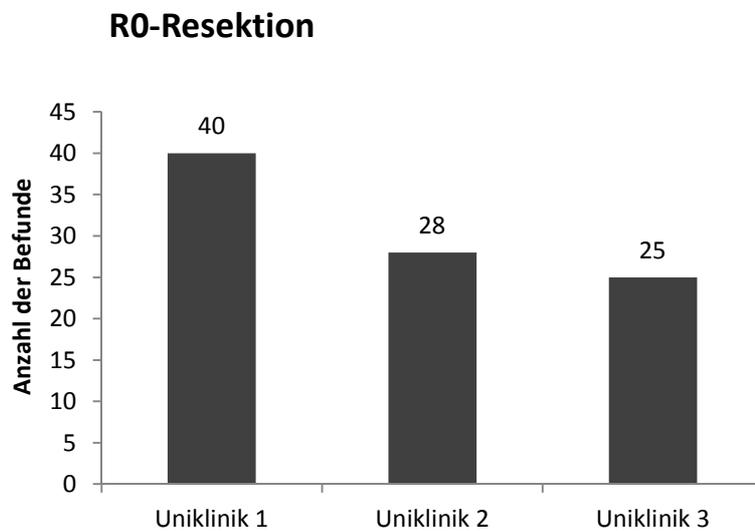


Abb. 12 Aufteilung von R0-Resektionen auf die Unikliniken.

Die Gesamtzahl aller R0-Resektionen: n=93.

In 37 (40 %) von 93 Berichten war der Abstand des Tumors zum Resektionsrand in mm ersichtlich. In den übrigen 56 (60 %) fehlte die Angabe (Abb. 15).

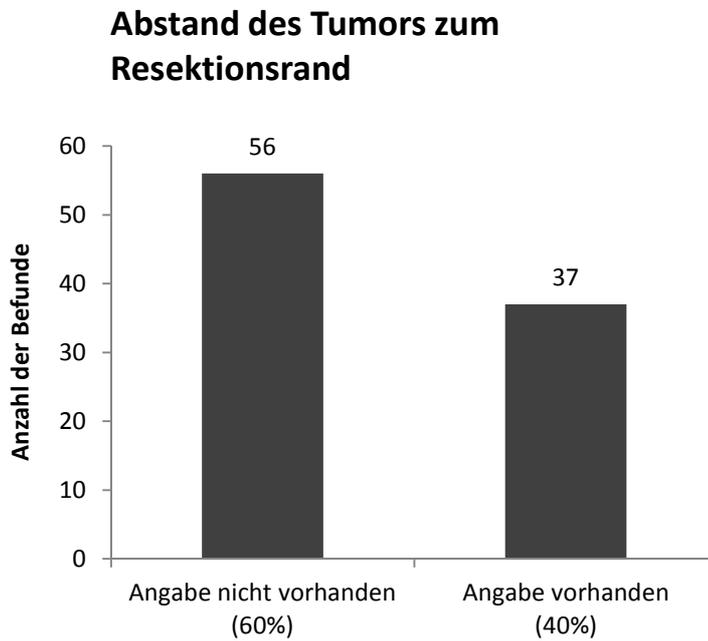


Abb. 13 Abstand des Tumors zum Resektionsrand in mm bei einer R0-Resektion.

Die Gesamtzahl aller R0-Resektionen: n=93.

In der Uniklinik 1 war der Abstand des resezierten Tumors zum Resektionsrand in mm aus 19 (51 %) Befunden ersichtlich, in der Uniklinik 2 und 3 entsprechend aus 10 (27 %) und 8 (22 %), ausgehend von den 37 Befunden mit vollständigen Angaben zum Kriterium (Abb. 16).

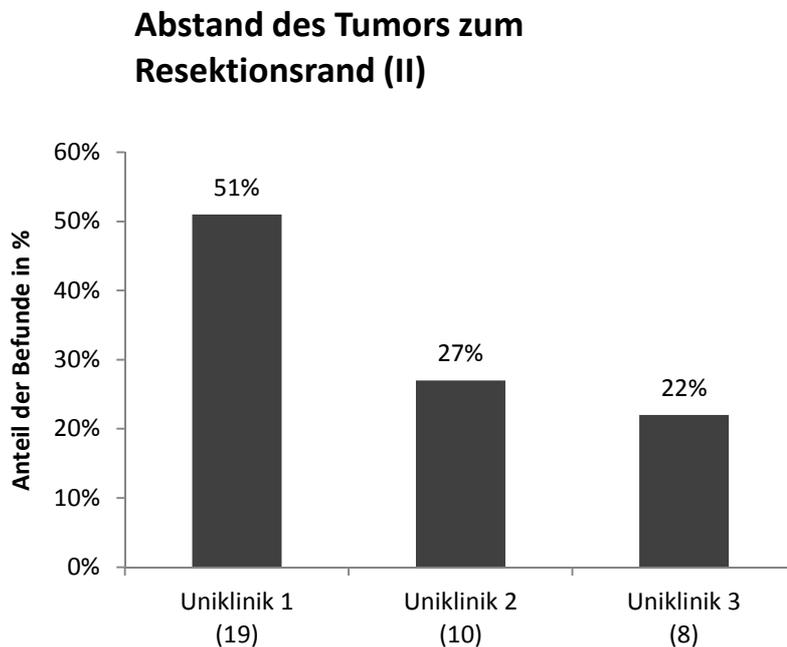


Abb. 14 Abstand des Tumors zum Resektionsrand in mm bei einer R0-Resektion pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl aller R0-Resektionen mit mm-Angabe: n=37.

3.5.2 Resektionsrand in mm

Wie oben erwähnt, enthielten 37 (40 %) Berichte von 93 R0-Resektionen eine Angabe zum Abstand des Tumors vom Resektionsrand in mm. Davon wiesen 11 (12 %) R0-Resektionen einen Abstand kleiner als 1 mm und 26 (28 %) Befunde einen Abstand von mindestens 1 mm auf.

In allen 11 (100 %) R0-Resektionen mit einem Abstand zum Resektionsrand kleiner als 1 mm erfolgte die Angabe zum Ort, wenn der Tumor nah am Resektionsrand lokalisiert war.

Von den 26 Befunden mit einem Resektionsabstand von mindestens 1mm war nur einer (4 %) dabei, der zusätzlich die Information enthielt, dass die Distanz

ebenfalls mindestens 5 mm betrug (Abb. 17). Dieser Befund stammte aus der Uniklinik 1.

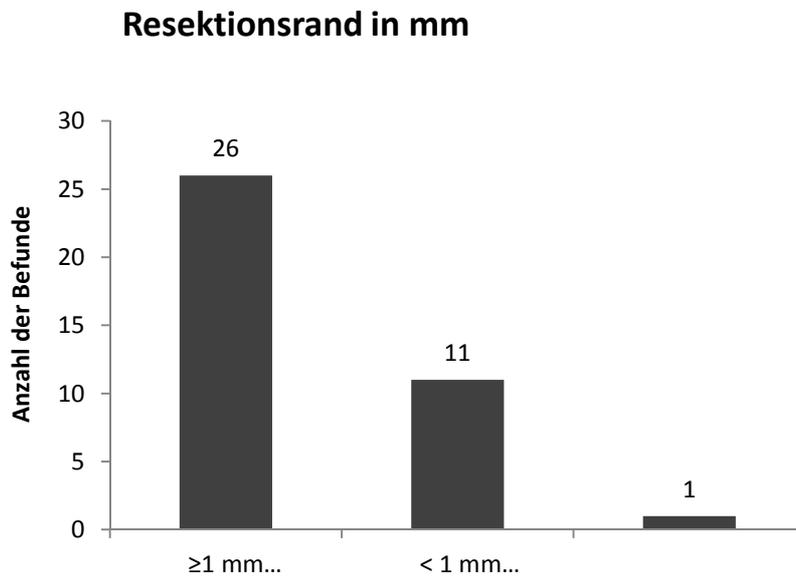


Abb. 15 Aufteilung der R0-Resektionen entsprechend der mm-Angabe des Tumors zum Resektionsrand.

Die Gesamtzahl aller R0-Resektionen mit mm-Angabe: n=37.

3.5.3 Nachresektion

Um eine R0-Situation zu erzielen, führte der Operateur in 23 (25 %) von 93 Fällen eine Nachresektion durch. Bei den restlichen 70 (75 %) Fällen ließ sich primär eine R0-Resektion erzielen. Diese Information war allen 93 (100 %) Berichten zu entnehmen (Abb. 18). In der Uniklinik 1 erzielte der Operateur die R0-Situation durch eine Nachresektion in 7 Fällen. In der Uniklinik 2 und 3 jeweils in 8 Fällen (Abb. 19).

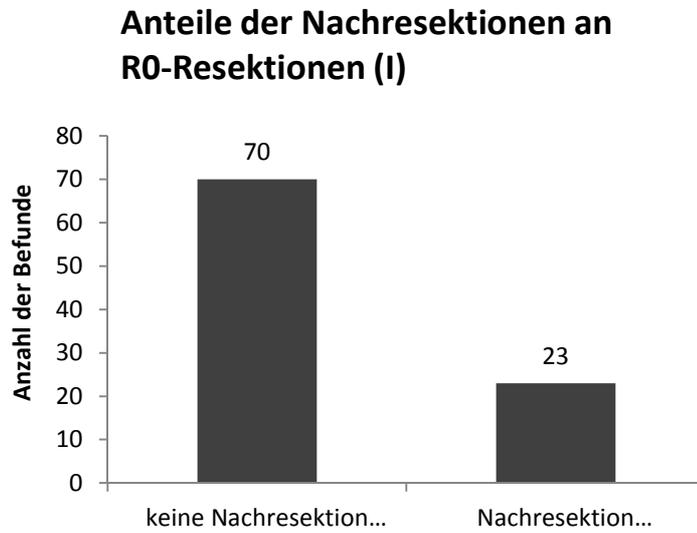


Abb. 16 Anteil der Nachresektionen an R0-Resektionen.

Die Gesamtzahl aller R0-Resektionen: n=93.

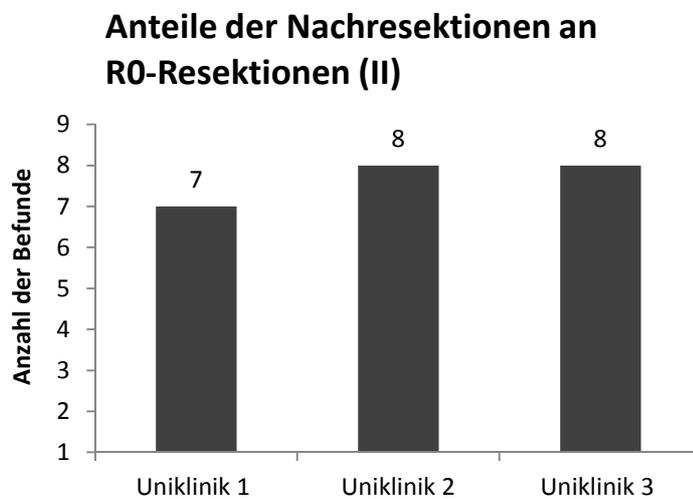


Abb. 17 Anteil der Nachresektionen an R0-Resektionen pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl aller Nachresektionen: n=23.

3.6 Infiltrationsort bei einer R1- oder R2-Situation

Insgesamt lagen 41 Fälle mit einer R1- oder R2-Resektion vor. Dabei handelte es sich um 40 R1-Resektionen und eine R2-Resektion. Laut 38 (93 %) Berichten war es möglich, den Ort der Tumordinfiltration am Resektionsrand zu lokalisieren und zuzuordnen. In zwei (5 %) Befunden wurde der Ort der Invasion als „nicht näher bezeichnet“ angegeben, d.h. die Angabe war nicht eindeutig. Ein Bericht (2%) hatte keine Angabe bezüglich des Infiltrationsortes (Abb. 20).

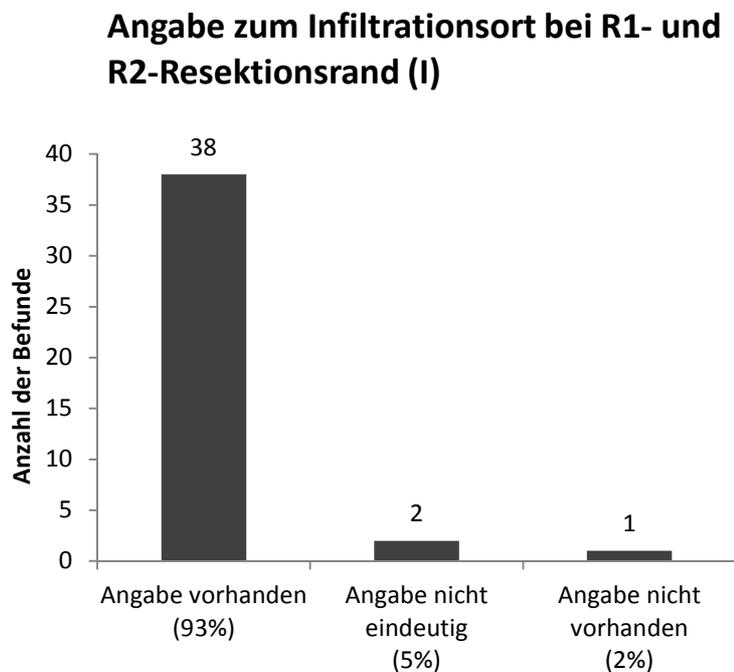


Abb. 18 Angabe zum Ort der Infiltration bei R1- und R2-Resektionen.

Die Gesamtzahl aller R1- und R2-Resektionen: n=41.

In der Uniklinik 1 war der Ort der Tumordinfiltration in 2 (67 %) von 3 Berichten erfasst, somit lag ein Bericht ohne jegliche Angabe des Infiltrationsortes vor. In der Uniklinik 2 war das Kriterium vollständig erfasst: 15 (100 %) aus 15 untersuchten Berichten. In der Uniklinik 3 war die Angabe in 21 (91 %) von 23

Berichten zu finden. In den restlichen zwei war der Ort der Invasion als „nicht näher bezeichnet“ angegeben (Abb. 21).

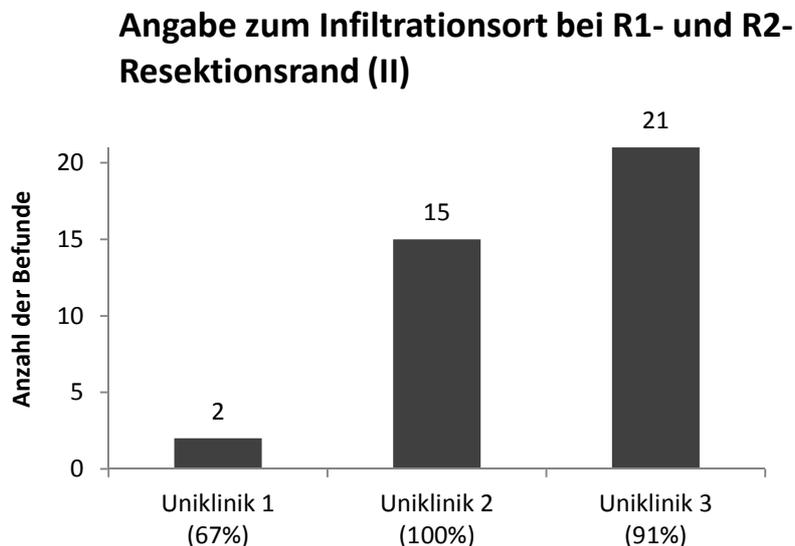


Abb. 19 Angabe zum Ort der Infiltration bei R1- und R2-Resektionen pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl der Berichte mit Angaben zum Ort der Infiltration bei R1- und R2-Resektionen: n=38.

