

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Kübler

Die selektive Lymphknotendisektion als Therapie bei präoperativ detektierter  
solitärer ipsilateraler Lymphknotenmetastase bei Patienten mit Kopf-Hals-  
Karzinomen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von  
Sabina Leydag geb. Kels

2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. Jörg Handschel

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Krieg

meinen Eltern

# Zusammenfassung

Der Nachweis von Metastasen in den zervikalen Lymphknoten sowie deren Anzahl und das Vorhandensein eines Kapseldurchbruchs ist der wichtigste Faktor zur Einschätzung der Prognose bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich und geht mit einer drastischen Abnahme der Überlebenschancen einher. Neben der Resektion des Primärtumors gehört auch die Behandlung der Halslymphknoten als fester Bestandteil zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich. Das Ausmaß der Behandlung richtet sich nach dem präoperativen Staging. Auch mit heutigen bildgebenden Verfahren liegt der Anteil klinisch nicht entdeckter, okkulten Metastasen noch bei 20-40%, sodass der Patient auch bei fehlendem Nachweis von Lymphknotenmetastasen im präoperativen Staging elektiv durch eine selektive Neck Dissection therapiert wird. Bei präoperativem Nachweis von einer oder mehreren Lymphknotenmetastasen wird die selektive Neck Dissection als Therapie noch kritisch betrachtet. Ziel dieser Studie, ist es, bei präoperativ detektiertem N1-Status (solitärer ipsilateraler Lymphknotenmetastase <3cm) den Umfang der Operation im Sinne einer selektiven Neck Dissection einzugrenzen und anhand der Lage der Lymphknotenmetastase, die einzubeziehenden Level festzulegen. Eine Kombination des präoperativen Stagings von Computertomographie und Sonographie definiert in dieser Studie den N1-Hals. Wird mit einem Stagingverfahren eine solitäre ipsilaterale Metastase detektiert und mit dem jeweils anderen Verfahren kein höherer N-Status festgestellt, handelt es sich um einen N1-Hals. Durch diese stringente Definition liegt der Anteil des Understagings, also dem präoperativen Unterschätzen des Lymphknotenstatus mit 21% deutlich unter den Ergebnissen der einzelnen Stagingmethoden. Die folgende Studie zeigt eine Erfolgsquote von 100% bei einer supraomohyoidalen Neck Dissection als Therapie eines N1-Halses mit einer in Level I oder II detektierten Metastase.

## **Abstract**

The presence, number and extracapsular extension of lymph node metastases are the most relevant prognostic factors for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and causes a sharp decrease of the survival rate. Beside the resection of the primary tumor, neck dissection is an integral part of the surgical management of HNSCC. The scope of the dissection is indicated by preoperative staging. Despite modern staging methods, 20-40% of occult metastases remain undetected. It is commonly accepted to perform a selective neck dissection in cases of missing proof of lymph node metastases, whereas a reduced extent of the neck dissection for patients with one or more clinical detected lymph node metastases is regarded critically. The aim of this study was to evaluate the feasibility of selective neck dissection as a tailored surgical procedure in case of preoperative supposed N1-status (solitary ipsilateral lymph node metastasis <3cm). The included levels should be determined by the location of the solitary lymph node metastasis. The N1-status in this study is defined by a combination of two staging methods, computerized tomography (CT) and ultrasound (US). The combined findings must not surpass a N1-status (one modality identified a N1-status and the other did so too or did not find a metastasis). The combination of CT and US imaging reduces the underestimation rate to 21%, which is an enormous improvement compared to the outcomes of either CT or US separately. This study shows a success rate of 100% in case of a combined identified lymph node metastasis in level I or II, which would allow to perform a selective neck dissection including the levels I-III. Due to the limited number of patients examined, the outcome of this study should prompt further, more explicit studies.

# Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Cm	SI Einheit Zentimeter
cTNM	klinisch ermittelter TNM Status
CT	Computertomographie
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren
F-FDG-PET	F-Fluordesoxyglukose-positronenemissionstomographie
HE	Hämalaun Eosin
HNSCC	Head and neck squamouscell carcinoma
HPV	humanes Papilloma Virus
kV	SI Einheit Kilovolt
M	Status der Fernmetastasierung des TNM Systems
M.	Musculus
MHz	SI Einheit Mega Hertz
Mm	SI Einheit Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenstatus des TNM Systems
N.	Nervus
pTNM	pathologisch ermittelter TNM Status
T	Status der Tumorausbreitung des TNM Systems
Sono	Sonographie
V.	Vena

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	I
Abstract .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Inhaltsverzeichnis .....	IV
1 Fragestellung .....	1
2 Einleitung .....	2
2.1 Epidemiologie .....	2
2.2 Ätiologie .....	2
2.3 Metastisierung .....	3
2.3 Lymphknotenmetastasen als prognostischer Faktor .....	3
2.4 TNM-Klassifikation .....	4
2.5 Präoperatives Staging .....	5
2.6 Die sechs Level des Halses .....	7
2.7 Operative Behandlung des Halses .....	9
2.8 Behandlung des cN0 Halses .....	10
2.9 Behandlung des cN+ Halses .....	11
3 Material und Methode .....	13
3.1 Patientenkollektiv .....	13
3.2 Datenerhebung .....	14
3.3 Methodik .....	15
3.3.1 Sonographie .....	15
3.3.2 Computertomographie .....	16
3.3.3 Chirurgie .....	17
3.3.4 Histologie .....	17
3.4 Auswertung der Daten .....	18
4. Ergebnisse .....	19
4.1 Gruppierung des Patientenkollektives .....	19
4.1.1 Gruppe CT N1 .....	20
4.1.2 Gruppe Sono N1 .....	21
4.1.3 Gruppe Kombi .....	22
4.1.4 pathologische Auswertung .....	23
4.2 Treffsicherheit von CT und Sono .....	24
4.3 Fehleinschätzungen .....	27

4.4 Metastasierung in Gruppe Kombi .....	28
4.5 Lokalisation der Metastasen .....	30
5. Diskussion.....	37
5.1 Neck Dissection .....	37
5.1.1 Geschichte der Neck Dissection .....	37
5.1.2 Lebensqualität.....	38
5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse .....	39
5.2.1 Das Patientenkollektiv.....	39
5.2.2 pathologische Auswertung .....	40
5.2.3 Die Treffsicherheit und Fehleinschätzungen von CT und Sono .....	40
5.2.4 Metastasierung und Lokalisation in der Gruppe Kombi .....	41
5.2.5 Aussagekraft der Ergebnisse .....	42
6. Schlussfolgerung .....	43
7. Anhang .....	44
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	44
7.2 Tabellenverzeichnis.....	44
8. Literaturverzeichnis.....	46

# 1 Fragestellung

Mit 13.000 Neuerkrankungen im Jahr 2008 stellt das Plattenepithelkarzinom im Kopf-Halsbereich den häufigsten oralen Tumor dar. Der entscheidende Faktor für die Prognose des Krankheitsverlaufes ist hierbei das Auftreten von Metastasen in den regionalen Halslymphknoten, welches die 5-Jahres Überlebenschance auf unter 50% reduziert (Shingaki *et al.*, 1999). Trotz unterschiedlicher Angaben über Sensitivität und Spezifität gelten moderne bildgebende Verfahren für die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen als unverzichtbar, denn auf ihrer Grundlage wird über die adäquate Therapie entschieden. (van den Brekel, M W *et al.*, 1993; van den Brekel, M W, 2000). Um das Rezidivrisiko ausgehend von okkulten, also präoperativ nicht entdeckten, Metastasen zu reduzieren, wird auch bei einem N0 Hals ein operatives Verfahren angestrebt (Kowalski and Sanabria, 2007). Die selektive Neck Dissection weist bei erheblicher Reduktion der postoperativen Morbidität, eine vergleichsweise hohe operative Sicherheit auf (Kowalski and Sanabria, 2007; Spiro *et al.*, 1996). Bei präoperativem Befund einer oder mehrerer Metastasen wird eine Einschränkung des Operationsgebietes im Sinne einer selektiven Neck Dissection bisher noch kritisch betrachtet (Spiro *et al.*, 1988). Vor dem genannten Hintergrund dient die vorliegende Dissertationsschrift der Erörterung der folgenden Fragestellungen:

- 1) Wie präzise ist die Vorhersage einer solitären ipsilateralen Lymphknotenmetastase (< 3cm) mittels Sonographie und Computertomographie hinsichtlich Anzahl und Lokalisation?
- 2) Lassen sich mögliche Korrelationen zwischen präoperativem Über- oder Unterschätzen des Lymphknotenbefalls und der Art der präoperativen Diagnostik feststellen?
- 3) Besteht die Möglichkeit anhand der Lage einer präoperativ detektierten, solitären, ipsilateralen Lymphknotenmetastase, die Lage möglicher okkulten Metastasen zu antizipieren?
- 4) Lässt sich auf Grundlage dieser Erkenntnisse bei präoperativer Detektion einer solitären, ipsilateralen Lymphknotenmetastase ein Operationskonzept etablieren?

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereiches, im Folgenden als HNSCC (head and neck squamouscell carcinoma) abgekürzt, sind maligne epitheliale Neubildungen des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes. Sie machen 90% der Krebserkrankungen in der Mundhöhle aus und werden histologisch von den Adenokarzinomen abgegrenzt, welche vorwiegend in den Speicheldrüsen auftreten. Nach den Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland lag die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2009 bei 13.000 Fällen, wobei Männer mit etwa 9.500 Neuerkrankungen wesentlich häufiger betroffen waren als Frauen. Deutsche Männer sind im Mittel nicht nur deutlich häufiger, sondern auch früher betroffen als deutsche Frauen. Die höchste Erkrankungsrate (Inzidenz) liegt bei Männern Anfang bis Mitte des sechsten Lebensjahrzehnts, wohingegen diese bei Frauen fünf Jahre später liegt. Der Anstieg der Inzidenzrate in den letzten Jahren wird vor allem auf die Risikofaktoren des Alkohol- und Tabakkonsum zurückgeführt. Die Sterberate (Mortalität) ist mit 7,4 je 100.000 Einwohner bei Männern und 1,8 je 100.000 Einwohner bei den Frauen tendenziell rückläufig. (Kaatsch *et al.*, 2013)

### 2.2 Ätiologie

Die wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung des HNSCC sind der Tabak- und Alkoholkonsum (Altieri *et al.*, 2002). Ein bis zu 6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko ergibt sich bei chronischem Konsum von Alkohol oder Tabak. Durch ihren synergistischen Effekt ist bei einer Kombination der beiden Risikofaktoren ein bis zu 30-fach erhöhtes Risiko zu erwarten (Altieri *et al.*, 2002; Corrao *et al.*, 1999). Des Weiteren kann auch eine einseitige oder unzureichende Ernährung, wie beispielsweise der übermäßige Fleischgenuss, oder ein Vitaminmangel die Entstehung des Karzinoms begünstigen. Demgegenüber kann sich eine ausgewogene Ernährung protektiv auswirken (Fioretti *et al.*, 1999; Bosetti *et al.*, 2002). Auch der Nachweis des humanen Papilloma Virus 16 (HPV 16) im Serum ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu erkranken assoziiert (Dahlstrom *et al.*, 2003).

### 2.3 Metastisierung

Dem HNSCC liegt eine Mutation der Erbsubstanz von oralen Keratinozyten zu Grunde. Durch diese genetische Veränderung entstehen potentiell maligne Zellen, welche durch eine Überexpression von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren sowie den Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenprodukten gekennzeichnet sind. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Autonomie der malignen Zellen, welche durch invasives, über die Basalmembran hinausgehendes Wachstum und die Metastasierung in die Halslymphknoten gekennzeichnet ist. (Scully and Bagan, 2009) Als Bestandteil der Malignität gehört eine hohe Metastasierungsfrequenz zu den Charakteristika des HNSCC. Tumorzellen überwinden das Lymphendothel und siedeln sich in den regionären Halslymphknoten als Tochtergeschwülste an. Der Lymphabfluss erfolgt über mehrere hundert eng benachbarte Lymphknoten im Bereich des Halses, welche zwischen den Halsfaszien lokalisiert sind. (Werner, 2001)

### 2.3 Lymphknotenmetastasen als prognostischer Faktor

Die wichtigsten prognostischen Faktoren der Erkrankung sind neben der Lokalisation, der Ausdehnung und dem Differenzierungsgrad des Primärtumors vor allem das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung (Werner, 2001). Der Nachweis von Metastasen in den zervikalen Lymphknoten geht mit einer drastischen Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit einher (Shingaki *et al.*, 1999). In verschiedenen Studien wurde bei Erstuntersuchung eine Prävalenz der zervikalen Lymphknotenmetastasen zwischen 40% und 50% ermittelt (De Zinis, Luca Oscar Redaelli *et al.*, 2006; Dias *et al.*, 2006). Die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit reduziert sich von 60% bis 70% bei nicht vorhandenen Lymphknotenmetastasen auf weniger als 50% bei befallenen Lymphknoten (Shingaki *et al.*, 1999; Dias *et al.*, 2001). Neben dem Auftreten der Metastasen sind auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten, sowie mögliches extrakapsuläres Wachstum und der Befall der kontralateralen Halsseite mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert. (Cerezo *et al.*, 1992; Kohler and Kowalski, 2012; Chow *et al.*, 2004; Ferlito *et al.*, 2002) Auf Grund dieser enormen Bedeutung für den Krankheitsverlauf ist eine Erhebung des Lymphknotenstatus im Rahmen eines

Stagings zur Auswahl der Therapie essentiell. Die lokale Kontrolle der Erkrankung nimmt hierbei eine Schlüsselrolle in der erfolgreichen Behandlung ein.