3.7 N-Klassifikation

Die Auswertung in Bezug auf die N-Klassifikation geht von insgesamt 150 Fällen aus. In 144 (96 %) davon liegt die Angabe zur N-Klassifikation vor. Das N2-Stadium repräsentierte den größten Anteil mit 58 (39 %) Befunden, dagegen wiesen nur 2 (1 %) Patienten ein N3-Stadium auf. Die restlichen Befunde verteilten sich auf 40 (27 %) N0- und 44 (29 %) N1-Stadien (Abb. 22). Die Angaben waren in 6 (4 %) Fällen unvollständig, d.h. die Anzahl der identifizierten und befallenen Lymphknoten war bekannt, dagegen wurde das zusammenfassende N-Stadium nicht zugeordnet.

Pro Uniklinik betrachtet waren die Angaben in der Uniklinik 2 und 3 vollständig: 50 (100 %). In der Uniklinik 1 fand sich die korrekte N-Klassifikation in 44 (88 %) von 50 ausgewerteten Berichten (Abb. 23).

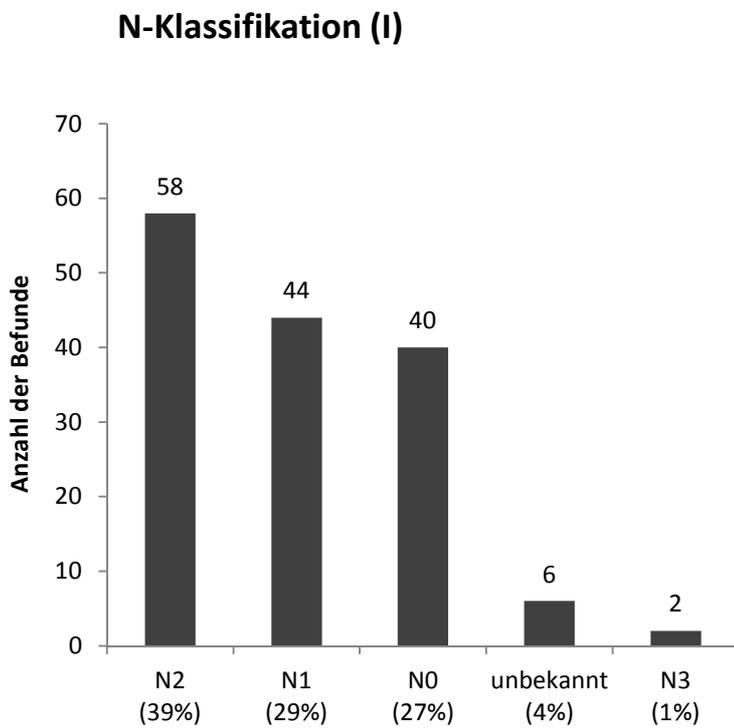


Abb. 20 Aufteilung von histopathologischen Befunden gemäß ihrer N-Klassifikation.
Die Gesamtzahl ausgewerteter Berichte: n=150.

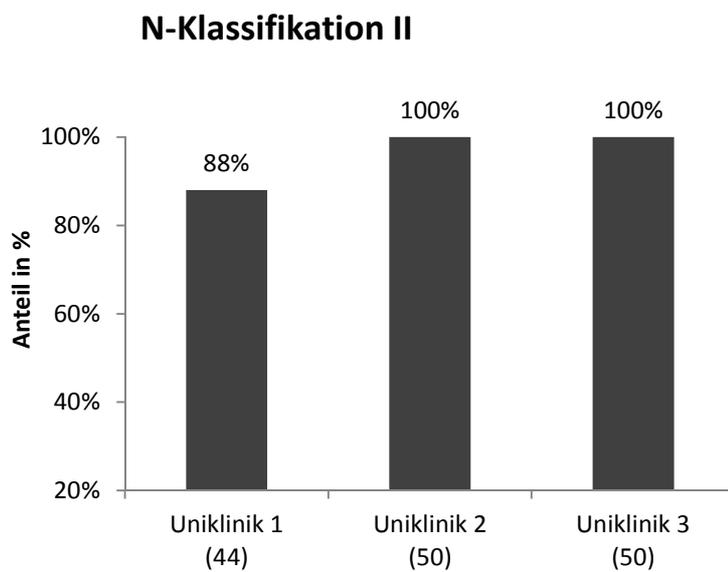


Abb. 21 Vollständige Angaben zur N-Klassifikation pro Uniklinik.
Die Gesamtzahl ausgewerteter Berichte: n=150.

3.8 Identifizierte Lymphknoten

Insgesamt wurden 3.845 (100 %) Lymphknoten (LK) ausgewertet. Bei 3.604 (94 %) LK war die Lokalisation auf einer der Halsseiten bekannt.

Von 3.604 LK erhielten 1.091 (30 %) LK eine genaue Zuweisung zu einem bestimmten LK-Level oder einer exakt beschriebenen Halsregion. Bei 1.884 (53 %) LK war der Ort der Lokalisation ein größerer zusammenfassender Bereich von mehreren LK-Level. Die übrigen 629 (17 %) LK lagen in einem unbekanntem Level (Abb. 24).

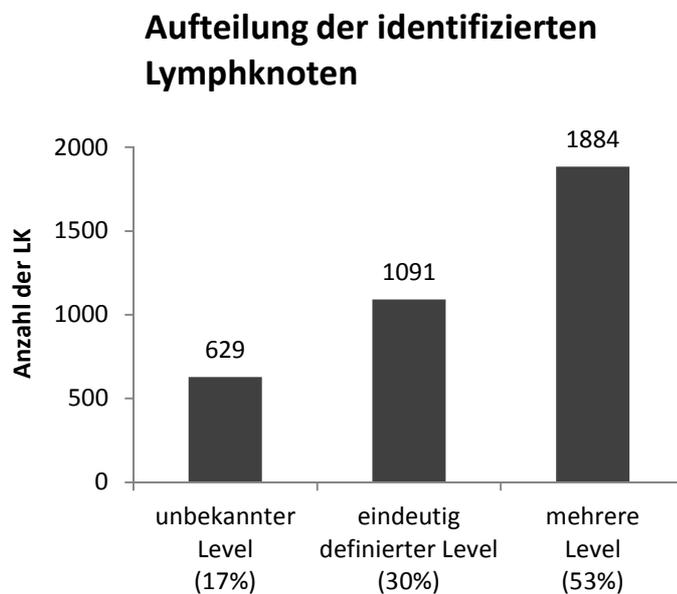


Abb. 22 Aufteilung der identifizierten Lymphknoten.

Die Gesamtzahl aller identifizierten LK mit Zuordnung zu einer der Halsseiten: n=3.604.

In einem eindeutig definierten Level befanden sich aus den Berichten der 1. Uniklinik 303 (28 %) der identifizierten LK. Die restlichen 788 LK verteilten sich auf die Uniklinik 2 und 3 der Abb. 25 entsprechend.

Identifizierte Lymphknoten in einem eindeutig definierten Level

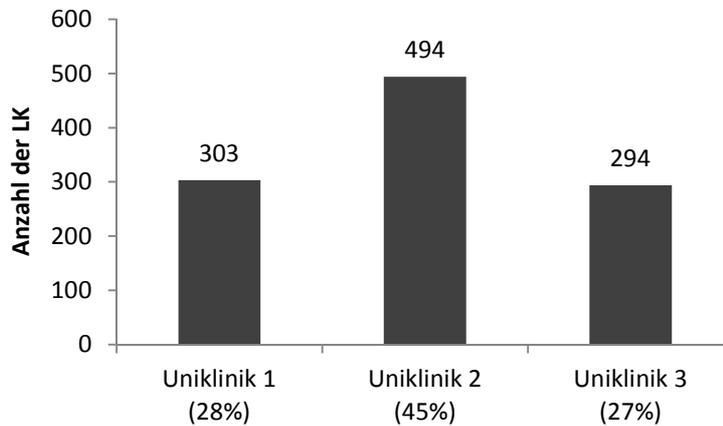


Abb. 23 Identifizierte Lymphknoten in einem eindeutig definierten Level pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl der identifizierten LK in einem eindeutig definierten Level: n=1091.

In den 50 Berichten aus der Uniklinik 1 befanden sich 961 (51 %) der identifizierten LK in mehreren zusammengefassten Level. In der Uniklinik 2 entsprechend 298 (16 %) LK und in der Uniklinik 3 625 (33 %) LK (Abb. 26).

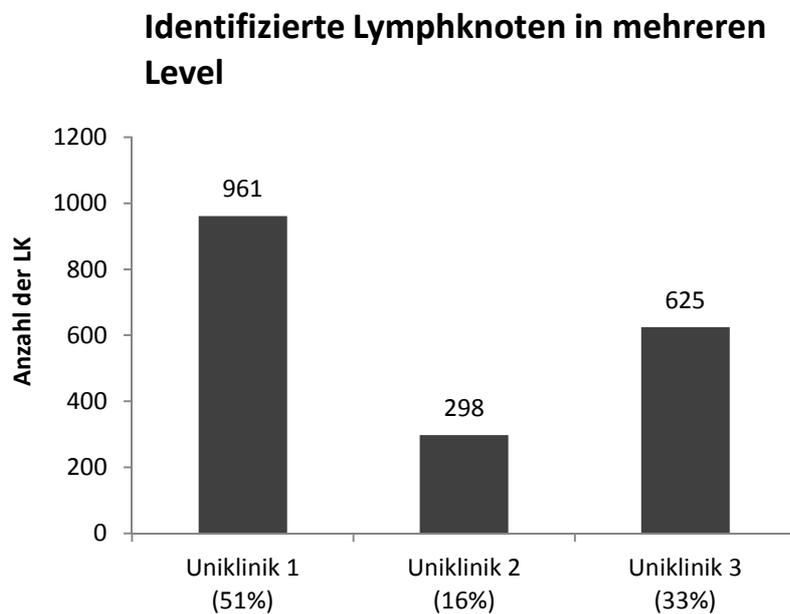


Abb. 24 Identifizierte Lymphknoten in mehreren Level pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl der identifizierten LK in mehreren Level: n=1884.

In einem unbekanntem Level befanden sich 64 (10 %) LK aus den Berichten der Uniklinik 1, 233 (37 %) LK aus der Uniklinik 2 und 332 (53 %) LK aus der Uniklinik 3 (Abb. 27).

Identifizierte Lymphknoten in unbekanntem Level

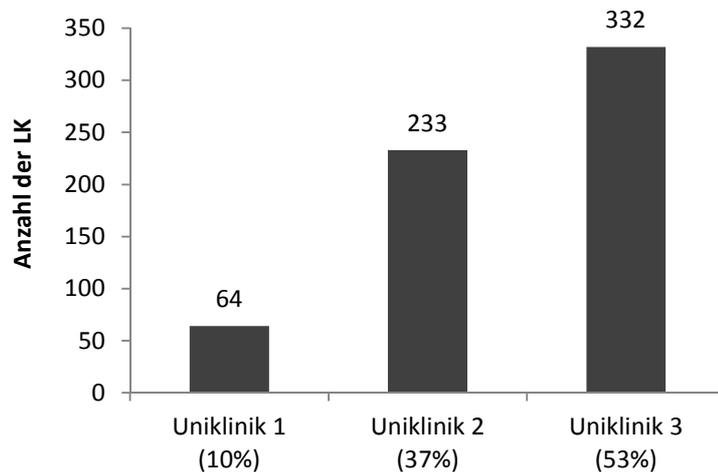


Abb. 25 Identifizierte Lymphknoten in unbekanntem Level pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl der identifizierten LK in unbekanntem Level: n=629.

3.9 Befallene Lymphknoten

Es lagen insgesamt 345 (100 %) befallene LK mit Zuordnung zu einer Halsseite vor. Von 345 (100 %) LK befanden sich 100 (29 %) LK in einem eindeutig definierten LK-Level, 157 (46 %) LK in einem aus mehreren LK-Level zusammengefassten Bereich und 88 (25 %) in einem unbekanntem Level (Abb. 28). Die Anzahl der befallenen LK war in allen 150 (100 %) Befunden bekannt.

Aufteilung der befallenen Lymphknoten

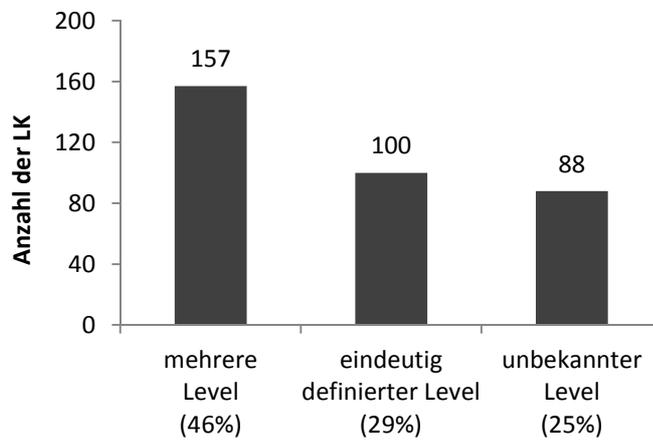


Abb. 26 Aufteilung der befallenen Lymphknoten.

Die Gesamtzahl aller befallenen LK mit Zuordnung zu einer der Halsseiten: n=345.

In einem eindeutig definierten Level befanden sich 26 (26 %) der befallenen LK aus der Uniklinik 1, 47 (47 %) LK aus der Uniklinik 2 und 27 (27 %) LK aus der Uniklinik 3 (Abb. 29).

Befallene Lymphknoten in einem eindeutig definierten Level

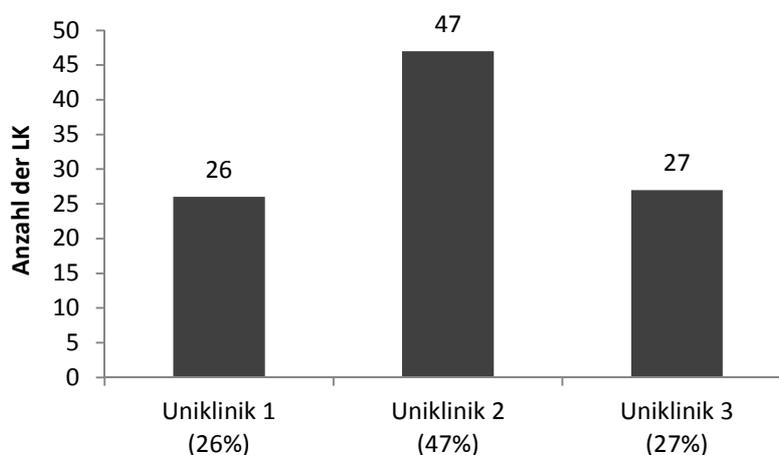


Abb. 27 Befallene Lymphknoten in einem eindeutig definierten Level pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl befallener LK in einem eindeutig definierten Level: n=100.

In mehreren zusammengefassten Level befanden sich 64 (41 %) befallene LK in den Berichten aus der Uniklinik 1. In der Uniklinik 2 waren es 51 (32 %) der LK und in der Uniklinik 3 42 (27 %) der befallenen LK (Abb. 30).

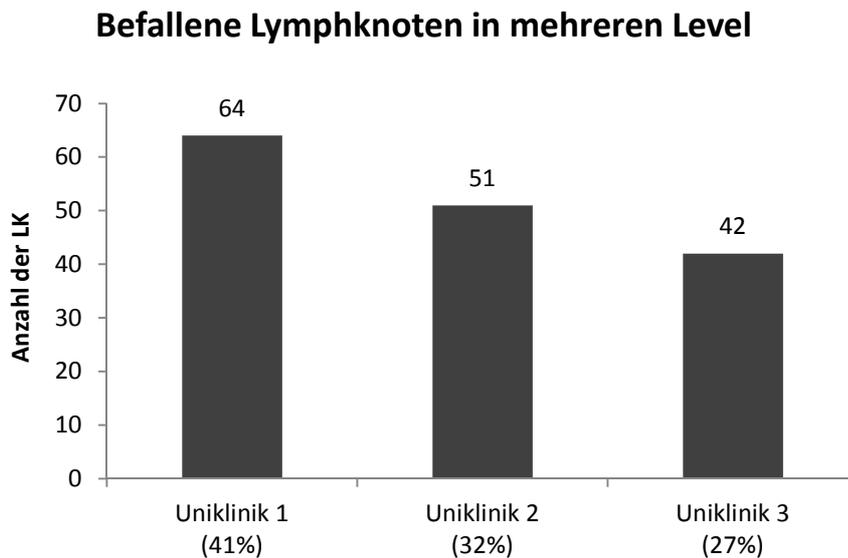


Abb. 28 Befallene Lymphknoten in mehreren Level pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl befallener LK in mehreren Level: n=157.

In einem unbekanntem Level verteilten sich die befallenen LK auf die Unikliniken wie folgt: 10 (11 %) LK waren den Berichten aus der Uniklinik 1 zu entnehmen, 50 (57 %) LK aus der Uniklinik 2 und 28 (32 %) aus der Uniklinik 3 (Abb. 31).

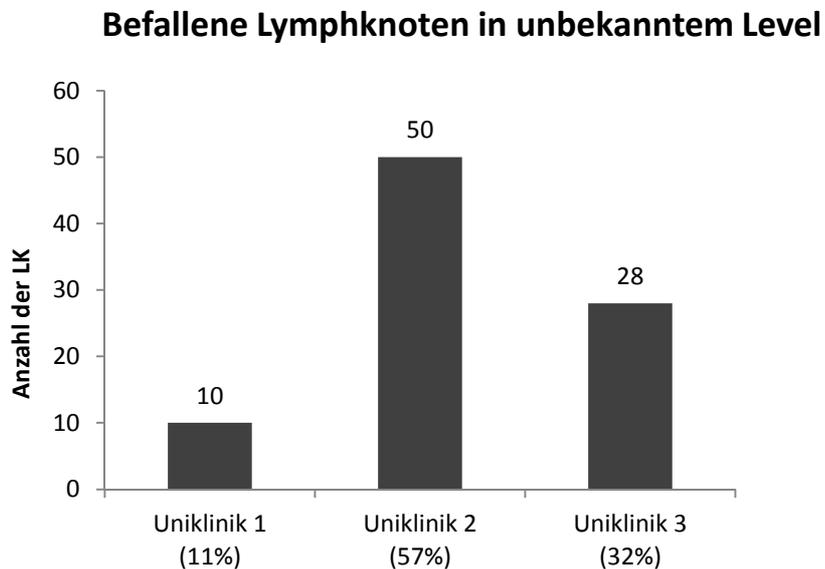


Abb. 29 Befallene Lymphknoten in unbekanntem Level pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl befallenen LK in unbekanntem Level: n=88.

3.10 Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens

Insgesamt lagen 107 Berichte mit befallenen LK vor. In 47 (44 %) davon erfolgte die Angabe des Durchmessers in cm des größten befallenen LK. In neun (8 %) Berichten war diese Angabe nicht vollständig (siehe dazu die Erläuterungen im „Material und Methoden“-Teil) und in 51 (48 %) fehlte sie komplett (Abb. 32).

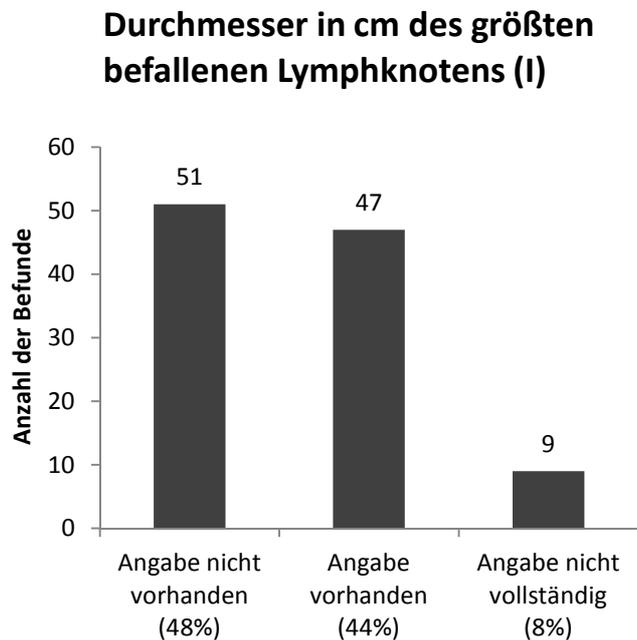


Abb. 30 Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens in cm.

Angaben beziehen sich auf insgesamt 107 (n=107) Befunde mit befallenen LK.

Die Befunde mit befallenen LK verteilten sich auf die Unikliniken wie folgt: 31 Befunde stammen aus der Uniklinik 1, 40 Befunde aus der Uniklinik 2 und 36 Befunde aus der Uniklinik 3 (Abb. 33).

Pro Uniklinik betrachtet erfolgte die Angabe zu dem Durchmesser in cm des größten befallenen LKs der Abbildung 34 entsprechend. In der Uniklinik 1 war der Durchmesser in cm bei 15 (48 %) Befunden von 31 mit befallenen LK angegeben, in der Uniklinik 2 bei 17 (43 %) Befunden von 40 und in der Uniklinik 3 bei 15 (42 %) Befunden von 36.

Aufteilung der Befunde mit befallenen Lymphknoten pro Uniklinik

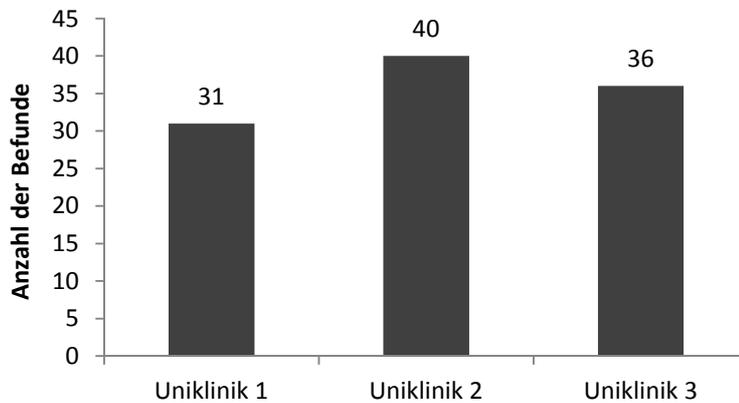


Abb. 31 Aufteilung von Befunden mit befallenen Lymphknoten pro Uniklinik.

Angaben beziehen sich auf insgesamt 107 (n=107) Befunde mit befallenen LK.

Durchmesser in cm des größten befallenen Lymphknotens (II)

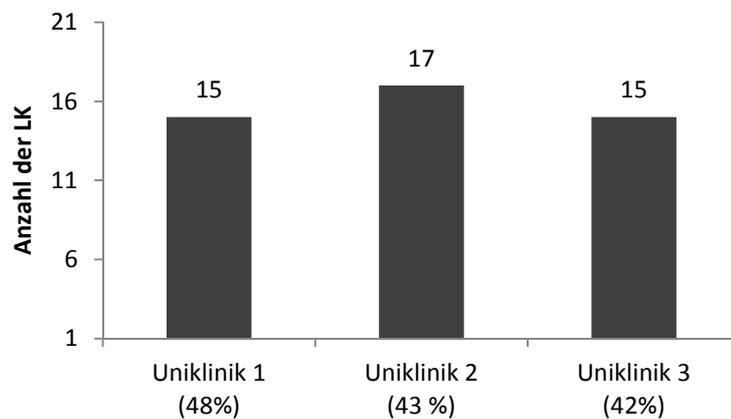


Abb. 32 Angaben zum Durchmesser in cm des größten befallenen Lymphknotens pro Uniklinik.

Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Befunde mit befallenen LK pro Uniklinik.

3.11 Extrakapsuläres Wachstum (ECE)

Diese Untersuchung wertete 107 Berichte mit insgesamt 363 befallenen LK auf das Vorhandensein von kapselüberschreitendem Wachstum aus. Bezogen auf die Anzahl der histopathologischen Berichte mit befallenen LK ergab sich folgende Aufteilung: 55 (51 %) Berichte dokumentierten das Kriterium kapselüberschreitendes Wachstum. Davon war die Dokumentation in 37 (34 %) Berichten vollständig, d.h. mit Berücksichtigung aller untersuchten LK und in 18 (17 %) Berichten unvollständig. In 52 (49 %) Fällen lag keine Dokumentation des ECE's vor (Abb. 35).

Von den vollständigen 37 Berichten stammten 22 (59 %) aus der Uniklinik 1, 8 (22 %) aus der Uniklinik 2 und 7 (19 %) aus der Uniklinik 3 (Abb. 36).

Extrakapsuläres Wachstum (I)

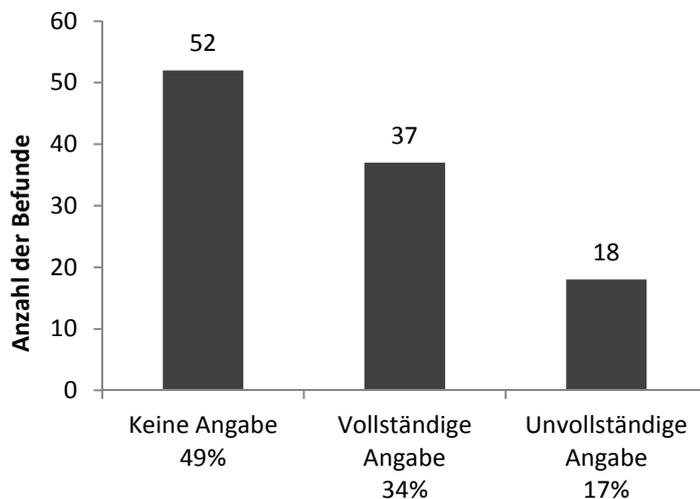


Abb. 33 Extrakapsuläres Wachstum

Die Angaben beziehen sich auf 107 (n=107) Berichte mit befallenen Lymphknoten.

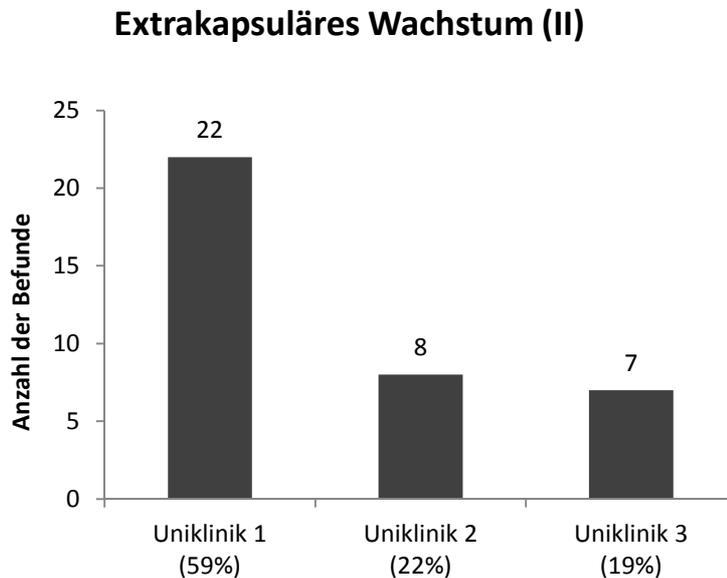


Abb. 34 Angaben zum extrakapsulären Wachstum pro Uniklinik

Die Angaben beziehen sich auf 37 (n=37) vollständige Berichte zu ECE.

Bezogen auf die Anzahl der befallenen LK ergab sich folgendes Ergebnis: bei 359 (99 %) LK erfolgte die Angabe zum extrakapsulären Wachstum inklusive Halsseite. Davon wiesen 90 LK ein kapselüberschreitendes Wachstum auf. Von den 90 LK mit extrakapsulärem Wachstum befanden sich 27 (30 %) in einem eindeutig definierten Level oder Halsbereich, 32 (36 %) LK in einem aus mehreren LK-Level zusammengefassten Bereich und bei den restlichen 31 (34 %) LK war das Level unbekannt (Abb. 37).

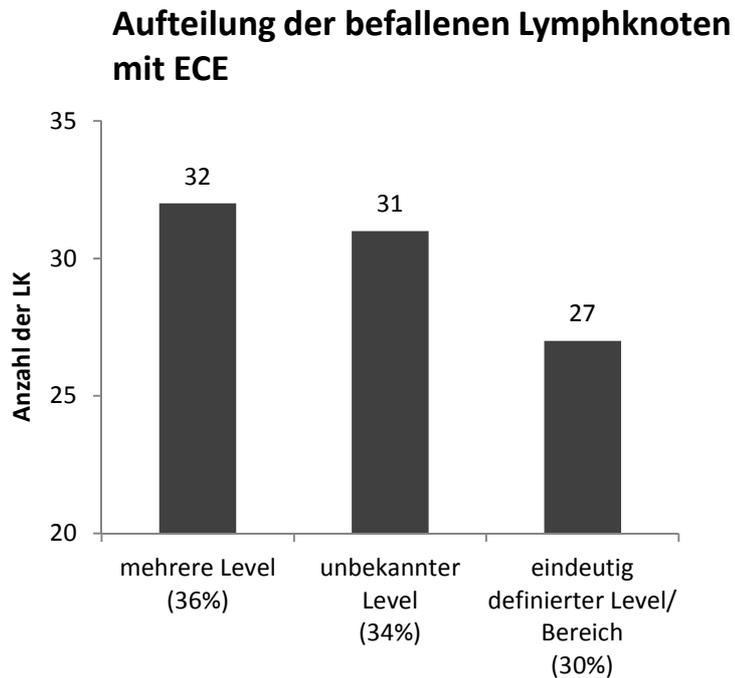


Abb. 35 Lokalisation von 90 ECE(+)-Lymphknoten.