## 2.4 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wurde von der *Union Internationale Contre la Cancer (UICC)* und dem *American Joint Comitee of Cancer Staging (AJCC)* entwickelt und regelmäßig überarbeitet (Doescher *et al.*, 2017). Sie dient der einheitlichen Einteilung maligner Tumore im Rahmen des Stagings. Das TNM-System beschreibt den Tumor in drei Parametern, der lokalen Ausbreitung des Tumors (T), der Metastasierung in die regionalen Lymphknoten (N) und dem Status der Fernmetastasierung (M) (Sobin *et al.*, 2011). Um das Staging weitergehend zu beschreiben, werden die Buchstaben p, y, r oder c dem Befund vorangestellt, so dass eine präoperative Einteilung, welche auf klinischem Staging beruht (c) und eine postoperative Einteilung, welche durch die Histopathologie bestimmt wird (p), unterschieden werden kann. Das Staging eines Rezidivtumors wird durch ein vorangestelltes r gekennzeichnet, ein neoadjuvant vorbehandelter Tumor durch das Präfix y. (Sobin *et al.*, 2011) (Tabelle 1)

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor kleiner als 2cm
T2	Tumor größer als 2cm kleiner 4cm
T3	Tumor größer als 4cm
T4	Tumor infiltriert umliegende Strukturen

N – Lymphknotenmetastasen	
NX	Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	ipsilaterale solitäre Metastase kleiner als 3cm
N2a	ipsilaterale solitäre Metastase größer als 3cm kleiner als 6cm

N2b	ipsilaterale multiple Metastasen kleiner als 6cm
N2c	bilaterale/ kontralaterale Metastase kleiner als 6cm
N3	Metastase größer als 6cm

M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Tabelle 1: TNM/pTNM Klassifikation oraler Tumore nach UICC 2011

## 2.5 Präoperatives Staging

Aufgrund der drastischen Auswirkungen der Metastasierung auf Krankheitsverlauf und die Prognose kommt dem sicheren präoperativen Staging eine hohe Bedeutung zu. Neben dem Ausmaß der Metastasierung muss auch die Ausdehnung des Primärtumors beurteilt werden, welche für die Operabilität des Tumors maßgeblich ist. Die präoperativen Stagingmethoden werden laufend bezüglich ihrer Notwendigkeit diskutiert, hier spielen neben der Treffsicherheit auch Zeitaufwand, Kosten und reproduzierbare Anwendbarkeit eine Rolle. Die Palpation der Lymphknoten gehört im Rahmen der klinischen Untersuchung zur Basisdiagnostik, welche heute allerdings als alleinige präoperative Stagingmethode keinen Bestand mehr hat. (D'Souza *et al.*, 2003; Sako *et al.*, 1964; Heppt *et al.*, 1989). Schon in den 60er Jahren machten Sako, Pradier *et al.* auf eine hohe Fehlerrate und Unzuverlässigkeit aufmerksam, welche der Palpation als Stagingmethode eine untergeordnete Rolle zukommen lässt (Sako *et al.*, 1964). Der Diagnostik durch Palpation sind schnell Grenzen gesetzt, da die Nachweisgrenze erst bei 1-1,5 cm liegt und meist auch nur in Verbindung mit einer Fixation im umliegenden Gewebe erkannt wird (Heppt *et al.*, 1989), zusätzlich ist ein Einbeziehen der tiefliegenden Metastasen aus anatomischen Gründen nicht möglich. (Leicher-Düber *et al.*, 1990) Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches ohne ionisierende Strahlung auskommt. Durch Anlegen eines hochfrequenten

elektromagnetischen Feldes werden im Körper befindliche Wasserstoffatome ausgelenkt und nehmen Energie auf, beim Abschalten des Magnetfeldes wird diese Energie wieder freigegeben und kann zur Bildgebung aufgezeichnet werden. (Crooks *et al.*, 1978) Auf Grund ihres hohen Wassergehaltes können Weichteile mittels MRT besonders exakt dargestellt werden. Die Computertomographie (CT) stellt ein wesentlich günstigeres und weniger zeitaufwändiges bildgebendes Verfahren dar, welches allerdings auf Verwendung von Röntgenstrahlen beruht. Eine um den Patienten kreisende Röntgenröhre setzt Röntgenstrahlen frei, diese werden von den verschiedenen Geweben des Körpers spezifisch abgeschwächt. Ein Detektor, welcher sich in einem definierten Abstand zur Röntgenröhre befindet, registriert die Röntgenstrahlung und wandelt sie in ein Bild um, sodass Schnittbilder mit einer hohen Ortsauflösung entstehen. (Kay *et al.*, 1974) Die relative Unempfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten sowie die gute Beurteilbarkeit der CT Bilder im Bereich des Larynx und in Nachbarschaft zum Unterkiefer stehen dem Verzicht von Röntgenstrahlung bei der Bildgebung mittels MRT gegenüber. (Katsounakis *et al.*, 1995; van den Brekel, M W, 2000) Die bildgebenden Verfahren, sind den klinischen Untersuchungsmethoden deutlich überlegen und können das Risiko okkulten Metastasen auf 40-60% reduzieren, sodass sie für die angemessene Behandlung unverzichtbar sind (van den Brekel, M W *et al.*, 1993). Neben der Detektion von Metastasen kann mittels CT und MRT auch die Ausdehnung des Primärtumors zum Beispiel im Verhältnis zur Schädelbasis beurteilt werden, sodass der Einbezug lebenswichtiger Strukturen, wie Jugularvenen oder Carotiden, eingeschätzt werden kann. (van den Brekel, M W, 2000) Die Sonographie (Sono) wird mittels eines Schallkopfes durchgeführt, welcher sowohl als Sender, als auch als Empfänger hochfrequenter Ultraschallwellen fungiert. Ultraschallwellen, welche auf Grenzflächen unterschiedlicher Impedanz treffen, werden reflektiert und durch den Schallkopf registriert (Novelline *et al.*, 2007). Die Ultraschalluntersuchung stellt eine weitere Standardmethode zur Untersuchung der Lymphknoten dar. Es handelt sich um eine leicht zu handhabende, kostengünstige und ohne Strahlenbelastung auskommende Methode, welche sowohl dem CT als auch dem MRT in Treffsicherheit nicht nachsteht (Thomsen *et al.*, 2005; Hohlweg-Majert *et al.*, 2009). Die Angaben zu Sensitivität und Spezifität von CT und MRT variieren in der Literatur stark. Während die Sensitivität des Ultraschalls geringer ist, liegt die Spezifität häufig über den Werten der Computertomographie. (Hohlweg-Majert *et al.*, 2009; de Bondt, R B J *et al.*, 2007; Bree *et al.*, 2015; Takes *et al.*, 1998). Eine

ergänzende Ultraschalluntersuchung bringt besonders in submentalen und submandibulären Regionen Vorteile mit sich, mit dem CT sind diese Regionen auf Grund der Überlagerung durch den Unterkiefer schwer darzustellen. (Hohlweg-Majert *et al.*, 2009). Yoon *et al.* schlagen auch im Bezug auf eine verbesserte Sensitivität und Spezifität eine Kombination der bildgebenden Verfahren vor (Yoon *et al.*, 2009).

## 2.6 Die sechs Level des Halses

Die zervikalen Lymphknoten werden in einer allgemein anerkannten Klassifikation nach Robbins seit 2002 in sechs Level und Sublevel eingeteilt. Diese Klassifikation wird sowohl zur Diagnostik, in der Histologie und der Bildgebung, als auch im Rahmen der Therapie, zur Beschreibung, zum Beispiel des Umfangs einer selektiven Neck Dissection, verwendet. (Robbins *et al.*, 2002)(Abb. 1a) (Tabelle 2)

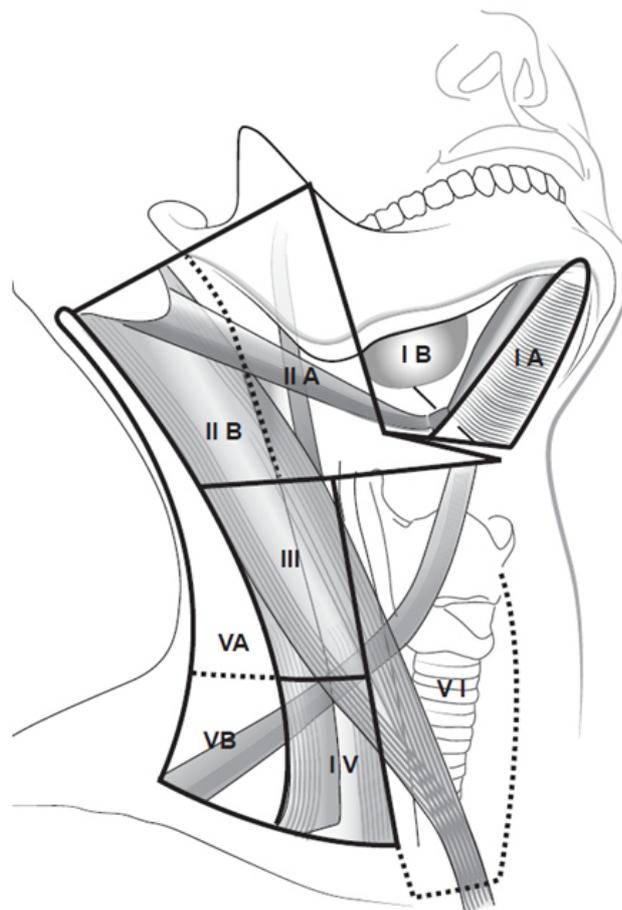


Abb.1 a: Die 6 Sublevel des Halses nach Robbins *et al.*, 2002

Level	Bezeichnung
IA	Submental
IB	Submandibulär
IIA und IIB	Obere jugulare Lymphknotengruppe
III	Mittlere jugulare Lymphknotengruppe
IV	Untere jugulare Lymphknotengruppe
VA und VB	Hinteres Halsdreieck
VI	anteriore prätracheale Lymphknotengruppe

Tabelle 2: Einteilung der Halslymphknoten nach Robbins et al., 2002

Die anatomischen Grenzen beschreiben Robbins et al. 2002 wie folgt:

Level IA wird durch die Symphyse der Mandibula, das Zungenbein, sowie den ipsilateralen und kontralateralen vorderen Bauch des M. digastricus begrenzt.

Level IB wird durch den Körper des Unterkiefers, den vorderen und hinteren Bauch den M. digastricus und den M. stylohyoideus begrenzt.

Level IIA wird durch die Schädelbasis, die Verlängerung des Zungenbeins, den M. stylohyoideus und den N. accessorius begrenzt.

Level IIB wird durch die Schädelbasis, die Verlängerung des Zungenbeins, den N. accessorius, und den M. sternocleidomastoideus begrenzt.

Level III reicht vom unteren Rand des Zungenbeins, bis zum unteren Rand des Ringknorpels, die vordere Begrenzung bildet der laterale Rand des M. sternohyoideus, die hintere Begrenzung der laterale Rand des M. sternocleidomastoideus.

Level IV reicht vom unteren Rand des Ringknorpels bis zum Schlüsselbein, die vordere Begrenzung bildet der laterale Rand des M. sternohyoideus, die hintere Begrenzung der laterale Rand des M. sternocleidomastoideus

Level VA wird durch den hinteren Rand des M. sternocleidomastoideus, den M. trapezius und durch die Verlängerung des unteren Randes des Ringknorpels begrenzt.

Level VB reicht von der Verlängerung des unteren Randes des Ringknorpels bis zum Schlüsselbein und vom hinteren Rand des M. sternocleidomastoideus bis zum vorderen Rand des M. trapezius.

Level VI wird durch das Zungenbein und das Jugulum und die A. carotis communis begrenzt. (Robbins *et al.*, 2002)

## 2.7 Operative Behandlung des Halses

Neben der Resektion des Primärtumors gehört auch die Behandlung der Halslymphknoten als fester Bestandteil zur Therapie des HNSCC. Das Ausmaß der Behandlung richtet sich nach dem präoperativen Staging, die Halslymphknoten werden als unauffällig oder suspekt eingeschätzt. Abhängig vom präoperativem Befund und der damit bestehenden Intention, wird zwischen einer therapeutischen Neck Dissection, bei vorhandener Metastasierung und einer elektiven Neck Dissection bei fehlendem Anhalt für eine Metastasierung unterschieden. Die Form der Neck Dissection wird je nach Ausmaß in die radikale Neck Dissection, die modifizierte radikale Neck Dissection und die selektive Neck Dissection unterteilt. (Robbins *et al.*, 2002) Die radikale Neck Dissection betrifft alle ipsilateralen Lymphknoten zwischen dem Unterkieferrand, dem Schlüsselbein, dem Zungenbein, dem lateralen Rand des M. sternocleidomastoideus, dem anterioren Rand des M. trapezius und die kontralateralen Lymphknoten mittig des anterioren Bauches des M. digastricus. Neben den Lymphknoten der Level I bis V werden auch der N. accessorius, die V. jugularis und der M. sternocleidomastoideus entfernt, nicht entfernt werden die subokzipitalen, periparotidealen, bukkalen, parapharyngealen und paratrachealen Lymphknoten. Die modifizierte radikale Neck Dissection umfasst ebenfalls die Ausräumung aller Lymphknoten der Level I bis V, bei Erhalt mindestens einer nicht lymphatischen Struktur. Je nach geschonter Struktur kann Typ I bei Schonung des N. accessorius, Typ II bei zusätzlichem Erhalt der V. jugularis und Typ III bei Schonung des N. accessorius der V. jugularis und dem M. sternocleidomastoideus unterschieden werden (Medina, 1989). Die selektive Neck Dissection schont mindestens eine Lymphknotengruppe, die normalerweise bei einer radikalen Neck Dissection ausgeräumt würde. Die Entfernung der Lymphknotengruppen beruht auf der wahrscheinlichsten Verteilung der Metastasen. Bei einem Karzinom der Mundhöhle sind meist die Level I-III betroffen. Während die am

häufigsten betroffenen Lymphknoten bei oropharyngealen, hypopharyngealen oder Larynxkarzinomen in den Leveln II, III und IV liegen, ist bei Karzinomen der Schilddrüse meist das Level VI betroffen. (Shah, 1990) Die erweiterte Neck Dissection umfasst die Ausräumung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht lymphatischer Strukturen. (Robbins *et al.*, 2002)