Die Angaben beziehen sich auf 90 LK (n=90) mit extrakapsulärem Wachstum.

In einem eindeutig definierten Level befanden sich 4 (15 %) LK mit ECE in den Berichten aus der Uniklinik 1, 12 (44 %) LK aus der Uniklinik 2 und 11 (41 %) LK aus der Uniklinik 3 (Abb. 38).

Lymphknoten mit ECE in einem eindeutig definierten Level

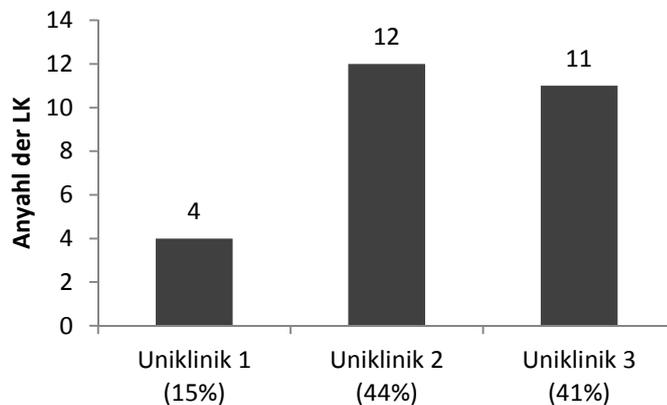


Abb. 36 Lymphknoten mit ECE in einem eindeutig definierten Level pro Uniklinik.

Die Angaben beziehen sich auf 27 LK (n=27) mit extrakapsulärem Wachstum in einem eindeutig definierten Level.

In mehreren zusammengefassten Level verteilten sich die befallenen LK mit ECE auf die Unikliniken wie folgt: 17 (53 %) LK waren den Berichten aus der Uniklinik 1 zu entnehmen, 11 (34 %) LK aus der Uniklinik 2 und 4 (13 %) aus der Uniklinik 3 (Abb. 39).

In einem unbekanntem Level befanden sich 4 (13 %) befallene LK mit ECE in den Berichten aus der Uniklinik 1. In der Uniklinik 2 waren es 20 (64 %) der befallenen LK und in der Uniklinik 3 7 (23 %) der befallenen LK mit ECE (Abb. 40).

Lymphknoten mit ECE in mehreren Level

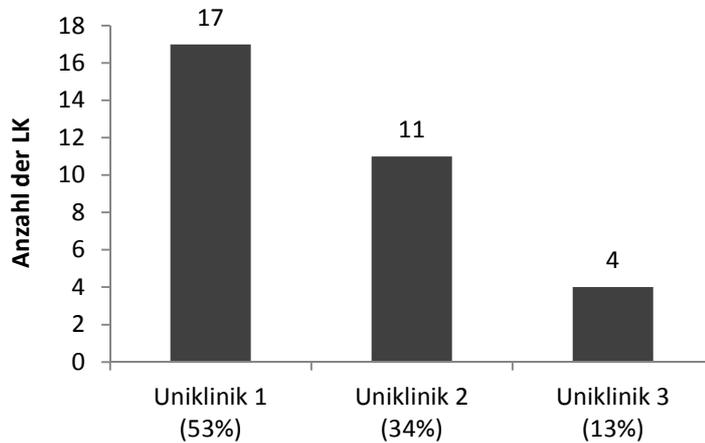


Abb. 37 Lymphknoten mit ECE in mehreren Level pro Uniklinik.

Die Angaben beziehen sich auf 32 LK (n=32) mit extrakapsulärem Wachstum in mehreren Level.

Lymphknoten mit ECE in unbekanntem Level

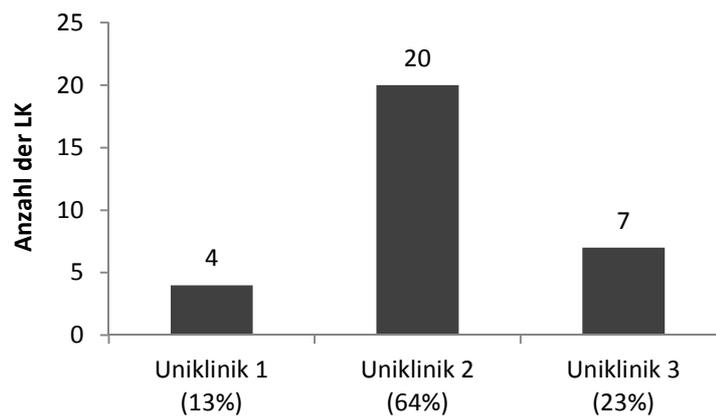


Abb. 38 Lymphknoten mit ECE in unbekanntem Level pro Uniklinik.

Die Angaben beziehen sich auf 31 LK (n=31) mit extrakapsulärem Wachstum in unbekanntem Level.

3.12 Lymphknoten ohne zugeordnete Halsseite

Im Rahmen der Auswertung verblieben 241 Lymphknoten ohne Angabe zu einer der Halsseiten. Bei 18 (7 %) LK dokumentierten die Pathologen Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms. Vier (2 %) LK wiesen ein kapselüberschreitendes Wachstum auf (Abb. 41).

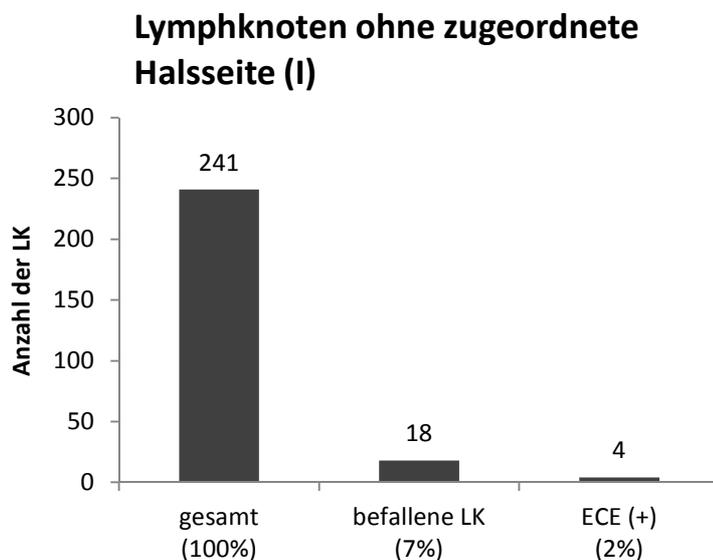


Abb. 39 Angaben zu 241 (n=241) Lymphknoten ohne zugeordnete Halsseite.

Die Angaben beziehen sich auf 241 LK (n=241) ohne zugeordnete Halsseite.

Die 241 Lymphknoten ohne Zuordnung zu einer der Halsseiten verteilten sich zwischen Uniklinik 2 und 3: 88 LK stammten aus den Befunden aus der Uniklinik 2 und die restlichen 153 LK aus der Uniklinik 3 (Abb. 42).

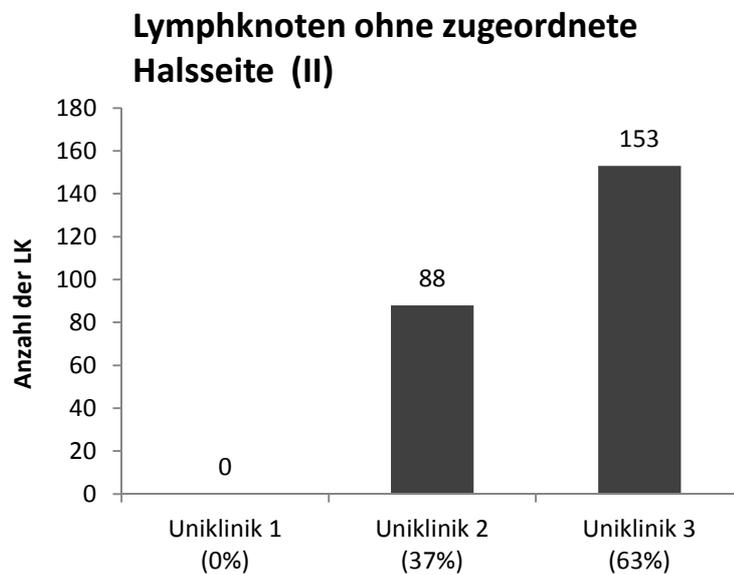


Abb. 40 Aufteilung der Lymphknoten ohne zugeordnete Halsseite pro Uniklinik.

Die Angaben beziehen sich auf 241 LK (n=241) ohne zugeordnete Halsseite.

Dementsprechend verteilen sich die befallenen 18 LK zwischen den Unikliniken 2 und 3 wie folgt: 11 LK (61 %) aus der Uniklinik 2 und 7 LK (39 %) aus der Uniklinik 3 (Abb. 43).

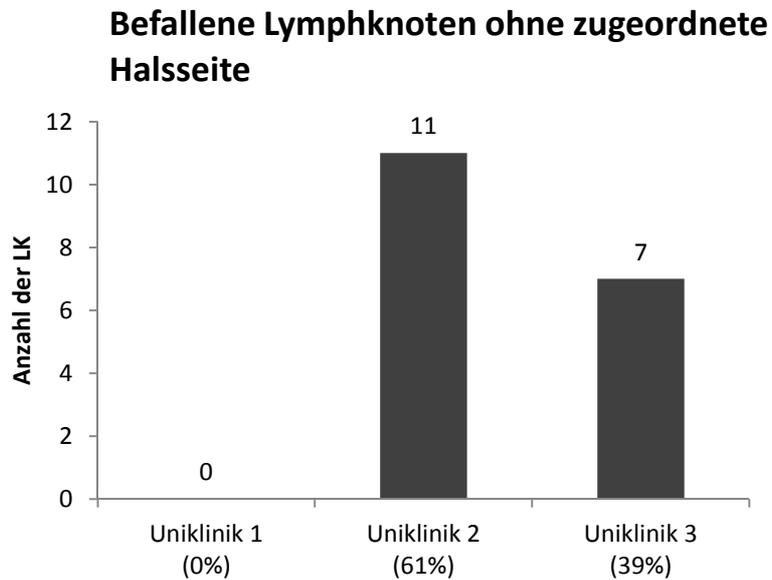


Abb 41 Aufteilung der befallenen Lymphknoten ohne zugeordnete Halsseite pro Uniklinik.

Die Angaben beziehen sich auf 18 befallene LK (n=18) ohne zugeordnete Halsseite.

Die 4 LK mit kapselüberschreitendem Wachstum ohne Zugehörigkeit zu einer Halsseite stammten aus den Berichten der Uniklinik 3 (Abb. 44).

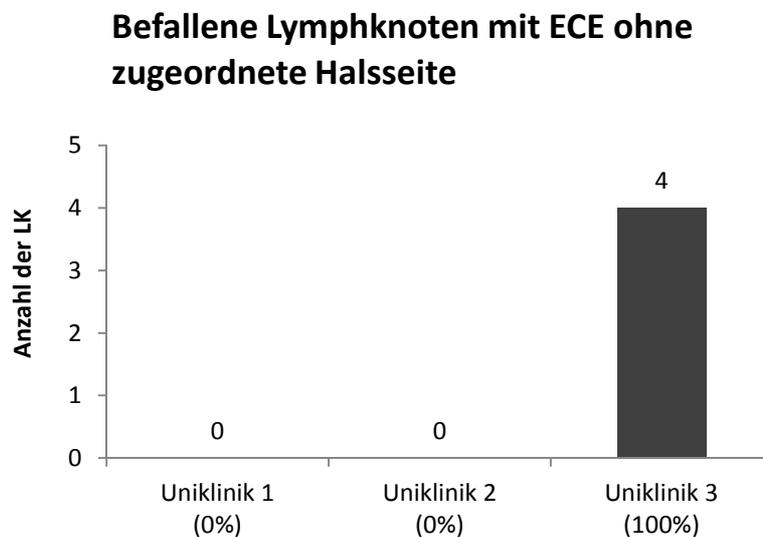


Abb. 42 Aufteilung der befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum ohne zugeordnete Halsseite pro Uniklinik.

Die Angaben beziehen sich auf 4 befallene LK mit ECE (+) (n=4) ohne zugeordnete Halsseite.

3.13 Venen- und Lymphgefäßinvasion

In 79 (53 %) Fällen von 148 (100 %) berichteten die Pathologen von einer Venen- und Lymphgefäßinvasion durch den Primärtumor. Bei den übrigen 69 (47 %) lag diesbezüglich keine Information vor (Abb. 45).

Die vollständigen Berichte in Bezug auf dieses Kriterium verteilten sich zwischen den Uniklinken folgendermaßen: 39 (50 %) der Berichte stammten aus der Uniklinik 1, 24 (30 %) der Berichte aus der Uniklinik 2 und die restlichen 16 (20 %) aus der Uniklinik 3 (Abb. 46).

Venen- und Lymphgefäßinvasion (I)

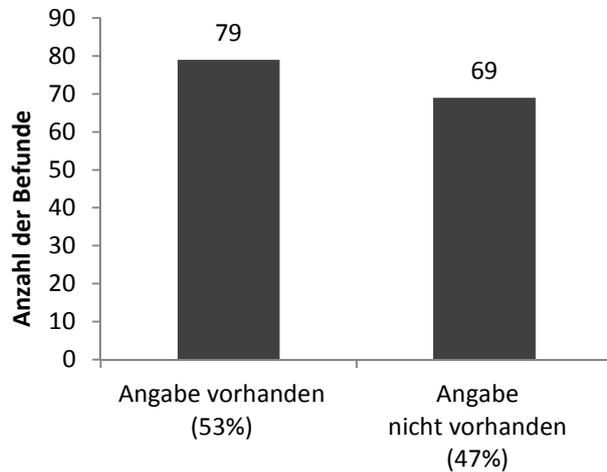


Abb. 43 Angaben zur Venen- und Lymphgefäßinvasion.

Die Gesamtzahl untersuchter Befunde: n=148.

Venen- und Lymphgefäßinvasion (II)

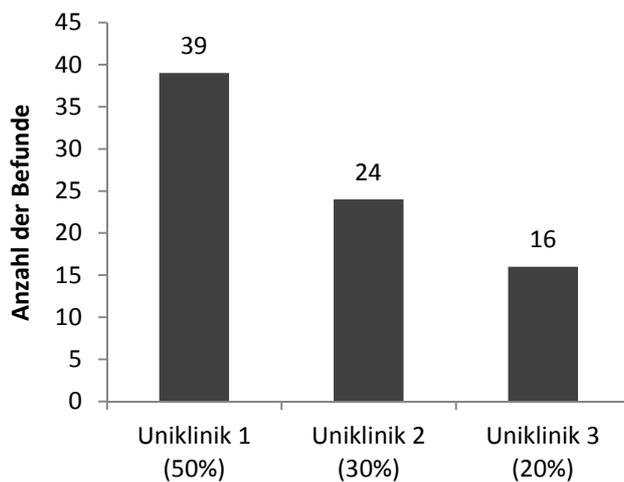


Abb. 44 Aufteilung der Berichte mit vollständigen Angaben zu Venen- und Lymphgefäßinvasion pro Uniklinik.

Die Gesamtzahl der vollständigen Befunde: n=79.

Eine Übersicht und Zusammenfassung der Ergebnisse bezogen auf die Anzahl der untersuchten histopathologischen Berichte ist in der Tabelle 6 dargestellt.

Die Befunde sind in Bezug auf die Vollständigkeit in absteigender Reihenfolge aufgelistet.

In der Tabelle 7 ist die Auflistung der untersuchten Kriterien pro Uniklinik dargestellt. Die Auswertung bezieht sich auf die Anzahl der untersuchten Befunde.

Die Tabelle 8 stellt die Auswertung der untersuchten Kriterien pro Uniklinik bezüglich der Anzahl der Lymphknoten **mit** der Zugehörigkeit zu einer der Halsseiten dar.

Die Tabelle 9 stellt die Auswertung der untersuchten Kriterien pro Uniklinik bezüglich der Anzahl der Lymphknoten **ohne** die Zugehörigkeit zu einer der Halsseiten dar.

Tabelle 6. Übersicht des Gesamtergebnisses bezogen auf die Anzahl der untersuchten Befunde.

Ergebnisse sind in Bezug auf die Vollständigkeit der Befunde in absteigender Reihenfolge sortiert. 150 histopathologische Berichte inklusive der Folgebefunde.

Rang- zahl	Kriterium	Anzahl vollständiger Befunde (%)	Anzahl unvollständiger Befunde oder Befunde mit unklaren Angaben (%)	Anzahl der Befunde ohne Angabe (%)
1	Anzahl identifizierter LK	150 (100)	0 (0)	0 (0)
1	Anzahl befallener LK	150 (100)	0 (0)	0 (0)
1	Tumorlokalisation	148 (100)	0 (0)	0 (0)
1	R0-Status erst durch eine Nachresektion erzielt oder nicht	93 (100)	0 (0)	0 (0)
1	bei R0: wenn der Abstand <1 mm, dann Angabe zum Ort, wenn der Tumor nah an dem Resektionsrand lokalisiert ist	11 (100)	0 (0)	0 (0)
1	Gewebeinfiltration	9 (100)	0 (0)	0 (0)
2	Tumorgrading	146 (99)	0 (0)	2 (1)
3	T- Klassifikation	146 (98)	1 (1)	1 (1)
4	N-Klassifikation	144 (96)	6 (4)	0 (0)
5	Resektionsrand	134 (91)	0 (0)	14 (9)
6	Infiltrationsort bei R1- und R2-Resektion	38 (93)	2 (5)	1 (2)
7	maximaler Tumordurchmesser in cm	129 (87)	0 (0)	19 (13)
8	Tumorinvasion in Lymphgefäße	79 (53)	0 (0)	69 (47)
8	Veneninvasion durch den Tumor	79 (53)	0 (0)	69 (47)
9	Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens	47 (44)	9 (8)	51 (48)
10	bei R0: Resektionsrand in mm	37 (40)	0 (0)	56 (60)
11	ECE	37 (34)	18 (17)	52 (49)
12	für R0: die Distanz vom Tumor zum Resektions- rand ≥ 1 mm und ebenfalls ≥ 5 mm	1 (4)	0 (0)	25 (96)

Abkürzungen: LK: Lymphknoten; ECE: extrakapsuläres Wachstum

Tabelle 7. Auflistung der Ergebnisse pro Uniklinik bezogen auf die Anzahl der untersuchten Kriterien.

Kriterium	Anzahl vollständiger Befunde (%)		
	Uniklinik 1	Uniklinik 2	Uniklinik 3
T- Klassifikation	47 (98)	49 (98)	50 (100)
maximaler Tumordurchmesser in cm	44 (92)	39 (78)	46 (92)
Tumorgrading	47 (98)	49 (98)	50 (100)
Gewebeinfiltration	0 (0)	5 (100)	4 (100)
Resektionsrand	43 (90)	43 (86)	48 (96)
bei R0: Resektionsrand in mm	19 (51)	10 (27)	8 (22)
Infiltrationsort bei R1- und R2-Resektion	2 (67)	15 (100)	21 (91)
N-Klassifikation	44 (88)	50 (100)	50 (100)
Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens	15 (48)	17 (43)	15 (42)
ECE	22 (59)	8 (22)	7 (19)
Venen- und Lymphgefäßinvasion	39 (50)	24 (30)	16 (20)
Anzahl vollständig erfasster Kriterien pro Uniklinik	0	3	4

Abkürzungen: LK: Lymphknoten; ECE: extrakapsuläres Wachstum

Tabelle 8. Auflistung der Ergebnisse pro Uniklinik bezogen auf die Anzahl der Lymphknoten mit Angabe der Halsseite.

Kriterium	Anzahl der Lymphknoten (%)			
	Uniklinik 1	Uniklinik 2	Uniklinik 3	gesamt
Identifizierte LK	1328	1025	1251	3604 (100)
eindeutig definiertes Level	303 (28)	494 (45)	294 (27)	1091
mehrere Level	961 (51)	298 (16)	625 (33)	1884
unbekanntes Level	64 (10)	233 (37)	332 (53)	629
Befallene LK	100	148	97	345 (100)
eindeutig definiertes Level	26 (26)	47 (47)	27 (27)	100
mehrere Level	64 (41)	51 (32)	42 (27)	157
unbekanntes Level	10 (11)	50 (57)	28 (32)	88
Befallene LK mit ECE	25	43	22	90 (100)
eindeutig definiertes Level	4 (15)	12 (44)	11 (41)	27
mehrere Level	17 (53)	11 (34)	4 (13)	32
unbekanntes Level	4 (13)	20 (64)	7 (23)	31

Abkürzungen: LK: Lymphknoten; ECE: extrakapsuläres Wachstum

Tabelle 9. Auflistung der Ergebnisse pro Uniklinik bezogen auf die Anzahl der Lymphknoten ohne Angabe der Halsseite.

Kriterium	Anzahl der Lymphknoten (%)			
	Uniklinik 1	Uniklinik 2	Uniklinik 3	gesamt
Identifizierte LK	0 (0)	88 (37)	153 (63)	241 (100)
Befallene LK	0 (0)	11 (61)	7 (39)	18 (100)
Befallene LK mit ECE	0 (0)	0 (0)	4 (100)	4 (100)

Abkürzungen: LK: Lymphknoten; ECE: extrakapsuläres Wachstum

4 Diskussion

Die Angaben in den Pathologieberichten stellen eine zentrale Säule in der therapeutischen Entscheidung dar. Abweichungen und Unterschiede in ihrer Dokumentation können zur Verzögerung der Therapie oder inadäquaten Nachbehandlung führen. Mehrere Studien zu unterschiedlichen Tumorentitäten zeigen, dass frei formulierte nicht standardisierte histopathologische Befunde nicht alle für eine angemessene Therapie erforderlichen Angaben beinhalten [85, 86] und dementsprechend Verbesserungspotential aufweisen [85, 87-92].

Diese Tatsache führte dazu, dass für unterschiedliche Krebsarten Vorschläge für eine Berichtsvorlage zwecks pathologischer Auswertung gemacht [85, 93] und erprobt wurden [85, 92, 94]. Dadurch konnte eine nachweisliche Verbesserung der Datenerhebung erzielt werden [50, 85, 87-90, 94].

Standardisierte Vorlagen zum Verfassen der Pathologie-Berichte und damit verbundene Dokumentationen wurden sowohl von behandelnden Ärzten als auch von Pathologen positiv bewertet. Folgende Punkte wurden durch die Klinikärzte hervorgehoben:

- das Lesen von standardisierten Befunden war zeitsparender [94];
- es ließ sich eine Verbesserung der inhaltlichen Angaben feststellen [89];
- diese Art der Dokumentation erlaubte eine effektive Planung des weiteren Patientenmanagements [88];
- standardisierte Vorlagen führten zu einer signifikanten Verbesserung der Vollständigkeit von Befunden und optimierten die Menge an Informationen, die für die Diskussion bei multidisziplinären Konferenzen benötigt wurde [88];
- durch diese Dokumentationsart können sie besser für die Forschung und Datenüberprüfung benutzt werden [90];

Die Pathologen bevorzugten zwar die standardisierten Auswertungsvorlagen in der Mehrzahl der Fälle, gaben aber zu bedenken, dass sie nicht immer benutzt werden können, z.B. wenn ein ungewöhnlicher Fall vorliegt oder das Präparat in mehreren Teilen eingesandt wird [89]. Hinzu kommt der Einwand, dass diese Art der Dokumentation für den routinierten Gebrauch zu detailliert ist [85].

Im Rahmen dieser Arbeit konnte demonstriert werden, dass die Pathologie-Befunde für den Strahlentherapeuten nicht alle für die adäquate Nachbehandlung erwünschten Kriterien beinhalten. Wir zeigen die Relevanz dieser Kriterien auf, bieten eine mögliche Erklärung für das Fehlen bestimmter Angaben an und erarbeiten einen Vorschlag für eine verbesserte Dokumentation der Pathologie-Befunde. Im Folgenden ist die Diskussion der Einzelergebnisse dargestellt. An dieser Stelle sei noch mal erwähnt, dass wir komplette Pathologiebefunde ausgewertet haben, d.h. nicht nur den Erstbefund sondern auch die Folgebefunde.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Patientenkollektiv

Über die Hälfte der von uns ausgewerteten Patienten (82; 54,7 %) wies zum Zeitpunkt der Diagnose ein Alter über 60 Jahren auf. Dies untermauert die Behauptung von Beyzadeoglu et al. [95], dass KHT am häufigsten bei 50-70-jährigen Patienten beobachtet werden. Da es sich beim überwiegenden Teil der Kopf-Hals-Karzinome um Plattenepithelkarzinome handelt, haben wir uns bewusst auf diese Entität beschränkt [9, 32]. Dementsprechend handelt es sich in dieser Arbeit, bezogen auf das Patientenalter und den histologischen Tumorsubtyp, um ein durchschnittliches Patientenkollektiv.

4.1.2 Gewebeinfiltration

Bei allen 9 vorhandenen Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen im T4-Stadium lag die Information zur Infiltration des umliegenden Gewebes wie Knochen und Muskulatur vor.

Laut TNM-Klassifikation bedeutet eine Infiltration in die Nachbarstrukturen bei Mundhöhlenkarzinomen ein T4-Stadium, welches mit einer schlechten Prognose behaftet ist. Darüber hinaus beeinflusst die Knocheninfiltration nicht nur die Art sondern auch den Umfang der Therapie bei diesen Tumoren [50]. Laut Gastman et al. [96] ist bei Knochen- und Knorpelinfiltration eine postoperative Strahlentherapie indiziert, weil sie die lokoregionäre Kontrolle der Krankheit und das Überleben der Patienten im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie verbessert. Woolgar et al. [50] bezeichnet die Knocheninfiltration bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen als einen Prädiktor für die lokoregionären Rezidive und das Überleben.

Der unmittelbare Zusammenhang des untersuchten Kriteriums mit seiner Auswirkung sowohl auf die Therapie als auch auf die Prognose verdeutlicht die Wichtigkeit und Notwendigkeit dieser Angabe im histopathologischen Befund.

Umso erfreulicher ist es, dass dieses Kriterium in allen Befunden beschrieben wurde.

4.1.3 Resektionsrand

Die Angaben des Resektionsrandes R0, R1 oder R2 gehörten mit 91 % zu den häufig erhobenen Kriterien. Nur in 14 (9 %) Fällen war der Resektionsrand unklar. Speziell bei R0-Resektionen bestand die Frage, ob auch der Abstand vom Resektionsrand zum Primärtumor in mm angegeben ist. Nur in 37 (40 %) von 93 (100 %) Befunden lag diese Information vor. Davon wiesen 11 (12 %) R0-Resektionen einen Abstand kleiner als 1 mm und 26 (28 %) Befunde einen Abstand von mindestens 1 mm auf. Nur 1 Befund von den 26 hatte zusätzlich die Information, dass der Resektionsrand auch mindestens 5 mm groß ist.

Der Abstand in mm beeinflusst nicht nur die Prognose der Patienten mit KHT sondern auch die Therapie. Über die Größe der Sicherheitsabstände und Definitionen, ab wann eine R0-, R1- oder close margin-Resektion vorliegt, wird immer noch diskutiert. Während Woolgar et al. [50] und Chen et al. [97] für clear margin (freier Resektionsrand) einen Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm angeben, für close margin der Abstand von 1-5 mm gilt und bei einem Abstand weniger als 1 mm keine R0-Resektion mehr vorliegt [50], definiert Boehm et al. [98] in seiner Arbeit die R0-Resektion als einen Schnitttrand ohne Tumorzellen, unabhängig vom Abstand zwischen Tumorzellen und Resektionsrand, d.h. der Abstand kann auch weniger als 0,1 cm sein.

Ein Sicherheitsabstand von mehr als 0,5 cm führt zu einer niedrigeren Lokalrezidivrate und längerem Überleben. Dagegen ist bei einer R0-Resektion mit einem Abstand von weniger als 0,5 cm die Prognose mit der einer R1-Resektion vergleichbar [98]. Bei close margin ist die Lokalrezidivrate ungefähr doppelt so hoch wie bei clear margin und die Prognose ähnelt der von Patienten mit Halslymphknotenmetastasen [51].

Wie schon oben erwähnt hängt auch die Therapie von der Beschaffenheit des Resektionsrandes ab. Laut Mast et al. [99] ist eine postoperative Strahlentherapie schon bei einer R0-Resektion nötig, wenn zusätzlich noch andere Risikofaktoren vorliegen. Wannemacher et al. [100] dagegen nennt einen knappen oder positiven Resektionsrand als eine Indikation für postoperative Strahlentherapie. Laut Clinical Practice Guidelines in Oncology for Head and Neck Cancers [42] zählt ein positiver Resektionsrand zu den Hoch-Risiko-Eigenschaften bei KHT, weswegen eine Bestrahlung mit höheren Dosen von 60-66 Gy empfohlen wird. Bastit et al. gibt in Abhängigkeit vom Abstand zwischen Resektionsrand und Tumor unterschiedliche Bestrahlungsdosen an [43]: bei einer Distanz größer als 5 mm beträgt die Gesamtdosis 45-55 Gy, ist sie dagegen kleiner als 5 mm, steigt die Dosis auf 56-65 Gy. Bei mikroskopisch positivem Resektionsrand wird die Dosis von 66-74 Gy verwendet. Cooper et al. [45] behauptet, dass ein mikroskopisch positiver Resektionsrand ein hohes Risiko für Lokalrezidive, Fernmetastasen und die Mortalität birgt, weswegen eine kombinierte Radiochemotherapie für solche Patienten empfehlenswert ist.