## 2.8 Behandlung des cN0 Halses

Bei fehlendem Nachweis von Lymphknotenmetastasen im präoperativen Staging spricht man von einem so genannten klinischen „N0-Hals“. Ein konservatives Vorgehen, im Sinne der „wait and see“ Strategie wird hier von einem operativen Eingriff, der elektiven, also prophylaktischen Neck Dissection abgegrenzt (Robbins *et al.*, 2002). Auf Grund der zum Teil unzureichenden Treffsicherheit der präoperativen Stagingmethoden kommt es zu klinisch nicht entdeckten, okkulten Metastasen. Je nach Lokalisation des Primärtumors ist in über 20% der Fälle mit okkulten Metastasen zu rechnen (Kowalski and Sanabria, 2007). Ein nicht operatives, konservatives Verfahren birgt also die Gefahr des Übersehens. Demgegenüber stellt die Neck Dissection mit Ausräumung und anschließender histologischer Untersuchung der Lymphknoten die sicherste Stagingmethode dar. Der grundlegende Nachteil der elektiven Neck Dissection als Stagingmethode, besteht in den einhergehenden Operationsrisiken und der Morbidität. Sind in 70-80% der Fälle keine Metastasen vorhanden, so wird der Patient „übertherapiert“ und die mit der Operation verbundene Morbidität ist überflüssig. (Kowalski and Sanabria, 2007) Die Neck Dissection eines klinischen N0-Halses kann neben dem postoperativen Staging auch als therapeutischer Eingriff angesehen werden, Rezidivrate und die Überlebensrate sind unabhängig von der Anzahl der gefundenen Metastasen (Kerrebijn *et al.*, 1999). (Spiro *et al.*, 1996) Je nach Lage des Primärtumors kann die Ausdehnung der Neck Dissection eingegrenzt werden. Bei Lage des Primärtumors im Bereich der Lippen, Zunge oder des Mundbodens, sind die Level I und II am häufigsten betroffen, Level IV und V selten, sodass eine selektive Ausräumung der Level I bis III indiziert scheint (Dias *et al.*, 2006; Gooris *et al.*, 2002; Jin *et al.*, 2008). Eine besondere Rolle spielt das Level IIb, da eine Ausräumung des Levels besonders häufig mit postoperativen Schmerzen und Dysfunktion der Schulter einher geht, welche bei Aussparung des Levels und damit Schonung des N. accessorius

vermieden werden können (Giordano *et al.*, 2012). Das Level IIB soll bei Primärtumoren der Mundhöhle geschont werden, jedoch nicht bei Beteiligung der Zunge (Elsheikh *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2006) Gallo *et al.* beschreiben die Ausräumung der Level II bis IV bei Plattenepithelkarzinomen des Larynx, als ebenso effektiv, wie eine radikalere Operation (Gallo *et al.*, 2006). Andere Autoren nehmen weitere Einschränkungen vor. Elsheikh *et al.* beschreiben eine selektive Ausräumung der Level IIA, III und IV als onkologisch sicher. So kann auf die Ausräumung des Levels IIB verzichtet werden, um die postoperative Morbidität zu minimieren. (Elsheikh *et al.*, 2006) Lim *et al.* zeigten eine seltene Metastasierung und seltene Rezidive in Level IV, so dass sie bei Primärtumoren des Larynx in frühen T Stadien, eine Ausräumung des Levels IV als unnötig erachten. (Lim *et al.*, 2006a)

## 2.9 Behandlung des cN+ Halses

Bei präoperativ klinisch oder bildgebend gesicherter Metastasierung spricht man von einem N+-Hals. In der Regel ist hier ein operatives Vorgehen angezeigt, allein über das Ausmaß wird diskutiert. Allgemein wird die modifizierte radikale Neck Dissection empfohlen. Weder in Rezidivrate, Prognose, noch in der Qualität des Stagings ist diese weniger effizient als die radikale Neck Dissection (Kohler *et al.*, 2010). Die geringere Gefahr der Schädigung des N. accessorius bringt weniger Schmerzen, Dysfunktionen und mehr postoperative Lebensqualität mit sich (Jesse *et al.*, 1978). Eine weitere Einschränkung der Levelanzahl im Sinne einer selektiven Neck Dissection ist Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Diskussionen (Spiro *et al.*, 1988; Rodrigo *et al.*, 2018) Bei einem N+ Hals kann auf eine Ausräumung des Levels IIB nicht verzichtet werden (Lim *et al.*, 2006b). Auch die Schonung des kontralateralen Levels IIB, bei klinisch suspekten Lymphknoten im ipsilateralen Level IIB, sollte kritisch betrachtet werden (Lee *et al.*, 2006). Andere Autoren propagieren die Eingrenzung der chirurgischen Behandlung des N+ Halses eines Plattenepithelkarzinoms: Pattani *et al.* untersuchten die Metastasierung klinischer N+ Hälsen bei Hypopharynxkarzinomen. Mit einer Metastasierungsrate von 3,4% in das Level V, schlagen sie eine Schonung des Levels bei frühen T Stadien vor (Pattani *et al.*, 2009). Lim *et al.* schlagen vor, auf eine

routinemäßige Ausräumung des Level I bei einem klinischen N1- oder N2a-Hals zu verzichten, soweit die Metastasen nicht im Level I vermutet werden. (Lim *et al.*, 2009) Auch andere Autoren befürworten eine selektive Neck Dissection bei einem N1-Hals in frühen Tumorstadien oder bei adjuvanter Strahlentherapie. (Santos, Andre Bandiera de Oliveira *et al.*, 2006; Schmitz *et al.*, 2009; Shepard *et al.*, 2010). Offen bleibt jedoch, ob anhand des präoperativen Stagings, eine Aussage über die einzubeziehenden Level der selektiven Neck Dissection gemacht werden kann.

## 3 Material und Methode

### 3.1 Patientenkollektiv

Alle von uns untersuchten und erfassten Patienten haben vor Beginn dieser Studie schriftlich in die Verwendung ihrer Daten und Untersuchungsergebnisse eingewilligt. Unter der Studiennummer 4367 hat die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf die Untersuchungen im Rahmen dieser Doktorarbeit geprüft und positiv beurteilt. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals Bereich, welche sich zwischen Februar 2007 und Dezember 2012 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf vorstellten und primär operiert wurden. Patienten, welche sich einer Nachresektion oder einer Rezidivbehandlung unterzogen, wurden ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten seitens der Radiologie, auf Grund fehlender oder nur extern angefertigter CT Bilder ausgeschlossen.

Bei jedem Patienten wurde präoperativ folgende Diagnostik durchgeführt:

- eine klinische Untersuchung mit Palpation der Lymphknoten
- eine CT Aufnahme des Kopfes und Halses mit Kontrastmittel
- eine Biopsie der Läsion und Panendoskopie
- eine Sonographie des Halses und Oberbauches
- Röntgen-Thorax Aufnahme und ein Orthopantomogramm des Ober- und Unterkiefers

### 3.2 Datenerhebung

Anhand der Patientenakten der Abteilung für Mund- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf konnten die einzuschließenden Patienten identifiziert und der Behandlungsverlauf nachvollzogen werden.

Zur Bearbeitung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurden folgende Daten erhoben:

- Geschlecht
- Alter bei Erstdiagnose
- Tumorlokalisierung
- mittels Sonographie ermittelter cN-Status (klinischer Lymphknotenstatus nach TNM Klassifikation 2011), Anzahl und auf die Halslevel nach Robbins bezogene Lokalisation der Metastasen, so wie Durchmesser der größten sonographisch suspekten Lymphknoten
- mittels Computertomographie ermittelter cN-Status, Anzahl und auf die Halslevel nach Robbins bezogene Lokalisation der Metastasen, sowie Durchmesser der größten radiologisch suspekten Metastase
- mittels Histologie ermittelter pN-Status (pathologischer Lymphknotenstatus nach TNM Klassifikation 2011), Anzahl und auf die Halslevel nach Robbins bezogene Lokalisation, so wie Durchmesser der größten histologisch suspekten Lymphknoten
- Follow-up Daten

Die Daten der Patienten, die vor 2008 erstmalig vorstellig wurden, konnten aus den Patientenakten des Archivs der Abteilung entnommen werden. Das von der Düsseldorfer Uniklinik seit 2008 verwendete Datenbanksystem „medico“ wird zur Dokumentation institutübergreifender Untersuchungsberichte verwendet und eignete sich so zur Erfassung der Patientendaten ab 2008. Während den Berichten der Histologie exakt die festgelegten Parameter zu entnehmen waren, so waren 25% der computertomographisch ermittelten TNM-Stadien nicht eindeutig festgelegt, auch die levelbezogene Zuordnung war nicht gegeben. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Uniklinikums Düsseldorf wurden die fehlenden Einteilungen von PD Dr. med. P. Kröpil und Dr. med. J. Aissa ergänzt. Gegenüber den Ergebnissen der sonographischen und histologischen Befundung

wurden sie verblindet, um eine Beeinflussung auszuschließen. Die sonographischen Befunde des Lymphknotenstagings, werden in der Abteilung für Mund- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf in speziellen Befundbögen notiert, diese wurden bis 2010 in Papierform archiviert, ab 2011 wurden diese digitalisiert und auf dem Server des Instituts hinterlegt.

### **3.3 Methodik**

#### **3.3.1 Sonographie**

Die in die Studie eingeflossene präoperative Ultraschalluntersuchung wurde in der Abteilung für Mund- Kiefer- und plastischen Gesichtschirurgie des Uniklinikums Düsseldorf durchgeführt. Initial unterzog sich jeder Patient einer umfassenden Ultraschalluntersuchung, durchgeführt von einem Behandler mit 10-Jähriger Erfahrung im Bereich der Ultraschalluntersuchung und Diagnostik des Kopfes und Halses. Die B-Mode, Farb- und Power- Dopplersonographie, wurden mit einem Linearschallkopf mit 5-13 MHz (Siemens Acuson Antares Premium Edition; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) durchgeführt. Die Ergebnisse der präoperativen Ultraschalluntersuchung werden in einem speziellen Befundblatt eingetragen. (Abb.2) Vermerkt werden die Anzahl der untersuchten Lymphknoten, deren Abmessung und Zuordnung zu einem Halslevel nach Robbins, sowie eine eindeutige Einschätzung der Lymphknoten bezüglich eines metastatischen Befalls, eingeordnet in die TMN Klassifikation des UICC von 2011. Dieselben Befundbögen wurden später zur Erfassung der histologischen Untersuchungsergebnisse verwendet. (Abb.1b) Zur Identifikation metastasensusppekter Lymphknoten wird der L/T Index gebildet, der größte Längsdurchmesser wird durch den größten Querdurchmesser, welcher rechtwinklig zum Längsdurchmesser liegt, geteilt. Metastatisch befallene Lymphknoten verändern ihre Form von oval nach rund, sodass ein L/T Index oberhalb von 2 als benigne, ein Ergebnis unterhalb von 2 als maligne eingeschätzt wird. (Steinkamp *et al.*, 1995) Weitere Malignitätskriterien stellen die fehlende Detektierbarkeit des Hilus und eine zentrale Nekrose dar (Rubaltelli *et al.*, 1990; Ahuja and Ying, 2005). Mit Hilfe der Darstellung der Gefäßzeichnung kann zwischen einem entzündlich vergrößerte Lymphknoten und einem metastatisch befallenen unterschieden werden, eine

extrakapsuläre Gefäßversorgung gilt als maligne, eine über den Hilus hinausgehende als benigne (Stoeckelhuber *et al.*, 2006).

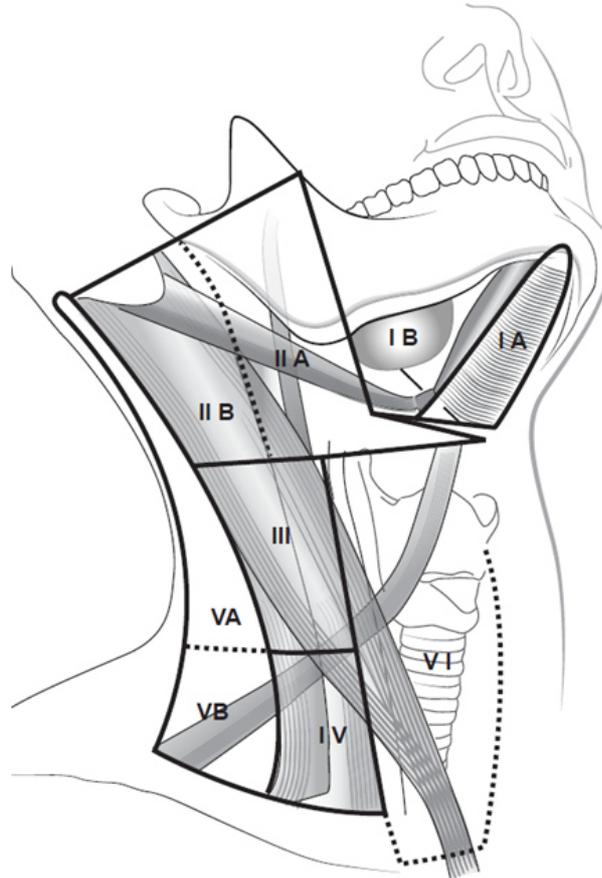


Abb.1 b: Die 6 Level des Halses nach Robbins *et al.*, 2002 des Befundbogens zur Dokumentation der Ultraschalluntersuchung/ Histologie

### 3.3.2 Computertomographie

Die präoperative Bildgebung mittels Computertomographie (CT) erfolgte im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Uniklinikums Düsseldorf. Im Rahmen einer routinemäßigen präoperativen computertomographischen Untersuchung wurde der Kopf und Hals- Bereich mittels 6 Zeilen CT (Somatom Emotion 6, Siemens, Herzogenaurach, Deutschland) radiologisch erfasst. Der Scan erfolgte in kranio-kaudaler Richtung bei 120kV, mit einer Schichtdicke von 3mm. Da die ursprünglichen archivierten Ergebnisse der CT Analyse, auf Grund einer fehlenden exakten Festlegung auf einen N-Status überwiegend nicht verwertbar waren, wurde dies im Rahmen dieser

Studie nachgeholt. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, wurden die CT Aufnahmen von zwei Radiologen erneut eingeschätzt. Um eine Beeinflussung auszuschließen, wurden die Radiologen gegenüber den sonographischen und pathologischen Befunden verblindet. Ziel war es, sowohl einen exakten N-Status, als auch eine Zuordnung zu einem Halslevel zu dokumentieren. Auch bei der Analyse der CT Bilder lässt ein kleiner L/T Index auf eine Malignität des Lymphknotens schließen, ein Quotient unterhalb von 1,5 stellt hier den Grenzwert dar (Uematsu *et al.*, 2001). Ab einem Durchmesser von insgesamt 10 mm gilt ein Lymphknoten ebenfalls als suspekt (Furukawa *et al.*, 2013). Außerdem sprechen eine zentrale Nekrose oder ein unregelmäßig exzentrisch verdickter Kortex für einen metastatischen Befall des Lymphknotens (Uematsu *et al.*, 2001).

### 3.3.3 Chirurgie

Die Behandlung der Patienten richtet sich nach den Empfehlungen des interdisziplinären „Kopf-Hals-Tumorboards“ der Uniklinik Düsseldorf, welche auf anerkannten Leitlinien zur Behandlung von Kopf-Hals Tumoren in Deutschland basieren (Wolff *et al.*, 2012; Pfister *et al.*, 2015). Die kurative Behandlung eines Patienten umfasst die Exzision des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von 1,5 cm in nicht betroffenem Gewebe (1), eine modifizierte radikale Neck Dissection der ipsilateralen Halsseite bei klinischem Verdacht auf metastatischen Lymphknotenbefall (2), eine intraoperative Rekonstruktion der entstandenen Knochen- und Weichteildefekte (3), so wie ggf. eine selektive Neck Dissection der kontralateralen Halsseite. Die Einbeziehung der kontralateralen Halsseite in Form einer selektiven Neck Dissection erfolgt bei Primärtumoren in folgenden Bereichen: des Mundbodens, der Zunge oder der Lippe, des Alveolarkammes und des Gaumens, welche bis zu 9mm um die Mittellinie der jeweiligen Struktur ausgedehnt sind. Über eine eventuelle postoperative adjuvante Therapie wird erst nach Auswertung der Histopathologie wiederum im Tumorboard entschieden.

### 3.3.4 Histologie

Die intraoperativ entnommenen Proben wurden schon im Operationssaal der Abteilung sortiert, so dass alle mittels Ultraschall detektierten Lymphknoten gesondert eingesandt, fixiert, untersucht und im histologischen Befundbogen vermerkt werden konnten. Alle

weiteren entnommenen Lymphknoten werden den Halsleveln entsprechen sortiert und in 4% igem, gepuffertem Formalin aufbewahrt, sodass die Lymphknoten vollends bedeckt sind und fixiert werden. Die histologische Auswertung wird von Mitarbeitern des Institutes für Pathologie durchgeführt. Entsprechend der routinemäßigen Diagnostik in der Abteilung werden die Lymphknoten zunächst präpariert, ihre Oberflächenbeschaffenheit notiert, halbiert und in einer Kunststoffkapsel deponiert. Über Nacht werden die Proben mittels aufsteigender Alkoholreihe, einer standardisierten Abfolge von Alkohol verschiedener Art und Konzentration, entwässert. Nach erfolgter Entwässerung werden die Kapseln mit flüssigem auf 62 Grad Celsius erhitztem Paraffin gefüllt. Weiterhin erwärmt, werden die paraffinierten Proben in einen weiteren Paraffinblock gebettet. Nachdem dieser auf 4 Grad Celsius hinunter gekühlt wurde, werden mittels Mikrotom 4 Mikrometer dicke Schnitte angefertigt. Die Schnitte werden auf einem Objektträger platziert und mittels absteigender Alkoholreihe entparaffiniert und gewässert, sodass sie mittels Hämalaun & Eosin (H&E) gefärbt werden können. Nach erneuter Entwässerung werden die Schnitte mit einem Deckglas auf dem Objektträger fixiert. Nach Entscheidung über die Diginität wird der TNM-Status, die Anzahl der untersuchten und der befallen Lymphknoten entsprechend der verschiedenen Halslevel im Befundbogen notiert und als histopathologischer Bericht zur Verfügung gestellt.

### **3.4 Auswertung der Daten**

Alle eingeschlossenen Patienten wurden vor der weiteren Verwendung ihrer Daten anonymisiert. Die erhobenen Daten wurden mittels Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond Washington, USA) in einer eigens erstellten Tabelle gesammelt und verwaltet. Auf Grund der Fallzahl war auch die statistische Auswertung mittels Excel möglich. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde die bereits für die sonographische und histologische Befundung verwendete Grafik verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Gruppierung des Patientenkollektives

Es wurden insgesamt 151 Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom in die Studie eingeschlossen und deren Daten erfasst. Es handelt sich um ein Kollektiv aus 59 Frauen und 92 Männern welche zwischen 32 und 90 Jahren und im Durchschnitt 65,5 Jahre alt waren.

Zur Beantwortung aller relevanten Fragestellungen wurde das Gesamtkollektiv in drei Gruppen unterteilt:

- Gruppe CT N1 alle Patienten mit einer präoperativen mittels Computertomographie gesicherten ipsilateralen solitären Lymphknotenmetastase (cN1)
- Gruppe Sono N1 alle Patienten mit einer präoperativen sonographisch ermittelten ipsilateralen solitären Lymphknotenmetastase (cN1)
- Gruppe Kombi alle Patienten, die klinisch mindestens bei der Sonographie oder der Computertomographie als N1 eingestuft wurden und der N-Status des jeweils anderen präoperative Verfahrens nicht höher war

Durch die Gruppen CT N1, sowie die Gruppe Sono N1 sollen die Sonographie und die Computertomographie als präoperatives Stagingverfahren im speziellen Fall einer solitären ipsilateralen Lymphknotenmetastase evaluiert werden. Des Weiteren wird eine Korrelation zwischen der Lage des Primärtumors und dem klinischen Über- oder Unterschätzen des Lymphknotenstatus untersucht. Der Gruppe CT N1 wird im weiteren Verlauf die Farbe Blau zugeteilt, der Gruppe Sono N1 die Farbe Grün. Die Gruppe Kombi dient dem Vergleich der Lokalisation der histopathologisch gefundenen Lymphknotenmetastasen und der klinisch detektierten Lymphknotenmetastasen und ist in der Farbe Gelb dargestellt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen besonders im klinischen Alltag konkret anwendbar sein. Anhand der Lokalisation der präoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen soll eine Eingrenzung des zu operierenden Halsbereiches möglich sein. Um den höchstmöglichen Grad an Sicherheit zu

gewährleisten, werden beide präoperativen Stagingverfahren zur Einteilung herangezogen. Durch die Berücksichtigung des jeweils höheren klinisch ermittelten N-Status, wird einem Unterschätzen des Lymphknotenstatus und der Auswahl einer zu wenig radikalen Therapie vorgebeugt.

#### 4.1.1 Gruppe CT N1

Mit einer Fallzahl von 27, stellt die Gruppe CT N1 die größte dar. (Abb.2) Die Gruppe besteht zu 66,7% (18 Patienten) aus Männern und zu 33,3% (9 Patientinnen) aus Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation beträgt 64 (44-86) Jahre.

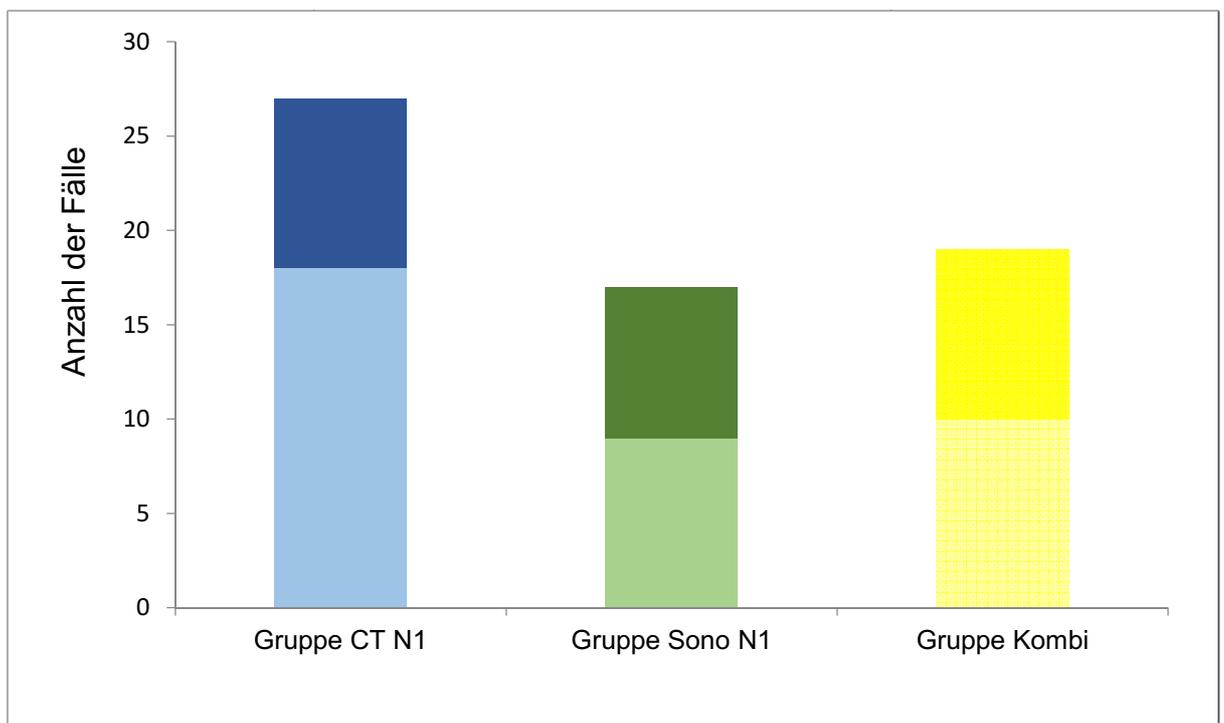


Abb. 2: Vergleich der Gruppengrößen und des Verhältnisses von weiblichen und männlichen Patienten

Dargestellt ist Anzahl der als N1 vorausgesagten Fälle mit dem CT (Computertomographie) (Gruppe CT N1), mittels Sonographie (Gruppe Sono N1) und die Anzahl der Fälle, die klinisch mindestens bei der Sonographie oder der Computertomographie als N1 gestaged wurden und der N-Status des jeweils andere präoperative Verfahren nicht höher ausfiel (Gruppe Kombi), so wie das Verhältnis von weiblichen(dunkel) zu männlichen(hell) Patienten der jeweiligen Gruppen

Die Lokalisation des Primärtumors verteilt sich wie folgt: 7 x Mundboden, 5 x Alveolarfortsatz, 5 x Mundboden und Zunge, 4 x Oberkiefer, 3 x Zunge, 1 x Oberkiefer und weicher Gaumen, 1 x weicher Gaumen und 1 x Lippe (Abb.3). Mittels CT wurde die detektierte Metastase jeweils 4 x in Level Ia, 10 x in Level Ib, 12 x in Level IIa und 1 x in Level IIb lokalisiert.

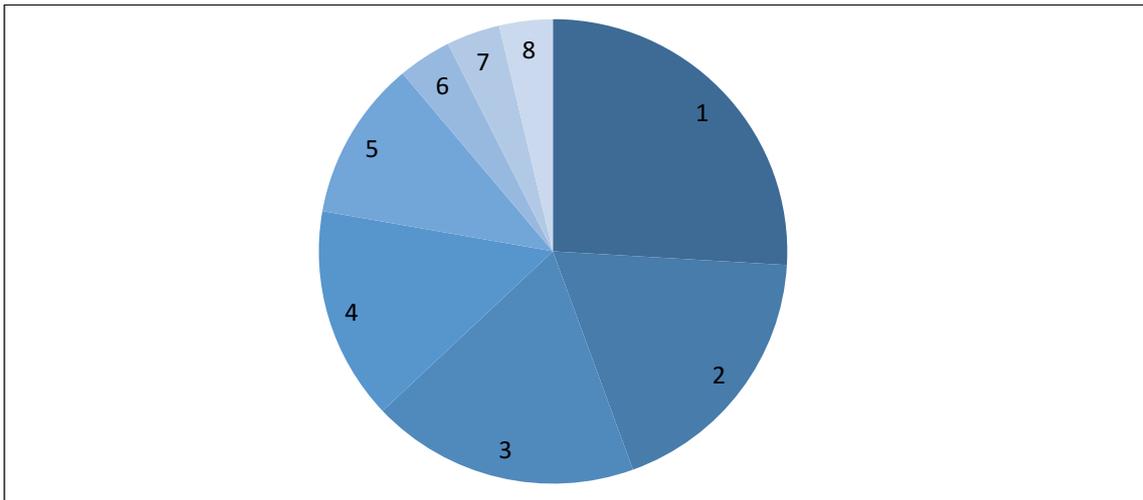


Abb. 3 : Lokalisation des Primärtumors in der Gruppe CT N1

Vorkommen der verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors, bei mittels CT ermitteltem N1 Status. 1 = Mundboden, 2 = Mundboden + Zunge, 3 = Alveolarfortsatz, 4 = Oberkiefer, 5 = Zunge, 6 = weicher Gaumen, 7 = Lippe, 8 = weicher Gaumen + Oberkiefer

#### 4.1.2 Gruppe Sono N1

Die Gruppe Sono N1 stellt mit 17 Patienten die kleinste Gruppe. Mit 52,9% (9 Patienten) überwiegt der Anteil der männlichen Patienten, gegenüber dem der weiblichen mit 47,1% (8 Patientinnen) (Abb.2). Zum Zeitpunkt der Operation betrug das Durchschnittsalter der Patienten knapp 63 Jahre (zwischen 50 und 85 Jahren). Der Primärtumor befand sich in folgenden Bereichen: 7 x Mundboden, 3 x Zunge, 2 x Lippe, 2 x Alveolarfortsatz, 1 x weicher Gaumen, 1 x Mundboden + Zunge, 1 x Alveolarfortsatz + Wange (Abb. 4). Die mittels Sonographie ermittelte Metastase befand sich 8 x in Level Ia und 9 x in Level IIa.