In Abhängigkeit davon, welche Definition man für R0-Resektionen anwendet, gehören 11 (12 %) R0-Resektionen mit einem Abstand weniger als 1 mm entweder einer R0- oder einer R1-Resektion an. Betrachtet man diese 11 Fälle, als wären sie eine R1-Resektion, wäre die postoperative Strahlentherapie mit einer höheren Dosis notwendig. Eine höhere Dosis ist wiederum mit höherer Toxizität im Normalgewebe und einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen wie Xerostomie, Dysphagie und Schmerzen verbunden, so dass man ihre Indikation genau abwägen muss. Bei den 56 (60 %) R0-Resektionen ohne mm-Angabe ist ebenfalls nicht klar, ob wirklich eine R0-Resektion vorliegt. Würde man sie zu R0-Resektionen zählen und lägen auch keine anderen Risikofaktoren vor, wäre in diesem Fall eine postoperative Radiotherapie nicht angezeigt gewesen oder sie wäre mit einer nicht angemessenen Dosis durchgeführt worden. Die Divergenz der Definitionen für R0-Resektionen erschwert die therapeutische

Entscheidungsfindung und wirkt sich somit unmittelbar auf die Therapie und Prognose aus.

Wie oben beschrieben, hatten 14 (9 %) Berichte keine Angabe zum Resektionsrand. Für die Vollständigkeit der Angaben ist allerdings nicht nur der Pathologe verantwortlich. Wird das Resektionspräparat in mehreren Stücken eingesandt, ist es für den Pathologen nicht möglich, den Resektionsrand exakt zu bestimmen. Auf der anderen Seite wird die Beurteilung von Randschnitten durch Anwendung bestimmter Operationstechniken wie Laser erschwert. Durch die thermischen Artefakte wird die Beurteilbarkeit hochgradig eingeschränkt [9]. Ist der Resektionsrand im Pathologie-Bericht einmal nicht angegeben worden, so ist es meistens im Nachhinein aufgrund der erfolgten Probenaufbereitung nicht mehr möglich, ihn zu definieren [83]. Dementsprechend sind die Pathologen bezüglich der Angaben des Resektionsrandes auf eine gute Zusammenarbeit mit Operateuren angewiesen.

4.1.4 Nachresektionen

Die Angaben darüber, ob eine R0-Situation primär oder durch eine Nachresektion erzielt wurde, ließen sich in allen 93 (100 %) Berichten mit R0-Resektionen auffinden.

Es ist unklar, ob eine R0-Resektion bei Kopf-Hals-Karzinomen, die durch Nachresektion erzielt wurde, gleichzusetzen mit einer primären R0-Resektion ist. Betrachtet man allerdings die Erkenntnisse zu den Weichgewebesarkomen im Kopf-Hals-Bereich, so ist eine primär erzielte R0-Resektion mit einer günstigeren Prognose behaftet als eine sekundär erzielte. Das wichtigste Therapieziel ist es, den Tumor weit im Gesunden und ohne Tangierung des Tumorgewebes zu reseziieren, d.h. „en bloc“ [101]. Die Qualität des chirurgischen Eingriffes, damit ist die Anzahl der Resektionen und das Erzielen eines tumorfreien Resektionsrandes gemeint, gehört zu den wichtigsten prognostischen Parametern von Weichgewebesarkomen im Kopf-Hals-Bereich. Insbesondere das Gesamtüberleben hängt von der Anzahl der chirurgischen

Eingriffe, die für eine komplette Tumorentfernung nötig waren, ab [102]. Da Weichgewebesarkome im Kopf-Hals-Bereich zu den seltenen Tumorentitäten gehören und nur etwa 2 % aller KHT ausmachen [103], ist es nicht absehbar, in wie fern sich diese Erkenntnisse auf Plattenepithelkarzinome übertragen lassen. Dies müsste noch durch entsprechende Studien geklärt werden.

4.1.5 Infiltrationsort bei R1- und R2-Resektionsrand

Liegt eine R1- oder R2-Resektion vor, so stellt sich die Frage, ob der Ort der Tumordinfiltration am Operationspräparat bekannt ist. Ist der Ort der Infiltration bekannt, kann man die Bestrahlung mit einer darauf angepassten Dosis gezielt applizieren, wobei zumeist aufgrund der erhöhten Tumorzellzahl im Bereich der R1-Resektion eine Dosis von 66-74 Gy empfohlen wird [43].

Im Zuge der Auswertung ergab sich, dass in 38 (93 %) Befunden der Ort der Infiltration am Resektionspräparat bekannt war und nur in einem einzigen Bericht (2 %) keine Angabe diesbezüglich vorlag. Interessanterweise wurde er in zwei (5 %) Befunden als „nicht näher bezeichnet“ angegeben. Dies deutet darauf hin, dass die Angaben im histopathologischen Befund von der genauen Kennzeichnung des Resektionspräparates durch die Operateure abhängen.

4.1.6 LK-Metastasen, extrakapsuläres Wachstum (ECE)

Trotz der vollständigen Angaben zur Anzahl der identifizierten und befallenen LK erfolgte in 6 (4 %) Berichten keine Zuordnung der N-Klassifikation, das TNM-Stadium war in diesen Fällen nicht vollständig. Zur Klärung dieser Angaben ist entweder eine Rücksprache mit dem Pathologen nötig oder eine Zuordnung durch den Strahlentherapeuten oder einem anderen nachbehandelnden Arzt selbst.

Aus wissenschaftlichen Publikationen geht die Relevanz der Angaben zu Halslymphknotenmetastasen im Kopf-Hals-Bereich deutlich hervor. Die histopathologische Evidenz einer Halslymphknotenmetastase übt einen

negativen Einfluss auf die lokoregionären Rezidive aus [64] und senkt die Heilungsraten von Kopf-Hals-Karzinomen auf die Hälfte [62, 67].

Aus der Sicht der Strahlentherapeuten ist für eine gezielte und angemessene Strahlentherapie die genaue Lokalisation der LK-Metastase inklusive der Halsseite und des LK-Levels von wesentlicher Bedeutung. Schon seit 1964 vermutet man, dass die Zugehörigkeit eines befallenen LK zu einem bestimmten Level sich negativ auf das Überleben auswirkt. Die Prognose ist umso schlechter, je tiefer der LK im Halsbereich liegt [104]. Den Zusammenhang zwischen tief gelegenen Halslymphknotenmetastasen bei KHT und schlechter Prognose hat auch Ampil et al. [76] in seiner Arbeit nachgewiesen. Eine Überlebensrate von nur 4 % beim Vorliegen von Halslymphknotenmetastasen im Level IV im Rahmen eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich dokumentierte Stell et al. [105]. Generell lässt sich sagen, dass tiefgelegene Halslymphknotenmetastasen inklusive Level IV und supraklavikuläre LK ein fortgeschrittenes Tumorleiden repräsentieren, welches mit geringen Heilungschancen assoziiert ist [76]. Je tiefer die Lage der LK-Metastasen, desto häufiger der Befall von mediastinalen LK [75] und das Auftreten von Fernmetastasen [73, 74].

Unter Berücksichtigung dieser Fakten brauchen Patienten mit den Metastasen in tiefen Halslymphknoten eine aggressive Therapie in Form von Chirurgie und postoperativer Radio(chemo)therapie bei operablen und nur postoperative Radio(chemo)therapie bei nicht operablen KHT [76]. Zur gezielten Applikation der angemessenen Strahlendosis ist somit die Kenntnis der genauen LK-Lage unentbehrlich.

Bezogen auf die Anzahl der befallenen LK haben wir folgendes Ergebnis erhalten: für 345 LK von 363 lag eine eindeutige Seitenzuordnung zu einer Halsseite vor. 100 (29 %) LK lagen in einem eindeutig definierten Level, was eine gezielte und angepasste Therapie mit weniger Nebenwirkungen für das umliegende Gewebe erlaubt. Eine vergleichbar ähnliche Anzahl der LK

88 (25 %) hatte keine Level-Zuordnung. Die Mehrheit aller befallenen LK 157 (46 %) lag in einem aus mehreren LK-Level zusammengefassten Bereich. Wenn die genaue Lokalisation der LK aus dem Pathologie-Befund nicht bekannt ist und eine exakte Zuordnung aus der zugehörigen radiologischen Bildgebung allein normalerweise nicht möglich ist, muss für die Bestrahlung mit einer höheren Dosis ein größerer Bereich mit eingeplant werden, um die Risikogebiete angemessen zu therapieren. Was wiederum bedeutet, dass die gesunden Strukturen mit einer zu hohen Dosis bestrahlt werden und dadurch die Nebenwirkungsrate steigt. Daraus folgt, dass in den beiden zuletzt beschriebenen Fällen eine optimale nebenwirkungsarme Strahlentherapie nicht möglich ist.

Aus den Gesprächen mit Pathologen haben wir Erkenntnisse gewonnen, warum die Levelzuordnungen ungenau sind. Entnimmt der Operateur die LK in einem Konglomerat und kennzeichnet die Level nicht eindeutig, so kann der Pathologe im Nachhinein auch nicht nachvollziehen, aus welchem Bereich die LK stammen. D.h., je genauer die Angaben von Seiten der Operateure sind, umso detaillierter sind sie auch im Pathologie-Befund zu finden und umso gezielter ist die Gestaltung der postoperativen Therapie durch den nachbehandelnden Arzt/Strahlentherapeuten möglich.

Die Auswertung der Berichte im Bezug auf das kapselüberschreitende Wachstum (ECE) ergab Folgendes: 55 (51 %) Berichte aus 107 mit befallenen LK handelten das Kriterium kapselüberschreitendes Wachstum ab, allerdings nur 37 (34 %) und somit etwa nur ein Drittel lieferten vollständige Angaben dazu. 18 (17 %) Berichte waren unvollständig, d.h. es lag nicht zu allen untersuchten LK eine Aussage zu ECE vor. In 52 (49 %) Berichten lagen gar keine Angaben zu ECE vor. Interpretiert man dieses Ergebnis, so lässt sich vermuten, dass die Pathologen nur dann Angaben zum Überschreiten einer LK-Kapsel machten, wenn die LK-Kapsel tatsächlich zerstört war. Lag eine intakte LK-Kapsel vor, so fand dieser Umstand im Befund keine Erwähnung. Um Missverständnisse zu vermeiden, muss der Strahlentherapeut mit dem

Pathologen Rücksprache halten. Abgesehen davon, dass es für den Patienten das Verzögern der Therapie bedeutet, besteht keine Garantie, dass diese Information sich noch am Operationspräparat eruieren lässt. Für den Patienten bedeutet es, dass er möglicherweise nicht die angemessene Therapie erhalten wird, was sich wiederum negativ auf die Prognose auswirkt.

Schaut man sich die LK im Einzelnen an, sind es insgesamt 90 LK mit extranodaler Tumorausbreitung. Von den 90 LK mit ECE befand sich ein Drittel 27 (30 %) in einem eindeutig definierten Halslevel und 31 (34 %) LK hatten keine Level-Zuordnung. Der Rest verteilte sich auf einen aus mehreren LK-Level zusammengesetzten Bereich.

Schon 1906 hat Crile [38] die prognostische Bedeutung der extranodalen Tumorausbreitung von metastasierten Kopf-Hals-Karzinomen beschrieben. Das Vorliegen von ECE führt zu einer 3fach erhöhten Inzidenz von Fernmetastasen [106] und Zervikalrezidiven [107], sowie einem negativen Effekt auf die Überlebensrate [108, 109], u.a. einer stufenweisen Verschlechterung der 5-Jahre-Überlebensrate [72] bei Patienten mit KHT. Den Zusammenhang zwischen ECE und der Zunahme der Häufigkeit von Lokalrezidiven und Fernmetastasen zeigten auch die Arbeiten von Johnson et al., Carter et al. und Alvi et al. [78-80]. Greenberg et al. [110] beobachtete bei Patienten mit Zungenkarzinomen, dass die Anzahl der LK mit ECE zusätzlich eine negative Auswirkung auf die Prognose und das Überleben der Patienten hatte: Patienten mit mehr als einer LK-Metastase mit ECE hatten eine signifikant schlechtere Prognose und starben innerhalb eines Jahres nach der Therapie verglichen mit den Patienten, die nur einen ECE (+)-LK aufwiesen.

Liegt ein kapselüberschreitendes Wachstum vor, so muss die postoperative Therapie darauf abgestimmt werden. ECE ist einer der Risikofaktoren, der eine postoperative Strahlentherapie mit darauf angepasster Strahlendosis erfordert [100]. Laut Clinical Practice Guidelines in Oncology for Head and Neck Cancers [42] wird für Hoch-Risiko-Eigenschaften wie ECE die Bestrahlung im

Bereich der betroffenen Lymphknotenregion mit einer Gesamtdosis von 60-66 Gy empfohlen. Im Manual zu Kopf-Hals-Malignomen [99] wird eine Gesamtdosis von 64-66 Gy angegeben. Bastit et al. [43] bestrahlte die betroffene Halsregion bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen mit 66-74 Gy.

Aus obigen Ausführungen wird klar, dass der Strahlentherapeut für eine optimale postoperative Nachbehandlung und Abschätzung der Prognose nicht nur die Anzahl der LK mit ECE braucht, sondern auch ihre exakte Lokalisation inklusive LK-Level.

Bis ins Jahr 2004 bestand laut Wenzel et al. [81] keine nomenklatorische Einheitlichkeit zur transkapsulären Tumorausbreitung. Dies machte sich in der großen Spannweite der Inzidenzangaben (24-88 %) von Kapseldurchbrüchen bemerkbar. Es wäre denkbar, dass dieser Umstand zusätzlich die Ergebnisse im negativen Sinne beeinflusst hat.

Der Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens wurde in zwei Dritteln der Befunde festgehalten. Auch wenn diese Information nicht direkt für das Staging anhand der TNM-Klassifikation verwendet werden kann, weil dafür die Größe der Metastase selbst von Bedeutung ist [33], so gibt sie einen indirekten Hinweis auf das Vorliegen von extrakapsulärem Wachstum [68] (vgl. Tabelle 2 in der Einleitung).

Laut unserer Auswertung hatten 241 (6 %) LK von insgesamt 3.845 (100 %) identifizierten LK keine Zuordnung zu einer Halsseite. Ungünstigerweise waren 18 von 241 LK befallen und 4 davon wiesen sogar kapselüberschreitendes Wachstum auf. Diese 4 LK lagen in einem aus mehreren LK zusammengefassten Bereich. Da die Strahlendosis mit dem Vorhandensein der LK-Metastasen und kapselüberschreitendem Wachstum steigt, würde es bedeuten, dass der Strahlentherapeut beide Halsseiten mit einer höheren Dosis bestrahlen muss, um die befallenen LK mit ECE zu erfassen, falls sich nicht herausfinden lässt, auf welcher Seite die befallenen LK lokalisiert sind. Dieser

Weg ist allerdings mit mehr Nebenwirkungen verbunden, weil das gesunde Gewebe durch zu hohe Strahlendosis in Mitleidenschaft gezogen wird.

4.1.7 Venen- und Lymphgefäßinvasion

Knapp über die Hälfte aller pathologischen Berichte 79 (53 %) handeln das Kriterium Venen- und Lymphgefäßinvasion ab. Die Tumorinvasion in Lymph- oder Blutgefäße führt zu einer erhöhten Rate an lymphogenen und hämatogenen Metastasen [50], was wiederum eine unmittelbare Auswirkung auf die Lokalrezidivrate und das Überleben hat. Aber auch die Therapiegestaltung richtet sich darauf aus: liegt eine Lymphangiosis carcinomatosa oder perineurale Invasion vor, wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen [96]. Da dieses Kriterium die Prognose und Therapie der Patienten mit KHT beeinflusst, gehört es unserer Meinung nach in den histopathologischen Bericht hinein.

Die Angaben zur Venen- und Lymphgefäßinvasion finden sich meistens neben dem TNM-Stadium und gehören zu den fakultativen Deskriptoren der TNM-Klassifikation. Ob sie in einem Pathologie-Bericht berücksichtigt werden oder nicht, wird möglicherweise klinikintern geregelt. Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, warum sie sich in etwa der Hälfte der Berichte nicht auffinden ließen.

4.1.8 T-Klassifikation und maximaler Tumordurchmesser

Nur ein Bericht (1 %) von 148 wurde im Bezug auf die T-Klassifikation als unvollständig gewertet und ebenfalls einer (1 %) enthielt gar keine Angabe dazu. Bei dem unvollständigen Bericht handelte es sich um die Angabe Tx, wobei in diesem Fall kein CUP-Syndrom vorlag, sondern tatsächlich eine Größenangabe nicht möglich war. In den restlichen 146 (98 %) Berichten hat der Pathologe ein T1-, T2-, T3- und T4-Stadium dokumentiert. Der maximale Tumordurchmesser lag dagegen in 129 (87 %) Berichten vor.

Die TNM-Klassifikation und ihre Zusammenfassung zum UICC-Stadium bietet eine Möglichkeit, die Prognose der Patienten mit KHT einzuschätzen. In der Literatur wird der T-Kategorie und der Unterscheidung N0 vs. N+ eine größere Bedeutung zugeschrieben, als der Unterklassifikation der N-Kategorie [61]. Das T-Stadium in der TNM-Klassifikation wird zumeist durch den maximalen Tumordurchmesser, d.h. die Tumorgroße bestimmt. Je größer der Tumor, umso höher die Rate an lokoregionären Rezidiven und (kontralateralen) Halslymphknotenmetastasen, desto schlechter das Therapieergebnis [36] und umso geringer das Überleben [50, 62, 63].

Dies demonstriert die Wichtigkeit der vollständigen Angaben zur T-Klassifikation und zum maximalen Tumordurchmesser für die effiziente Therapie durch den Strahlentherapeuten bei den Patienten mit KHT. Bei dem unvollständigen Bericht mit dem Stadium Tx war eine exakte T-Klassifikation aufgrund des stark fragmentierten Tumormaterials und bei ungenauer Lokalisationsangabe morphologisch nicht möglich gewesen. Der maximale Durchmesser fehlte in 19 Berichten, trotz des Vorliegens des TNM-Stadiums. Der genaue Grund dafür ist unbekannt. Ähnlich wie bei der T-Klassifikation könnte das Einschicken des Präparates in mehreren Teilen eine mögliche Erklärung dafür sein. Dies weist erneut darauf hin, dass nur eine enge und aufeinander abgestimmte Zusammenarbeit zwischen Operateuren und Pathologen zu vollständigen Berichten führen kann.

4.1.9 Tumorlokalisierung

Die Mehrheit aller Tumoren lag im Bereich des Oropharynx und der Mundhöhle. In der Literatur werden einerseits Mundhöhlenkarzinome mit 38,5 % [9] oder 47,5 % [71] als die häufigste Tumorentität im Kopf-Hals-Bereich genannt und andererseits Larynxkarzinome mit 42 % [111]. Pharynxmalignome machen mit 27 % etwa ein Drittel aller KHT aus [111]. Im Einklang mit unseren Ergebnissen sind unbekannte Primärtumore, die sich meistens erst durch Lymphknotenmetastasen bemerkbar machen, selten (2-9 % aller Kopf-Hals-Malignome [112]).

Vor vielen Jahren hat man schon dokumentiert, dass posterior und tief zervikal gelegene Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mit einer niedrigen 5-Jahre-Überlebensrate assoziiert sind. Der Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Überleben wird durch den Einfluss der Tumorumlage auf die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen erklärt [50]. So weisen beispielsweise Hypopharynxkarzinome im Vergleich zu Mundhöhlen- und Larynxkarzinomen eine höhere Metastasierungswahrscheinlichkeit auf [113]. Da die LK-Metastasen die Rate an lokoregionären Rezidiven negativ beeinflussen [64] und die lokoregionären Rezidive wiederum zu 60 % am Therapieversagen bei Patienten mit KHT beteiligt sind [84], ist der Zusammenhang zwischen der Primärtumorlokalisation und der Prognose der Patienten mit KHT offensichtlich. Den Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die Prognose demonstrieren ebenfalls die Daten des Tumorzentrums in München [61]: während bei Lippen-, Larynx- und Nasopharynxkarzinomen im Durchschnitt 17-18 Monate bis zur ersten Progression vergehen, sind es bei Hypopharynxkarzinomen nur noch 10 Monate.

4.1.10 Tumorhistologie und Tumorigradung

In unserer Untersuchung haben wir uns gezielt auf die Plattenepithelkarzinome beschränkt, da sie mit 90 % den häufigsten histologischen Subtyp aller KHT darstellen [9, 32]. 146 (97 %) Berichte enthielten die Angabe zum Tumorigradung, wobei der G2-Differenzierungsgrad mit 93 (62 %) Fällen den größten Anteil ausmachte. In drei Berichten erfolgte die Gradingdokumentation als zusammenfassende Angabe, z.B. G1/G2 oder G2/G3. In nur 4 (3 %) Fällen war der Differenzierungsgrad unbekannt.

Zum ersten Mal wurde das Tumorigradung von Broders im Jahr 1941 als ein histologisches Kriterium für die Einschätzung der Tumoraggressivität vorgeschlagen [9]. Trotz der Kritikpunkte, dass dieses Kriterium eher eine unbefriedigende Aussagekraft besitzt und ihm kein hoher prognostischer Wert zugeschrieben werden kann [56], weil die meisten Tumore im KHB als G2

eingeschätzt werden [99], darf das Grading als Prognosefaktor im Bezug auf die Gesamtprognose der Patienten mit KHT nicht außer Acht gelassen werden.

Roland et al. konnte einen signifikanten Abfall der Überlebensraten von 33 % bei gut differenzierten auf 27 % bei schlecht differenzierten Kopf-Hals-Karzinomen feststellen [57]. Den Zusammenhang zwischen schlechter Tumordifferenzierung und damit verbundenem häufigerem Auftreten der Halsmetastasen haben u.a. auch Kirchner et al., Willen et al. und Frierson et al. [114-116] in ihren Arbeiten dokumentiert. Berücksichtigt man dies, so kommt dem Tumordifferenzierungsgrad bei der Therapiegestaltung eine wichtige Rolle zu. Allgemein sollte bei einem schlecht differenzierten Tumor eine möglichst intensive Therapie angestrebt werden, z.B. in Form einer Operation mit einer Neck Dissection und anschließender Radio(chemo)therapie. Bei gut differenzierten Tumoren lassen sich dagegen schon durch eine Operation des Primärtumors und gegebenenfalls eine Neck Dissection gute Ergebnisse erzielen [117].

Der Zusammenhang des Gradings mit der Prognose und Therapiewahl macht es deutlich, dass dieses Kriterium in einem histopathologischen Bericht für den nachbehandelnden Arzt und Strahlentherapeuten unverzichtbar ist.

4.2 Diskussion der Verbesserungspotentiale der Arbeit

Wie bereits ausgeführt, haben wir uns gezielt auf die häufigste histologische Tumorentität im Kopf-Hals-Bereich, Plattenepithelkarzinome, beschränkt. Folglich sind ausgewertete Daten primär nur für diese histologische Gruppe gültig. Inwieweit sie sich auch auf die anderen histologischen Subtypen übertragen lassen, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Da sich aber die Methode der Arbeit problemlos auf andere histologischen Subtypen anwenden lässt, würde man möglicherweise ein ähnliches Ergebnis erzielen, wobei hierzu noch weitere Nachuntersuchungen erfolgen müssen.

Da das Patientenkollektiv sich aus dem Patientengut dreier Universitätskliniken zusammensetzt und wir ein Drittel der Patienten selbst bestimmt haben, hatten wir in zwei Dritteln der Fälle keinen direkten Einfluss auf die Patientenauswahl. Ob bewusst oder unbewusst für diese Arbeit „einfache“ und „gut auswertbare“ Berichte ausgesucht wurden, können wir nicht abschätzen. Würde es zutreffen, so wären ähnliche bis noch eindrucksvollere Ergebnisse zu erwarten.

Es handelt sich in dieser Arbeit um eine retrospektive Untersuchung. Es wäre von Vorteil, in einer prospektiven Untersuchung zu schauen, ob eine standardisierte histopathologische Begutachtung tatsächlich die erhoffte Verbesserung in der Zusammenarbeit von Strahlentherapeuten und Pathologen in den untersuchten Kliniken erbringt. Dies müsste noch durch weitere Studien geklärt werden.

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblicke

Im Rahmen dieser Arbeit haben wir ein Verbesserungspotential in der Dokumentation der Befunde zu KHT an drei Universitätskliniken in Deutschland festgestellt.

Betrachtet man die Aufteilung von vollständigen Befunden pro Uniklinik, so sieht man, dass die vollständigen Angaben je nach Kriterium variieren. Während die „T-Klassifikation“ in der Uniklinik 3 zu 100 % erfasst wurde und in der Uniklinik 1 und 2 zu 98 %, kippt dieses Verhältnis beim „extrakapsulären Wachstum“ zu Gunsten von Uniklinik 1 mit 59 % der vollständigen Befunden, Uniklinik 2: 22 % und Uniklinik 3: 19 % (s. Tabelle 7 Ergebnissteil). Die Angaben zur „N-Klassifikation“ waren in der Uniklinik 2 und 3 vollständig (100%), während in der Uniklinik 1 nur 88 % der vollständigen Befunde vorlagen. Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass von allen 11 ausgewerteten Kriterien in der Uniklinik 3 die meisten vollständig erfasst wurden, nämlich 4. Gefolgt von der Uniklinik 2 mit 3 Kriterien und keinem in der Uniklinik 1. Wobei in den Berichten der Uniklinik 1 nur 10 Kriterien ausgewertet wurden, da es keine Mundhöhlen-

und Oropharynxkarzinome im T4-Stadium gab und somit keine Aussage zur Gewebeeinfiltration getroffen werden konnte.

Eine mögliche Erklärung für dieses Missverhältnis in der Vollständigkeit der Erfassung könnten unterschiedliche Standards der histopathologischen Auswertung in der jeweiligen Klinik darstellen.

Soweit uns bekannt ist, existiert in Deutschland heutzutage kein standardisierter histopathologischer Auswertungsbogen für diese Tumorart, dies wird vielmehr klinikintern geregelt. Da die Berichtsvorlagen sich für mehrere Krebsentitäten als erfolgreich erwiesen haben, halten wir die Einführung eines einheitlichen Auswertungsbogens auch für KHT für sinnvoll.

Als Beispiel für so eine standardisierte Vorlage könnte die Zusammenfassung von Minimum Data Set des UK Royal College of Pathologists [50] und Standardized Head and Neck Pathology Report Template [94] dienen. Unter Berücksichtigung der therapeutischen und prognostischen Relevanz oben aufgeführter histopathologischer Kriterien bieten wir folgendes Muster an: Tabelle 8.

Zum Schluss möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass nur eine enge und aufeinander abgestimmte Zusammenarbeit zwischen Operateuren und Pathologen zu vollständigen Pathologie-Berichten führen kann.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Um die Qualität der Therapie von Tumorerkrankungen zu verbessern, werden immer mehr Qualitätskontrollen und einheitliche Richtlinien zur Erkennung und zur Therapie von Erkrankungen erstellt. Ein Ziel wäre es auch, die histologischen Untersuchungen von Tumorgewebe zu vereinheitlichen und einen gemeinsamen Mindest-Standard zu etablieren. Ziel dieser Arbeit war es, herauszubekommen, wie die Qualität der histologischen Berichte an einzelnen Universitätskliniken war.

Patient und Methodik: Untersucht wurden von drei Universitätskliniken in Deutschland die histologischen Befunde inklusive der Folgebefunde von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bezüglich des Tumorstadiums (TNM-Klassifikation), des extrakapsulären Befalls der Lymphknoten, des Abstandes des Tumors zum Resektionsrand und der Invasionstiefe.

Ergebnisse: Die „T-Klassifikation“ wurde nur in einer Uniklinik zu 100 % erfasst und in zwei Unikliniken zu 98 %. Bei der Beschreibung des „extrakapsulären Wachstums“ von Lymphknotenmetastasen fand sich in der Uniklinik 1 nur in 59 % der Fälle ein vollständiger Befund. Bei den anderen Unikliniken sogar nur 22 % bzw. 19 %. Die Angaben zur „N-Klassifikation“ waren in zwei Unikliniken vollständig (100 %), während in einer Uniklinik nur 88 % der vollständigen Befunde vorlagen.

Schlussfolgerung: Die Untersuchungen zeigen, dass auch in Deutschland noch ein hoher Bedarf besteht, einheitliche Richtlinien zur histologischen Aufarbeitung von Präparaten bei Kopf-Hals-Tumoren zu erarbeiten. Dies ist insofern wichtig, weil durch diese Informationen die Strahlentherapie der Patienten besser und genauer erfolgen kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Argiris, A., et al., *Head and neck cancer*. Lancet, 2008. **371**(9625): p. 1695-709.
2. Thönnessen, D., et al., *Kopf-Hals-Tumoren*. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F *Strahlentherapie*, pp: 373-449. 2006.
3. Pammer, J., *Pathologie*. In: Dobrowsky W. *Diagnostik und Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren*. Facultas Universitätsverlag Wien. 1998.
4. Som, P.M., *Lymph nodes of the neck*. Radiology, 1987. **165**(3): p. 593-600.
5. Robbins, K.T., D. Denys, and A.H.a.N.S. the Committee for Neck Dissection Classification, *The American head and neck society's revised classification for neck dissection*. In: Johnson JT, Shaha AR (eds) *Proceedings of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer*. Omnipress, Madison. 2000: p. 365-371.
6. Cornelius, C.P., et al., *Neck Dissection*. In: Mast G. *Manual Kopf-Hals-Malignome*. W. Zuckschwerdt Verlag München. 2009.
7. Werning, J.W. and W.M. Mendenhall, *Oral Cancer: Diagnosis, Management, and Rehabilitation*. 2007: Thieme Medical Publishers, New York, Stuttgart.
8. Wittekind, C. and H.J. Meyer, *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage. 2010: WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim.
9. Wittekind, C., A. Weber, and H. Weidenbach, *Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches*. Der Onkologe, 2001(7): p. 498-504.
10. Shah, J.P., *Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract*. Am J Surg, 1990. **160**(4): p. 405-9.
11. Calhoun, K.H., et al., *Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas*. Laryngoscope, 1994. **104**(10): p. 1199-205.
12. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
13. Decker, J. and J.C. Goldstein, *Risk factors in head and neck cancer*. N Engl J Med, 1982. **306**(19): p. 1151-5.
14. Sturgis, E.M., Q. Wei, and M.R. Spitz, *Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer*. Semin Oncol, 2004. **31**(6): p. 726-33.
15. Winn, D.M., *Smokeless tobacco and cancer: the epidemiologic evidence*. CA Cancer J Clin, 1988. **38**(4): p. 236-43.
16. Wynder, E.L., I.J. Bross, and R.M. Feldman, *A study of the etiological factors in cancer of the mouth*. Cancer, 1957. **10**(6): p. 1300-23.
17. Hammond, E.C. and D. Horn, *Smoking and death rates: report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. 2. Death rates by cause*. J Am Med Assoc, 1958. **166**(11): p. 1294-308.
18. Koch, W.M., et al., *Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity*. Laryngoscope, 1999. **109**(10): p. 1544-51.