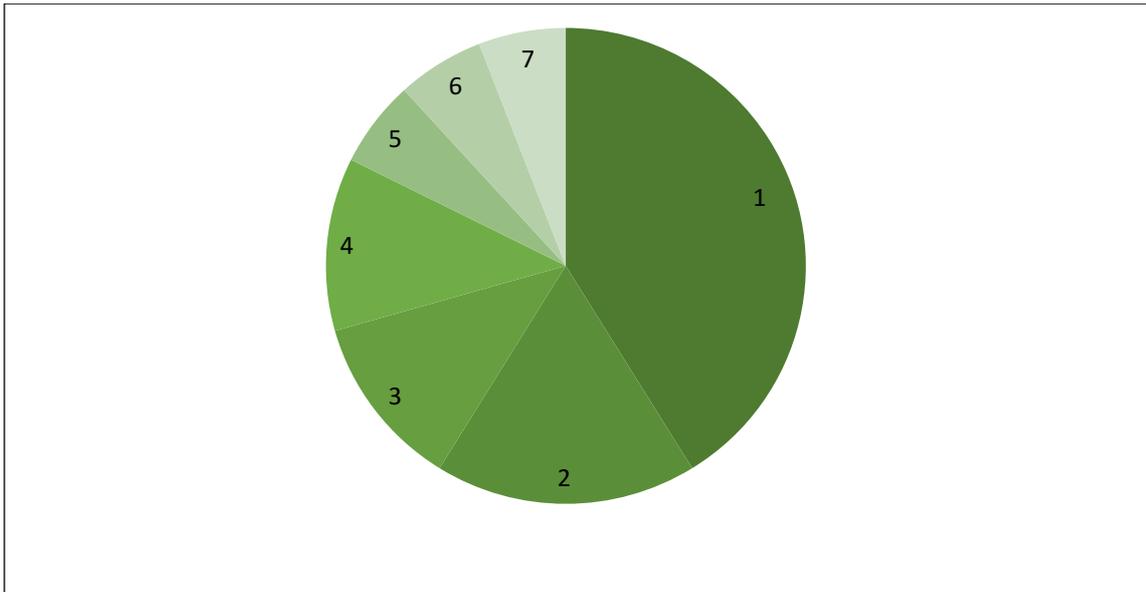


Abb. 4: Lokalisation des Primärtumors in der Gruppe Sono N1

Vorkommen der verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors, bei mittels Sonographie ermitteltem N1 Status. 1 = Mundboden, 2 = Zunge, 3 = Lippe, 4 = Alveolarfortsatz, 5 = weicher Gaumen, 6=Mundboden und Zunge, 7 = Alveolarfortsatz und Wange

#### 4.1.3 Gruppe Kombi

Die Gruppe Kombi schließt 19 Fälle ein, davon 47,4% Frauen (9 Patientinnen) und 52,6% Männer (10 Patienten) (Abb. 2). Das Alter zum Zeitpunkt der Operation reicht von 43 Jahren bis 85 Jahren und beträgt im Durchschnitt 64 Jahre. Die Lokalisation des Primärtumors ist wie folgt verteilt: 5 x Mundboden, 4 x Mundboden und Zunge, 3 x Oberkiefer, 2 x Alveolarfortsatz, 2 x Lippe, 1 x Zunge, 1 x weicher Gaumen, 1 x Oberkiefer und weicher Gaumen (Abb.5). Mittels CT wurde 18 x eine Metastase und 1 x keine Metastase gefunden, die Metastase war 3 x in Level Ia, 8 x in Level Ib, 6 x in Level IIa und 1 x in Level IIb lokalisiert. Mittels Sonographie wurde 7 x eine Metastase und 12 x keine Metastase gefunden, die Metastase war 3 x in Level Ib, 4 x in Level IIa lokalisiert.

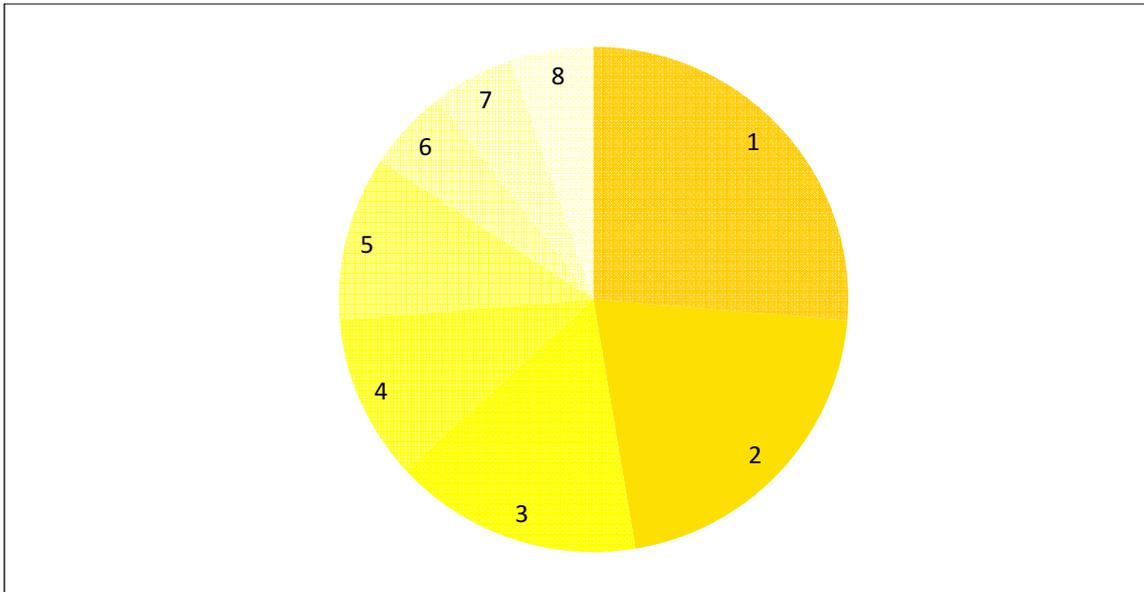


Abb. 5: Lokalisation des Primärtumors in der Gruppe Kombi

Vorkommen der verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors, wenn klinisch bei der Sonographie oder der Computertomographie mindestens N1 ermittelt wurde und das jeweils andere präoperative Verfahren nicht höher ausfiel. 1 = Mundboden, 2 = Mundboden und Zunge, 3= Oberkiefer, 4 = Alveolarfortsatz, 5 = Lippe, 6 = Zunge, 7 = weicher Gaumen, 8 = Oberkiefer und weicher Gaumen

#### 4.1.4 pathologische Auswertung

Zur Auswertung des postoperativen Stagings wurde das gesamte Patientenkollektiv, mit einer Anzahl von 151 Patienten betrachtet. Das Kollektiv besteht aus 92 Männern und 59 Frauen. Zum Zeitpunkt der Operation waren die Patienten zwischen 32 und 90 Jahren alt. Im Durchschnitt betrug das Alter 65,5 Jahre. Pathologisch wurden zwischen 126 und einem Lymphknoten pro Patient untersucht, im Durchschnitt waren dies 28 Lymphknoten pro Patient. Metastasen konnten in bis zu 27 Lymphknoten pro Patient gefunden werden. Pathologisch konnten die Fälle wie folgt eingeteilt werden: 89 x N0-Status, 17 x N1-Status und 45 x N2-Status oder höher (Tabelle 3) (Abb.6).

n=151	Pathologie	Sonographie	Computer- tomographie
N0-Satus	89	102	70
N1-Satus	17	17	27
N2-Status	42	31	54
N3-Satus	3	1	0

Tabelle 3: Vergleich der Anzahl der präoperativ mittels CT oder Sono und postoperativ mittels Pathologie ermittelten N-Stadien

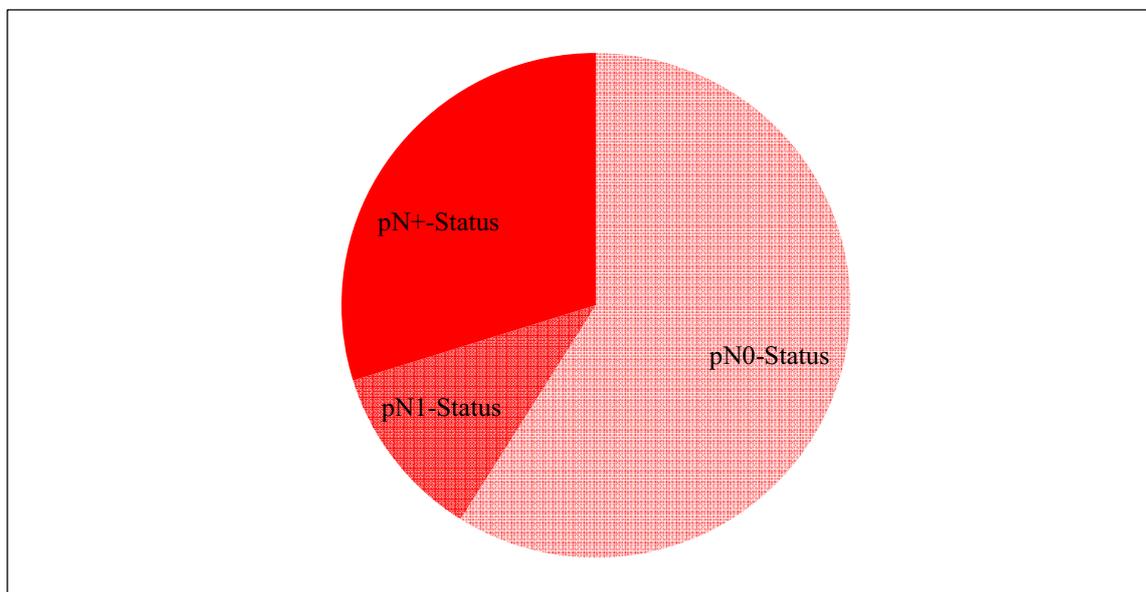


Abb. 6: Verteilung der ermittelten N-Stadien mittels Pathologie

Anteil des jeweiligen N-Status, aufgeteilt in pN0 (pathologisch kein Anhalt für Metastasen), pN1 (pathologischer Fund von einer solitären ipsilateralen Metastase) und pN+ (pathologischer Fund von mehreren oder kontralateralen Metastasen) am Gesamtkollektiv

## 4.2 Treffsicherheit von CT und Sono

Sowohl bei den Patienten der Gruppe CT N1, als auch bei den Patienten der Gruppe Sono N1, wurde mit dem jeweiligen diagnostischen Verfahren eine ipsilaterale solitäre Lymphknotenmetastase detektiert, pathologisch konnte dies nicht in allen Fällen bestätigt werden. Der durch ein CT ermittelte N1-Status konnte in 3 von 27 Fällen, also in 11% der Fälle pathologisch bestätigt werden. Der mittels Sono vorausgesagte N1-Status

konnte in 7 von 17 Fällen, also in 41% der Fälle pathologisch bestätigt werden. Des Weiteren wurde bei richtig vorhergesagtem N1-Status die Treffsicherheit bezüglich der Vorhersage des richtigen Halslevels überprüft. In allen 3 Fällen (100% Prozent) konnte das betroffene Halslevel in der Gruppe CT N1 richtig vorhergesagt werden. In der Gruppe Sono N1 konnte in 6 von 7 Fällen (86% Prozent) das vorhergesagte Level bestätigt werden. (Abb. 7) In Tabelle 4 sind die 3 Fälle dargestellt, welche mittels CT korrekt dem N1 Stadium zugeordnet wurden. In 2 Fällen konnte das radiologisch bestimmte Level Ila bestätigt werden, 1 Mal das Level Ib.

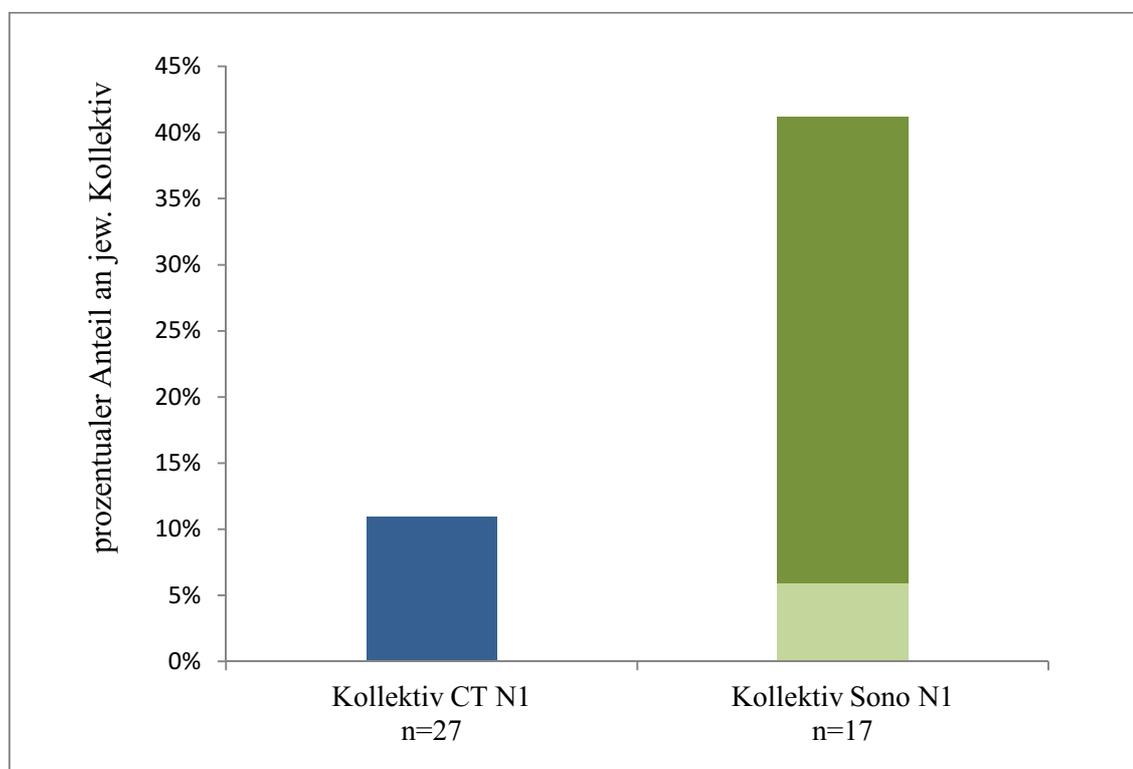


Abb. 7: Vergleich der Treffsicherheit von CT und Sono

prozentualer Anteil der Patienten mit klinisch korrekt vorausgesagtem N-Status am jeweiligen Gesamtkollektiv, aufgeteilt in korrekt vorausgesagtem Level (dunkel) und abweichend betroffenem Level (hell)

Fall Nr.	klin. Level	path. Level
1	II a	II a
2	II a	II a
3	I b	I b

Tabelle 4: Darstellung der präoperativ korrekt vorhergesagten Fälle der Gruppe CT N1

In Tabelle 5 sind die 7 Fälle dargestellt, welche mittels Sonographie korrekt dem N1 Stadium zugeordnet wurden. In 5 Fällen konnte das sonographisch ermittelte Level Ib bestätigt werden, in zwei Fällen das Level Iia. Das klinisch fehleingeschätzte Level Ib konnte pathologisch dem direkt benachbarten Level Ia zugeordnet werden.

Fall Nr.	klin. Level	path. Level
1	II a	II a
2	II a	II a
3	I b	I b
4	I b	I b
5	I b	I b
6	I b	I b
7	I b	I a

Tabelle 5: Darstellung der präoperativ korrekt vorhergesagten Fälle der Gruppe Sono N1

### 4.3 Fehleinschätzungen

Die falsch eingeschätzten Fälle, in welchen der präoperativ diagnostizierte N1-Status pathologisch nicht bestätigt wurde, können anhand ihrer absoluten Größe und anhand der Art der Fehleinschätzung verglichen werden. Der mittels CT ermittelte N1-Status wurde in 24 von 27 Fällen pathologisch widerlegt. In 12 (44,5%) Fällen wurde pathologisch ein N0-Status ermittelt, radiologisch wurde der N-Status folglich überschätzt. In 12 (44,5%) Fällen wurde der N-Status radiologisch unterschätzt, pathologisch wurde ein N-Status ermittelt, welcher größer als eins war. 9 Mal wurde pathologisch ein N2b Status ermittelt, 2 Mal N2c und ein Mal N3 (Tabelle 6).

**Lage der präoperativ detektierten Metastase**

	n = 27	IA	IB	IIA	IIB
Pathologisch ermittelter N-Status	pN0	4	5	2	1
	pN1		1	2	
	pN2b	1	3	5	
	pN2c			2	
	pN3			1	

Tabelle 6: Darstellung der präoperativ im CT detektierten Metastase, sowie deren Lage (Level nach Robbins) gegen den pathologisch ermittelten N-Stadien der Gruppe CT N1

Der mittels Sonographie ermittelte N1-Status wurde in 10 von 17 Fällen pathologisch nicht bestätigt. In 2 (11,8%) Fällen wurde overstaged, pathologisch wurde ein N0-Status ermittelt. In 8 von 17 (47,1%) Fällen wurde der N-Status unterschätzt, die Anzahl der pathologisch ermittelten Metastasen war größer als eins. In allen 8 Fällen wurde pathologisch ein N2b Status ermittelt. (Tabelle 7). Während der Lymphknotenstatus mittels CT gleich häufig über- und unterschätzt wurde (in Tabelle 6 rot und gelb dargestellt), wurde der N-Status mittels Sonographie häufiger unterschätzt (in Tabelle 7 rot dargestellt) als überschätzt (in Tabelle 7 gelb dargestellt). Es blieb also häufiger

das Vorhandensein mehrerer Metastasen unentdeckt, als dass ein metastatisch nicht befallener Patient „übertherapiert“ wurde. Es handelte sich am Häufigsten um einen unentdeckten N2b Status, also mehrere ipsilaterale Metastasen.

**Lage der präoperativ detektierten Metastase**

Pathologisch ermittelter N-Status	Lage der präoperativ detektierten Metastase	
	n = 17	IB
pN0	2	
pN1	5	2
pN2b	1	7

Tabelle 7: Darstellung der präoperativ im Ultraschall detektierten Metastase, sowie deren Lage (Level nach Robbins) gegen den pathologisch ermittelten N-Stadien der Gruppe Sono N1

#### 4.4 Metastasierung in Gruppe Kombi

Der Gruppe Kombi konnten 19 Patienten zugeordnet werden, präoperativ wurde entweder sonographisch oder radiologisch ein N1-Status erhoben, das jeweils andere Verfahren ergab einen N0-Status, oder ebenfalls einen N1-Status.

In 2 Fällen (10,5%) stimmten sowohl das Ergebnis der Sonographie, als auch das Ergebnis der Computertomographie mit dem pathologischen Ergebnis überein. In 13 Fällen (68,4%) konnte pathologisch keine Metastase gefunden werden, mit jeweils einem präoperativen Stagingverfahren wurde allerdings ein N1-Status erhoben. In 4 Fällen (21,1%) wurde pathologisch ein höherer N-Status ermittelt, als mit beiden präoperativen Verfahren (Tabelle 8).

**Lage der präoperativ detektierten Metastase**

<b>Pathologisch ermittelter N-Status</b>	<b>n = 19</b>	<b>IA</b>	<b>IB</b>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>
	<b>pN0</b>	4	6	2	1
	<b>pN1</b>		1	1	
	<b>pN2b</b>		1	3	

Tabelle 8: Darstellung der präoperativ im Ultraschall detektierten Metastase, sowie deren Lage (Level nach Robbins) gegen den pathologisch ermittelten N-Stadien der Gruppe Kombi

Postoperative Metastasenfreiheit ist das Ziel der Lymphknotenausräumung des Halses und definiert somit den Erfolg der Operation.

Bei 13 von 19 Patienten (68,4%) konnte im Resektionspräparat pathologisch keine Metastase gefunden werden, so dass theoretisch „übertherapiert“ wurde. In 2 Fällen waren N-Status und Halslevel korrekt (Fallnummer 8 und 10). In 4 von 19 Fällen (20%) wurde präoperativ ein zu niedriger N-Status diagnostiziert (Fallnummer 5, 11, 14 und 17), dies hatte allerdings nur in einem Fall (Fallnummer 5) Auswirkungen auf die betroffenen Halslevel. In 3 der 4 Fälle (75%) konnte trotz des Vorkommens multipler Metastasen das betroffene Halslevel korrekt bestimmt werden (Tabelle 9).

<b>Fall Nr.</b>	<b>cN Level CT</b>	<b>cN Level Sono</b>	<b>pN Level</b>
1	II a	0	0
2	I a	0	0
3	I a	0	0
4	I b	0	0
5	II a	II a	I b, II a
6	II a	0	0
7	I a	0	0
8	II a	II a	II a

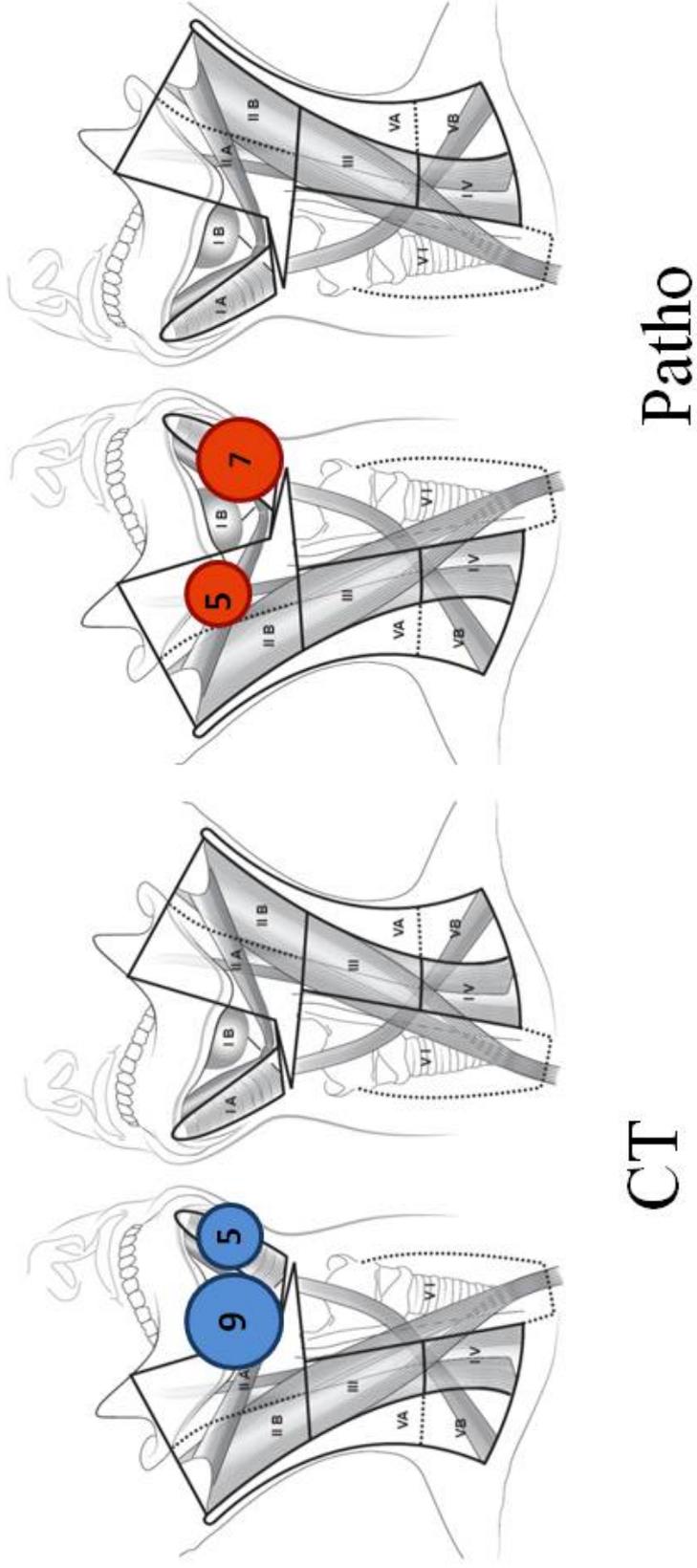
9	I b	0	0
10	I b	I b	I b
11	I b	I b	I b
12	I b	0	0
13	I a	0	0
14	II a	II a	II a
15	I b	0	0
16	II b	0	0
17	II a	II a	II a
18	I b	0	0
19	0	I b	0

Tabelle 9: Darstellung der Metastasenlokalisierung der Gruppe Kombi

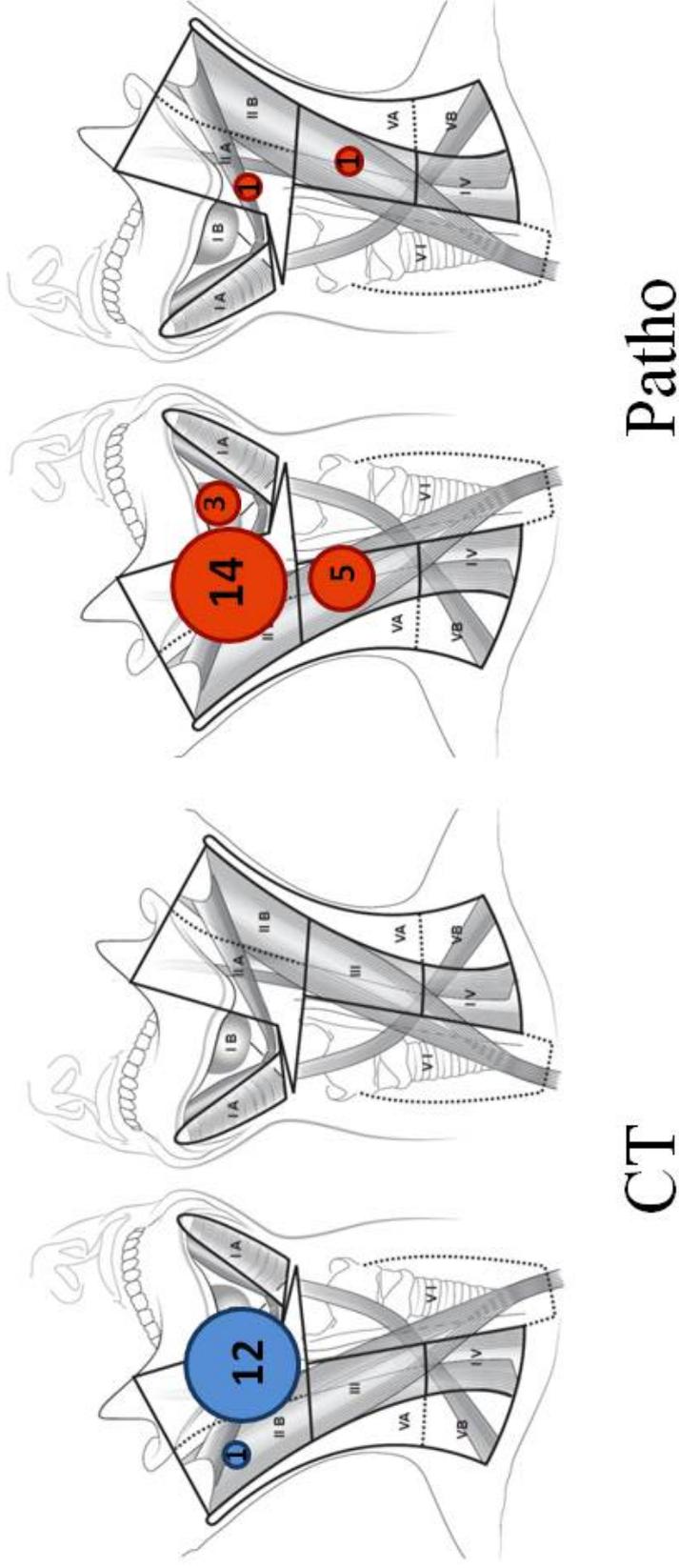
Tabelle 9 zeigt alle 19 Fälle der Gruppe Kombi. Dargestellt sind jeweils die Halslevel mit einem pathologischen Metastasenbefund, sowie das Halslevel, in welchem präoperativ eine Metastase detektiert wurde.