19. Llewellyn, C.D., et al., *An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study*. Oral Oncol, 2004. **40**(3): p. 304-13.
20. La Vecchia, C., et al., *Epidemiology and prevention of oral cancer*. Oral Oncol, 1997. **33**(5): p. 302-12.
21. Kundu, S.K. and M. Nestor, *Targeted therapy in head and neck cancer*. Tumour Biol, 2012.
22. Hobbs, C.G., et al., *Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis*. Clin Otolaryngol, 2006. **31**(4): p. 259-66.
23. Kreimer, A.R., et al., *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(2): p. 467-75.
24. Ragin, C.C., F. Modugno, and S.M. Gollin, *The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus*. J Dent Res, 2007. **86**(2): p. 104-14.
25. Munoz, N., et al., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(6): p. 518-27.
26. zur Hausen, H., *Papillomavirus infections--a major cause of human cancers*. Biochim Biophys Acta, 1996. **1288**(2): p. F55-78.
27. Licitra, L., et al., *High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(36): p. 5630-6.
28. Vokes, E.E., et al., *Head and neck cancer*. N Engl J Med, 1993. **328**(3): p. 184-94.
29. Yuen, P.W., et al., *Clinicopathological significance of p16 gene expression in the surgical treatment of head and neck squamous cell carcinomas*. J Clin Pathol, 2002. **55**(1): p. 58-60.
30. Gonzalez, M.V., et al., *Deletion and methylation of the tumour suppressor gene p16/CDKN2 in primary head and neck squamous cell carcinoma*. J Clin Pathol, 1997. **50**(6): p. 509-12.
31. Weinberger, P.M., et al., *Prognostic significance of p16 protein levels in oropharyngeal squamous cell cancer*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(17): p. 5684-91.
32. Greenlee, R.T., et al., *Cancer statistics, 2001*. CA Cancer J Clin, 2001. **51**(1): p. 15-36.
33. Ihrler, S. and C. Weiler, *Tumorentitäten und pathologische Grundlagen*. In: *Mast G Manual Kopf-Hals-Malignome*, W. Zuckschwerdt Verlag München, . 2009.
34. Hafner, S., *Tumorsymptomatik und klinische Untersuchung*. In: *Mast G. Manual Kopf-Hals-Malignome*. W. Zuckschwerdt Verlag München. 2009.
35. Swoboda, H., *Klinische Diagnostik und Epidemiologie*. In: *Dobrowsky W. Diagnostik und Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren*. Facultas Universitätsverlag Wien. 1998.
36. Gellrich, N.-C., et al., *Empfehlung zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge Kopf-Hals-Tumoren*. Tumorzentrum Freiburg am Universitätsklinikum. 2004.

37. Waldfahrer, F., et al., *Kopf-Hals-Karzinome. Konzepte zur funktions- und organerhaltenden Therapie*. Best Practice Onkologie, 2008. **3**(2): p. 4-14.
38. Crile, G., *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, 1987. **258**(22): p. 3286-93.
39. Kokemueller, H., et al., *Neck dissection in oral cancer--clinical review and analysis of prognostic factors*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2002. **31**(6): p. 608-14.
40. Remmert, S., et al., *[Lymph node metastasis in head-neck tumors]*. Laryngorhinootologie, 2001. **80**(1): p. 27-35.
41. Pigorsch, S., et al., *Allgemeine Grundsätze der Strahlentherapie. In: Mast G. Manual Kopf-Hals-Malignome, W. Zuckschwerdt Verlag München*. 2009.
42. Pfister, D.G., et al., *Head and Neck Cancers*. J Natl Compr Canc Netw, 2011. **9**: p. 596-650.
43. Bastit, L., et al., *Influence of the delay of adjuvant postoperative radiation therapy on relapse and survival in **oropharyngeal and hypopharyngeal cancers***. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(1): p. 139-46.
44. Yao, M., et al., *Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck*. Oral Oncol, 2007. **43**(3): p. 213-23.
45. Cooper, J.S., et al., *Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy?* Head Neck, 1998. **20**(7): p. 588-94.
46. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1937-44.
47. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1945-52.
48. Fietkau, R., C. Lautenschläger, and R. Sauer, *Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3*. J Clin Oncol, 2006. **24**(5507).
49. Wenzel, S., et al., *[Capsular rupture of lymph node metastases as most significant prognostic factor in head and neck squamous cell carcinomas--Hamburg experiences]*. Laryngorhinootologie, 2003. **82**(10): p. 707-12.
50. Woolgar, J.A., *Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma*. Oral Oncol, 2006. **42**(3): p. 229-39.
51. Sutton, D.N., et al., *The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2003. **32**(1): p. 30-4.
52. Ambrosch, P., et al., *Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion*. Head Neck, 1995. **17**(6): p. 473-9.

53. Asakage, T., et al., *Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue*. *Cancer*, 1998. **82**(8): p. 1443-8.
54. Gonzalez-Moles, M.A., et al., *Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer*. *Oral Oncol*, 2002. **38**(4): p. 394-7.
55. Pouget-Schors, D., F. Zimmermann, and G. Mast, *Therapieentscheidung und multimodale Therapiekonzepte, Lebensqualität*. In: *Mast G: Manual Kopf-Hals-Malignome*. W. Zuckschwerdt Verlag München. pp 39-42. 2009.
56. Bryne, M., et al., *Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value*. *J Pathol*, 1992. **166**(4): p. 375-81.
57. Roland, N.J., et al., *Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Head Neck*, 1992. **14**(3): p. 224-9.
58. McGavran, M.H., W.C. Bauer, and J.H. Ogura, *The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. A study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection*. *Cancer*, 1961. **14**: p. 55-66.
59. Platz, H., et al., *The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. Retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity*. *J Maxillofac Surg*, 1983. **11**(1): p. 3-12.
60. Shear, M., D.M. Hawkins, and H.W. Farr, *The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma*. *Cancer*, 1976. **37**(4): p. 1901-7.
61. Röper, B. and D. Hölzel, *Prognostische Parameter* In: *Mast G Manual Kopf-Hals-Malignome*. W. Zuckschwerdt Verlag München. 2009.
62. Ganzer, U., et al., *[Effect of tumor size on lymph node metastasis and type of treatment on the prognosis of hypopharyngeal cancer]*. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*, 1982. **61**(11): p. 622-8.
63. Gourin, C.G. and J.T. Johnson, *Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue*. *Head Neck*, 2001. **23**(8): p. 653-60.
64. Fan, S., et al., *A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma*. *Int J Oral Sci*, 2011. **3**(4): p. 180-91.
65. Capote-Moreno, A., et al., *Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma*. *J Oral Maxillofac Surg*. **68**(2): p. 268-75.
66. Koo, B.S., et al., *Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma*. *Laryngoscope*, 2006. **116**(7): p. 1268-72.
67. Spiro, R.H., et al., *Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. A critical assessment of current staging*. *Am J Surg*, 1974. **128**(4): p. 562-7.
68. Puri, S.K., C.Y. Fan, and E. Hanna, *Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell*

- carcinoma*. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. **11**(2): p. 119-23.
69. Woolgar, J.A., et al., *Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread*. *Oral Oncol*, 2003. **39**(2): p. 130-7.
70. Langendijk, J.A., et al., *Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy*. *Cancer*, 2005. **104**(7): p. 1408-17.
71. Leemans, C.R., et al., *Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor*. *Cancer*, 1994. **73**(1): p. 187-90.
72. Kalnins, I.K., et al., *Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity*. *Am J Surg*, 1977. **134**(4): p. 450-4.
73. Shingaki, S., et al., *Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas*. *Am J Surg*, 2003. **185**(3): p. 278-84.
74. Mamelle, G., et al., *Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas*. *Am J Surg*, 1994. **168**(5): p. 494-8.
75. Oxford, L.E. and Y. Ducic, *Elective transcervical superior mediastinal lymph node dissection for advanced laryngeal and level 4 N3 squamous cell carcinoma*. *Laryngoscope*, 2005. **115**(4): p. 625-8.
76. Ampil, F.L., et al., *Head and neck cancer with lower neck nodal metastases: Management of 23 cases and review of the literature*. *Oral Oncol*, 2012. **48**(4): p. 325-8.
77. Snow, G.B., et al., *Prognostic factors of neck node metastasis*. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1982. **7**(3): p. 185-92.
78. Johnson, J.T., et al., *The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis*. *Arch Otolaryngol*, 1981. **107**(12): p. 725-9.
79. Alvi, A. and J.T. Johnson, *Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996. **114**(1): p. 65-70.
80. Carter, R.L., et al., *Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes*. *Am J Surg*, 1985. **150**(4): p. 495-9.
81. Wenzel, S. and U. Koch, *Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes: Prognostische Signifikanz der Kapselruptur und extrakapsulären Tumorausbreitung von Lymphknotenmetastasen*. *HNO*, 2004. **52**: p. 783-789.
82. Werner, J.A., *Prognostische Aspekte bei lymphogener Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege*. In: *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Onkologie und Differenzialdiagnostik*. Springer Berlin Heidelberg. 2002. 2002: p. pp. 299-308.

83. King, B. and J. Corry, *Pathology reporting in head and neck cancer--snapshot of current status*. *Head Neck*, 2009. **31**(2): p. 227-31; discussion 232-3.
84. Licitra, L., L.D. Locati, and P. Bossi, *Optimizing approaches to head and neck cancer. Metastatic head and neck cancer: new options*. *Ann Oncol*, 2008. **19 Suppl 7**: p. vii200-3.
85. Bull, A.D., et al., *Colorectal cancer pathology reporting: a regional audit*. *J Clin Pathol*, 1997. **50**(2): p. 138-42.
86. Shepherd, N.A. and P. Quirke, *Colorectal cancer reporting: are we failing the patient?* *J Clin Pathol*, 1997. **50**(4): p. 266-7.
87. Cross, S.S., K.M. Feeley, and C.A. Angel, *The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas*. *J Clin Pathol*, 1998. **51**(6): p. 481-2.
88. Mathers, M.E., et al., *The use of a standard proforma in breast cancer reporting*. *J Clin Pathol*, 2001. **54**(10): p. 809-11.
89. Reid, W.A., et al., *Effect of using templates on the information included in histopathology reports on specimens of uterine cervix taken by loop excision of the transformation zone*. *J Clin Pathol*, 1999. **52**(11): p. 825-8.
90. Rigby, K., et al., *The use of a proforma improves colorectal cancer pathology reporting*. *Ann R Coll Surg Engl*, 1999. **81**(6): p. 401-3.
91. Wilkinson, N.W., et al., *Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines*. *J Am Coll Surg*, 2003. **196**(1): p. 38-43.
92. King, P.M., et al., *Upper gastrointestinal cancer pathology reporting: a regional audit to compare standards with minimum datasets*. *J Clin Pathol*, 2004. **57**(7): p. 702-5.
93. Calonje, E., *ACP best practice no 162. The histological reporting of melanoma. Association of Clinical Pathologists*. *J Clin Pathol*, 2000. **53**(8): p. 587-90.
94. Yunker, W.K., T.W. Matthews, and J.C. Dort, *Making the most of your pathology: standardized histopathology reporting in head and neck cancer*. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008. **37**(1): p. 48-55.
95. Beyzadeoglu, M., G. Ozyigit, and C. Ebruli, *Basic Radiation Oncology*. 2010: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
96. Gastman, B.R., A.R. Mehta, and J.N. Myers, *Head and Neck Cancer. Plastic Surgery Secrets Plus (Second Edition)*, 2010: p. 355-362.
97. Chen, T.Y., L.J. Emrich, and D.L. Driscoll, *The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987. **13**(6): p. 833-7.
98. Boehm, A., et al., *[Current therapy options in recurrent head and neck cancer]*. *HNO*, 2010. **58**(8): p. 762-9.
99. Mast, G., Dr., Dr., *Manual: Kopf-Hals-Malignome*. 2009: W. Zuckschwerdt Verlag.
100. Wannemacher, M., J. Debus, and F. Wenz, eds. *Strahlentherapie*. 2006, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 893.
101. Enneking, W.F., *Musculoskeletal tumor surgery*. Churchill Livingstone, New York., 1983.

102. Penel, N., et al., *Prognostic factors for adult sarcomas of head and neck*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2008. **37**(5): p. 428-32.
103. Sidappa, K.T. and A. Krishnamurthy, *Adult soft-tissue sarcomas of the head and neck*. Indian J Cancer, 2011. **48**(3): p. 284-8.
104. Jones, A.S., *Prognosis in mouth cancer: tumour factors*. Eur J Cancer B Oral Oncol, 1994. **30B**(1): p. 8-15.
105. Stell, P.M., R.P. Morton, and S.D. Singh, *Cervical lymph node metastases: the significance of the level of the lymph node*. Clin Oncol, 1983. **9**(2): p. 101-7.
106. Leemans, C.R., et al., *Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma*. Cancer, 1993. **71**(2): p. 452-6.
107. Leemans, C.R., et al., *The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts*. Laryngoscope, 1990. **100**(11): p. 1194-8.
108. Brasilino de Carvalho, M., *Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx*. Head Neck, 1998. **20**(1): p. 16-21.
109. Carter, R.L., et al., *Radical neck dissections for squamous carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(6): p. 825-32.
110. Greenberg, J.S., et al., *Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer*. Cancer, 2003. **97**(6): p. 1464-70.
111. Bamberg, M., M. Molls, and M. Sack, *Radioonkologie Band 2 Klinik*. 2002: W. Zuckschwerdt Verlag München.
112. Boscolo-Rizzo, P., A. Gava, and M.C. Da Mosto, *Carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an occult primary tumor: the outcome after combined-modality therapy*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(5): p. 1575-82.
113. Mao, L., W.K. Hong, and V.A. Papadimitrakopoulou, *Focus on head and neck cancer*. Cancer Cell, 2004. **5**(4): p. 311-6.
114. Willen, R., et al., *Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy*. Acta Otolaryngol, 1975. **79**(1-2): p. 146-54.
115. Frierson, H.F., Jr. and P.H. Cooper, *Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip*. Hum Pathol, 1986. **17**(4): p. 346-54.
116. Kirchner, J.A. and J.S. Malkin, *Cancer of the larynx; thirty-year survey at New Haven Hospital*. AMA Arch Otolaryngol, 1953. **58**(1): p. 19-30.
117. Richter, C., *Prognostische Relevanz des Gradings von Kopf-Hals-Tumoren*, in *Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und Halschirurgie*. 2010, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. p. 2.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

13.02.2017, Irina Kirejewa