#### 4.5 Lokalisation der Metastasen

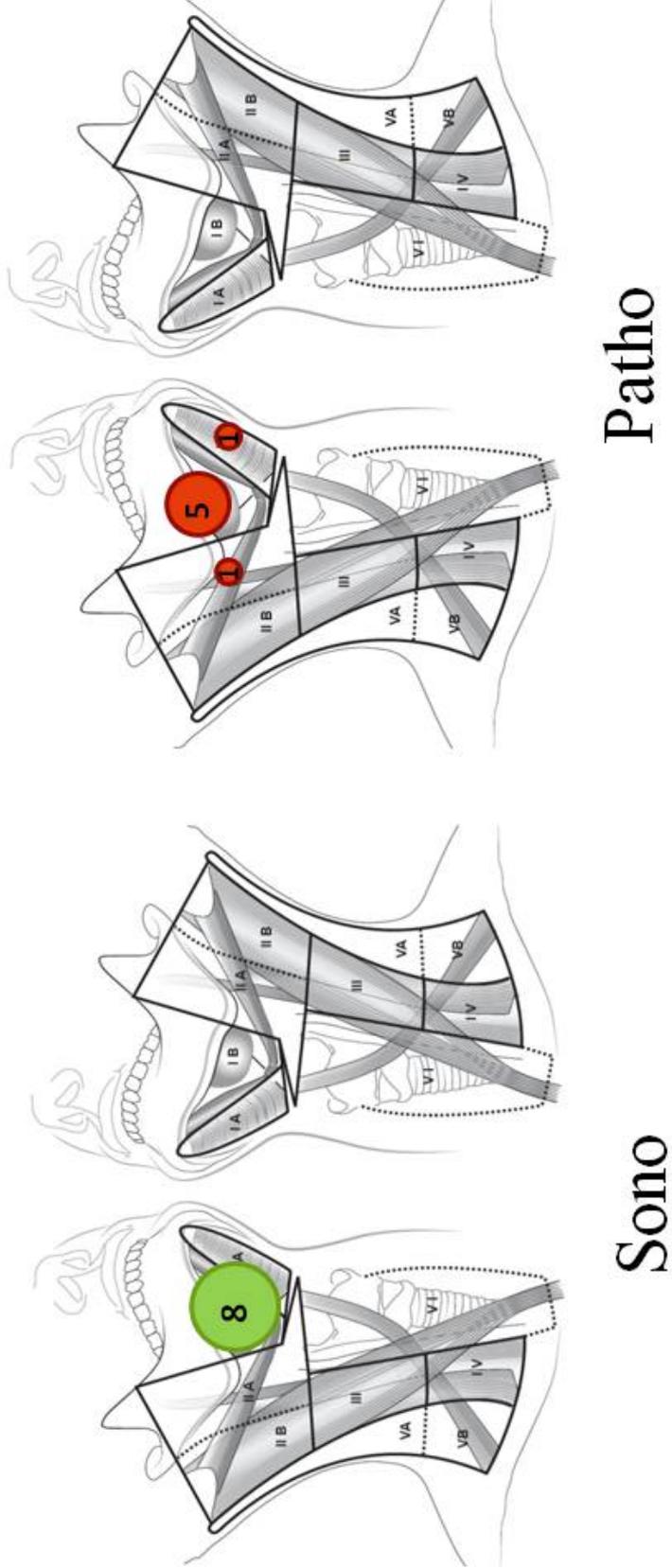
Um das Ausmaß einer möglichen selektiven Neck Dissection zu Visualisieren, sind in den folgenden Abbildung die präoperativ verdächtigten Halslevel gegen das pathologische Ergebnis der einzelnen Gruppen aufgetragen. Den grafischen Darstellungen liegen die bereits oben gezeigten Tabellen 4 bis 9 zu Grunde.



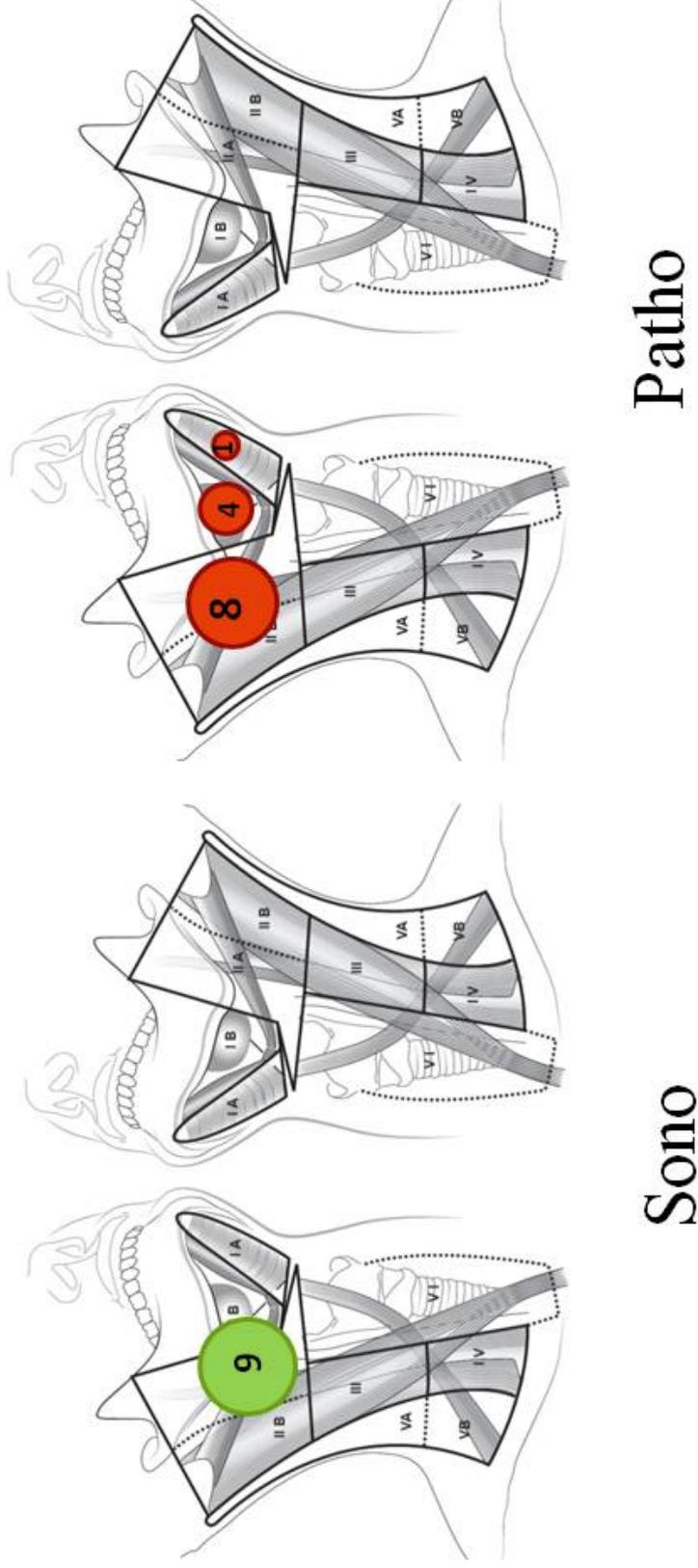
**Abb. 8.1: Grafische Darstellung der Tabelle 4 und 6 Level I**  
 links: Darstellung der klinisch suspekten Metastasen der Gruppe CT N1 in Level I nach Robbins; rechts: Darstellung der pathologisch ermittelten Metastasen der Gruppe CT N1 in Level I nach Robbins



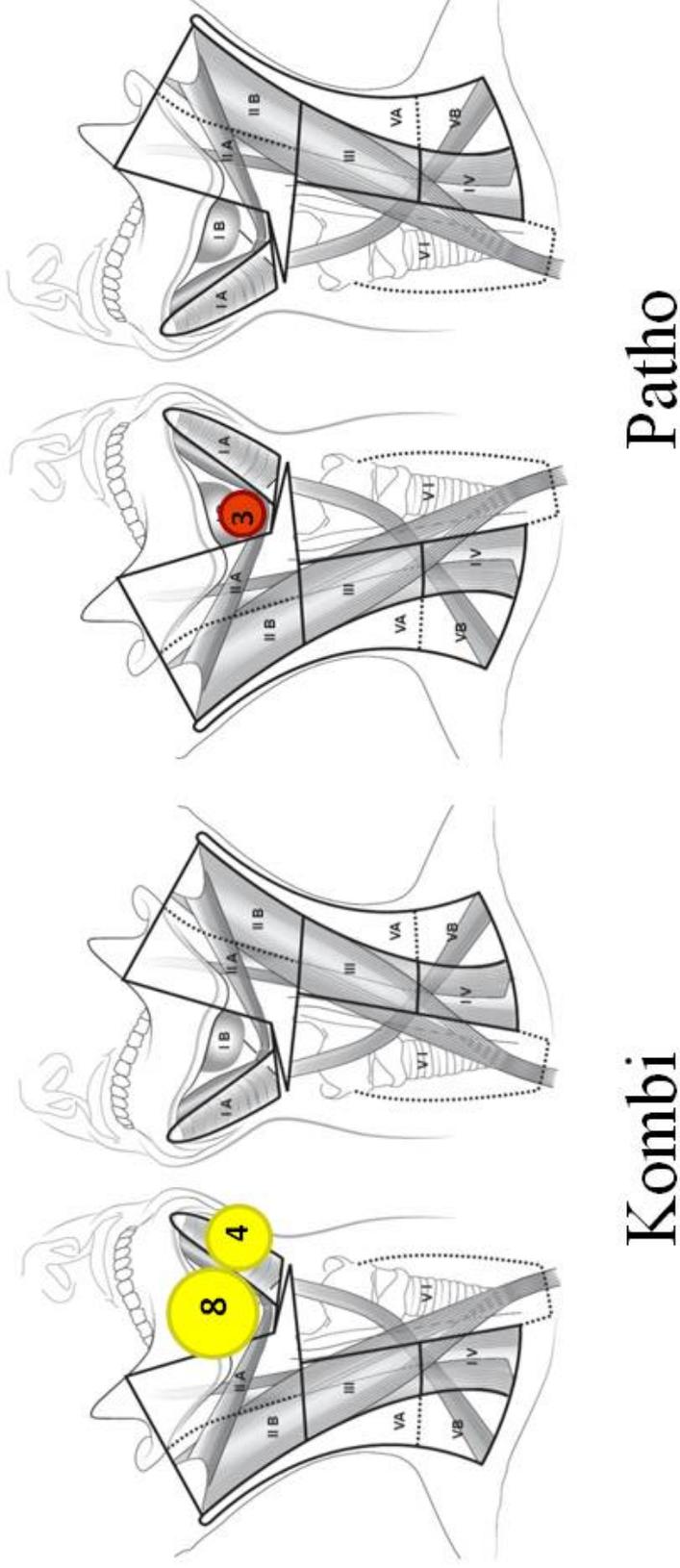
**Abb. 8.2: Grafische Darstellung der Tabelle 4 und 6 Level 2**  
 links: Darstellung der klinisch suspekten Metastasen der Gruppe CT N1 in Level II nach Robbins; rechts: Darstellung der pathologisch ermittelten Metastasen der Gruppe CT N1 in Level II nach Robbins



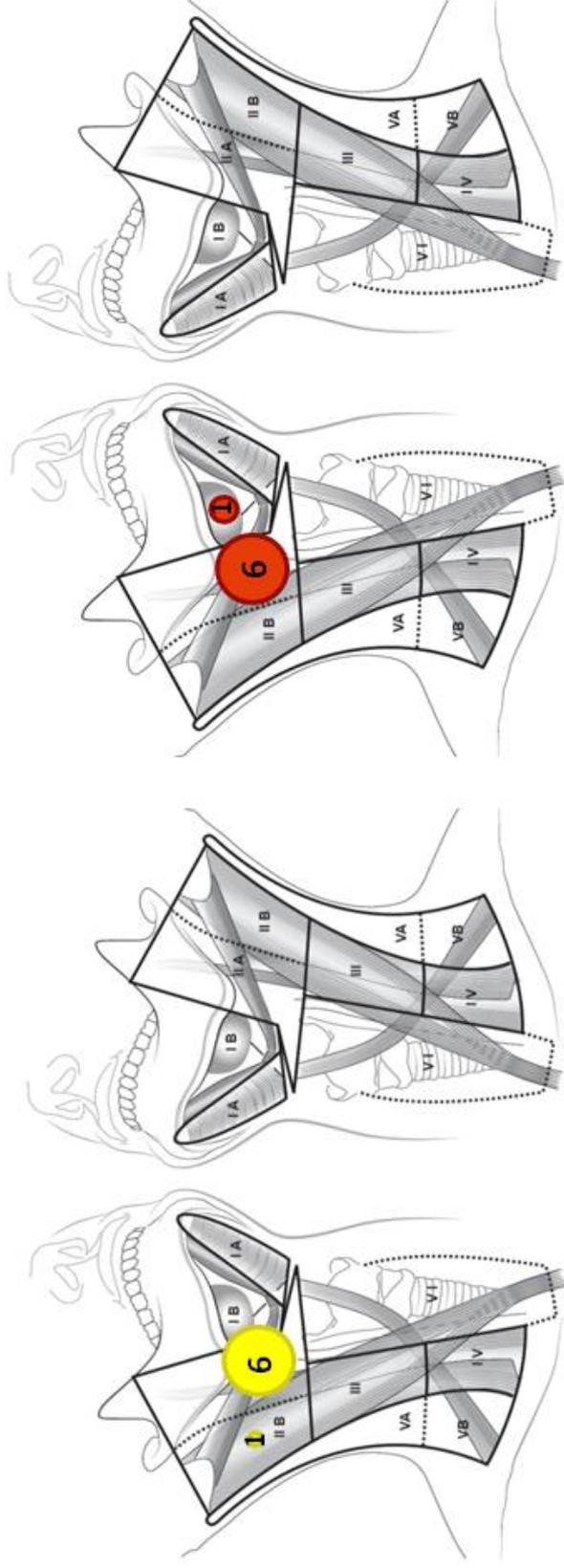
**Abb. 9.1: Grafische Darstellung der Tabelle 5 und 7 Level 1**  
 links: Darstellung der klinisch suspekten Metastasen der Gruppe Sono N1 in Level I nach Robbins; rechts: Darstellung der pathologisch ermittelten Metastasen der Gruppe Sono N1 in Level I nach Robbins



**Abb. 9.2: Grafische Darstellung der Tabelle 5 und 7 Level 2**  
links: Darstellung der klinisch suspekten Metastasen der Gruppe Sono N1 in Level II nach Robbins; rechts: Darstellung der pathologisch ermittelten Metastasen der Gruppe Sono N1 in Level II nach Robbins



**Abb. 10.1: Grafische Darstellung der Tabelle 8 und 9 Level 1**  
 links: Darstellung der klinisch suspekten Metastasen der Gruppe Kombi in Level I nach Robbins; rechts: Darstellung der pathologisch ermittelten Metastasen der Gruppe Kombi in Level I nach Robbins



Kombi

Patho

Abb. 10.2: Grafische Darstellung der Tabelle 8 und 9 Level 2 links: Darstellung der klinisch suspekten Metastasen der Gruppe CT+Sono in Level II nach Robbins; rechts: Darstellung der pathologisch ermittelten Metastasen der Gruppe CT+Sono in Level II nach Robbins

## 5. Diskussion

Der Nachweis von Metastasen in den Halslymphknoten sowie deren Größe und extrakapsuläre Extension, ist der wichtigste prognostische Faktor bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen auf unter 50% (Dias *et al.*, 2006; Shingaki *et al.*, 1999). Eine operative Behandlung des Primärtumors geht mit einer operativen Ausräumung der Lymphknoten, der Neck Dissection einher (Robbins *et al.*, 2002).

### 5.1 Neck Dissection

#### 5.1.1 Geschichte der Neck Dissection

Crile gilt als Erstbeschreiber einer umfassenden systemischen Operation des Halses bei malignen Tumoren im Bereich des Kopfes und Halses. Mit der klassischen, radikalen Neck Dissection schuf er die Basis für die Behandlung von Lymphknotenmetastasen. Das beschriebene Ausmaß der Operation wird bis zur heutigen Zeit angewandt (Crile, 1906). Durch die Etablierung eines neuen Fachbereichs, der Kopf-Hals-Chirurgie wurde die Verbreitung der Neck Dissection von Hayes Martin maßgeblich vorangetrieben (Martin, 1941). Bocca und Suarez bestritten mit Beschreibung der funktionellen Neck Dissection den nächsten Schritt in der Historie der Lymphknotenausräumungen des Halses. Die Ausräumung richtete sich nach der faszialen Kompartimentbildung des Halses und schont selten betroffene Strukturen, wie den M. sternocleidomastoideus, den N. accessorius oder die V. jugularis. Während Gegner der funktionellen Neck Dissection eine mangelnde Radikalität im Bezug auf die Ausräumung der Metastasen unterstellen, betonen die Beschreiber maximalen Erhalt der Funktionalität bei adäquater Radikalität gegen das Karzinom. (Bocca and Pignataro, 1967; Bocca *et al.*, 1984; Suarez, 1963) Lindberg beschrieb 1972 die Metastasierung in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors. Die Einteilung anhand dieses pathophysiologischen Ablaufs löste die rein anatomische Einteilung nach faszialen Kompartimenten ab und legte den Grundstein für die selektive Neck Dissection. Durch die Untersuchungen wurde die Möglichkeit einer gewissen Vorhersagbarkeit der Metastasierungsrichtung geschaffen, wodurch anhand der Lage des Primärtumors auf mögliche Metastasen

geschlossen werden kann.(Lindberg, 1972) Beruhend auf den Untersuchungen von Lindberg veröffentlichte Shah im Jahr 1990 seine Ergebnisse, welche die Einteilung des Halses weiter eingrenzten. Diese Vereinfachung teilt verschiedene Lymphknotengruppierungen in die Level I-V ein, welche je nach Lage des Primärtumors bevorzugt betroffen sind. Das höchste Risiko für eine Metastasierung in die Level I, II und III geht von einem Karzinom der Mundhöhle aus, die Level II, III und IV sind vorwiegend bei Larynx-, Hypopharynx- und Oropharynxkarzinomen betroffen. Die sich daraus ergebenden Therapieempfehlungen sind eine supraomohyoidale Neck Dissection der Level I-III bei Karzinomen der Mundhöhle und eine anterolaterale Neck Dissection der Level II- IV bei Larynx, Hypopharynx- und Oropharynxkarziomen, bei klinischem N0-Stadium. (Shah, 1990) Nach weiteren Modifikationen wurden von Robbins und dem Committee for Neck Dissection Classification, American Head Neck Society in bisher drei Auflagen aktuelle Klassifikationen der Neck Dissection veröffentlicht. Vor allem eine erleichterte Zuordnung der Level mittels bildgebender Diagnostik und eine schlüssige Nomenklatur der verschiedenen Formen der selektiven Neck Dissection, zählen zu den jüngsten Verbesserungen. (Deschler *et al.*, 2008)

### **5.1.2 Lebensqualität**

Die enormen postoperativen Einschränkungen können als wesentlicher Antrieb für die Suche nach weniger radikalen Behandlungsalternativen angesehen werden. Die intraoperative Schädigung des Nervus accessorius und eine Atrophie des Musculus sternocleidomastoideus gehören zu den hauptsächlichen Komplikationen. Zahlreiche Studien belegen eine Abnahme der Morbidität bei Formen der selektiven Neck Dissection. (Sobol *et al.*, 1985; Kuntz and Weymuller, E A Jr, 1999; Ohtawa *et al.*, 1998) Somit lässt sich festhalten, dass das Aussparen nicht betroffener Sublevel unter Schonung der oben genannten Strukturen im Rahmen einer selektiven Neck Dissection unmittelbar mit einer Verbesserung der postoperativen Lebensqualität für den Patienten einhergeht.

## 5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

### 5.2.1 Das Patientenkollektiv

Das Robert Koch Institut gibt für das Jahr 2008 eine Anzahl von 13.010 Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland an. Die Geschlechterverteilung teilt sich in 73% Männer und 27% Frauen auf. In der vorliegenden Arbeit liegt der Anteil der weiblichen Patienten in allen Gruppen höher, in der Gruppe CT N1 mit 33,3% Frauen, in der Gruppe Sono N1 mit 47,1% Frauen und in der Gruppe CT + Sono mit 47,4% Frauen. Das Durchschnittsalter der verschiedenen Gruppen liegt bei 63 bis 64 Jahren und damit im Bereich des mittleren Erkrankungsalters von 61 bis 66 Jahren, wie es im Jahr 2008 vom Robert Koch Institut in Deutschland ermittelt wurde. Chen und Myers untersuchten anhand von 3.308 Patienten die häufigsten Lokalisationen der Primärtumoren der Mundhöhle. Die Zunge und der Mundboden stellen hierbei mit einem Anteil von jeweils einem Drittel die größten Gruppen dar. Der Stellenwert dieser beiden Regionen spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Studie wider, in allen drei Gruppen sind Mundboden und Zunge am häufigsten betroffen. (Chen and Myers, 2000) Die Lippenregion, welche in den Untersuchungen von Chen und Myers nicht mit eingeschlossen wurde, spielt nach Erkenntnissen aus dem DÖSAK Tumorregister mit 8% aller untersuchten Fälle eine untergeordnete Rolle. Das seltene Vorkommen des Primärtumors in der Lippenregion kann durch unsere Untersuchungen nicht bestärkt werden, da diese Region in zwei der drei untersuchten Gruppierungen deutlich häufiger betroffen ist. Sowohl die Altersstruktur, als auch die Geschlechterverteilung und Lokalisation des Primärtumors sind in den unterschiedlichen Gruppierungen dieser Studie nicht deckungsgleich, ein Trend lässt sich allerdings erkennen und mit aktuellen Daten vergleichen. Die betrachteten Gruppierungen in dieser Arbeit wurden anhand eines ermittelten N1-Status mittels präoperativem Staging ausgewählt, wohingegen die vergleichbaren Arbeiten keinerlei Einschränkungen diesbezüglich vornehmen. Neben diesem Aspekt sollte man vor allem die geringe Fallzahl der vorliegenden Arbeit als Grund für diese Variation in Betracht ziehen.

### 5.2.2 pathologische Auswertung

Sowohl mit den präoperativen Stagingmethoden, der Computertomographie und der Sonographie, als auch postoperativ mittels Pathologie wurde in unserer Studie am häufigsten ein N0-Status ermittelt. Ein höherer N+-Status wurde mit allen angewandten Stagingmethoden seltener diagnostiziert als ein N0-Status. Am seltensten wurde ein N1-Status diagnostiziert. In verschiedenen vergleichbaren Studien ist ebenfalls eine stark limitierte Fallanzahl von Patienten mit einem N1-Status zu erkennen. Vor allem der pathologisch ermittelte N1-Status, welcher als Goldstandard des Stagings angesehen wird, erreicht selten einen höheren Anteil als 20 % am Gesamtkollektiv. (Schiff *et al.*, 2005; Lundahl *et al.*, 1998) Mit der folgenden Verteilung: 58,9% N0-Status, 29,8% N+-Status und 11,3% N1-Status sind unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren vergleichbar. Die auffallend niedrige Anzahl an pathologisch belegten N1 Fällen in unserer Studie könnte auf die akribische histologische Untersuchung der Lymphknoten, zumeist als einzelne Probe und nur selten gesammelt als Proben eines Levels, zurückgeführt werden. Ambrosch *et al.* haben folgende Ergebnisse beschrieben: 49,5% N0-Status, 33% N+-Status und 17,5% N1-Status (Ambrosch *et al.*, 2001). Die Auswertung der Pathologie zeigt somit die grundlegende Schwierigkeit der Erforschung der Therapiemöglichkeiten bei „N1-Hälsen“, das seltene Vorkommen eines N1-Status.

### 5.2.3 Die Treffsicherheit und Fehleinschätzungen von CT und Sono

Im speziellen Fall dieser Studie liegt hierbei das besondere Augenmerk auf der Zuverlässigkeit der Identifizierung einer einzelnen ipsilateralen Metastase durch die Sonographie oder Computertomographie. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass die Treffsicherheit bei Vorhersage des exakten Lymphknotenstatus, deutlich unter den Werten liegen, die lediglich das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Lymphknotenmetastasen beurteilen (Hohlweg-Majert *et al.*, 2009). Der sonographisch vorhergesagte N1-Status konnte in 41% der Fälle bestätigt werden. Bei computertomographischem Staging waren die Werte mit einer Treffsicherheit von 11% deutlich schlechter. Die Fehleinschätzungen wurden unterteilt in Overstaging, das klinische Überschätzen eines pathologischen N0-Status und Understaging, dem histologischen Befund von mehr als einer Metastase. Der prozentuale Anteil des

Understagings lag mit 44,5% (CT N1) und 47,1% (Sono N1) in beiden Gruppen ähnlich hoch und über den Angaben anderer Autoren von 24-35% (Schmitz *et al.*, 2009; Stoeckli *et al.*, 2012). In einer weiteren Studie wurde bei präoperativem Staging mittels Palpation ein Understaging von 11,6% ermittelt. Die sehr geringe Anzahl an pathologisch belegten N1 Fällen in unserer Studie könnte das eher häufige Understaging erklären. Es könnte gefolgert werden, dass die akribische Untersuchung der histologischen Proben in unserer Studie, meist als einzelnen Lymphknoten und nur selten als Level zusammengefasst dies begünstigt. In der Gruppe Sono N1 wurde in allen 8 Fällen statt des klinisch diagnostizierten N1-Status, histologisch ein N2b-Status verifiziert, statt einer ipsilateralen Metastase wurden mehrere ipsilaterale Metastasen gefunden. In der Gruppe CTN1 wurde bei 11% der Patienten ein N2c oder sogar N3 Status unterschätzt. Dies zeigt, dass die durch das CT nicht entdeckten Metastasen sehr weit verbreitet liegen, auch die kontralaterale Halsseite ist betroffen. Des Weiteren lässt sich festhalten, dass der Anteil der klinisch überschätzten Fälle in der Gruppe CT N1 mit 44,5%, im Vergleich zum sonographischen Overstaging mit 11,8%, erheblich höher ausfiel. Dies zeigt die hohe Spezifität der Sonographie als präoperative Stagingmethode, eine deutliche Überlegenheit gegenüber der Computertomographie (Hohlweg-Majert *et al.*, 2009; Bree *et al.*, 2015). Mit einem Anteil von 11,8% an Überschätzten Fällen liegt das Overstaging durch den präoperativen Ultraschall noch knapp unter den Werten vergleichbarer Studien mit 13% (Stoeckli *et al.*, 2012). Da die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung stark untersucherabhängig sind, können die Ergebnisse unterschiedlicher Kliniken allerdings nur schwer verglichen werden.

#### **5.2.4 Metastasierung und Lokalisation in der Gruppe Kombi**

Da in der Abteilung für Mund- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf präoperativ routinemäßig eine computertomographische und eine Ultraschalluntersuchung der Halslymphknoten vorgenommen wird, sollten beide Untersuchungsergebnisse bei der Entscheidungsfindung eines „klinischen N1 Halses“ berücksichtigt werden. Um das höchstmögliche Maß an onkologischer Sicherheit zu wahren, wurde bei einer Abweichung der Untersuchungsergebnisse bezüglich des N-Status, immer die höhere Einstufung maßgeblich berücksichtigt. Sobald mittels eines Stagingsverfahrens eine Metastase gefunden wurde und das jeweils andere Verfahren nicht mehrere Metastasen

aufzeigte, lag ein klinischer N1 Hals vor. Die Kombination beider präoperativer Stagingmethoden sollte die Vorteile beider Methoden vereinen. Das klinische Unterschätzen eines Lymphknotenstatus, das Understaging, birgt die Gefahr einer unzureichend radikalen Therapie und muss somit minimiert werden. Lag der Anteil des Understagings bei der Sonographie und der Computertomographie bei etwa 45%, konnte er in der Gruppe Kombi durch die Kombination beider Verfahren auf fast 20% reduziert werden. Durch die exakte levelbezogene Dokumentation der Lymphknotenlokalisierung bei der Bildgebung und der Histologie kann die Verbreitung der übersehenen Lymphknotenmetastasen verglichen werden. Während die pathologisch gesicherten Metastasen in der Gruppe CT N1 weit verbreitet bis hin in die kontralaterale Halsseite reichten hat das Understaging in der Gruppe Kombi in den meisten Fällen keinen Einfluss auf das betroffene Level. Nur in einem der 19 Fälle war neben dem vorhergesagten Level ein zusätzliches Level betroffen, welches unmittelbar angrenzend gelegen ist. In der Gruppe Kombi konnten die pathologisch belegten Metastasen ausschließlich in den Leveln Ib und IIa gefunden werden, in den Leveln IIb, IV und V konnten keine Metastasen gefunden werden. Unsere Untersuchungen zeigen also, dass durch Einführen der Kombi Gruppe eine ipsilaterale selektive Neck Dissection, welche die Ausräumung des Levels mit der präoperativ entdeckten Metastase und das jeweils proximaler und distaler gelegene Level beinhaltet, sinnvoll erscheint. Bei weiteren suspekten Lymphknoten im Rahmen der Bildgebung raten wir von einer Einschränkung des Operationsgebietes strengstens ab. Zu Bedenken ist, dass die stringente Definition des klinischen N1 Halses der Kombi Gruppe einen vergleichsweise hohen Anteil an Overstaging von 68,4% zeigte. Das Overstaging bringt prinzipiell ein „Übertherapieren“ mit sich, welche sich allerdings in unserer Studie nicht im Ausmaß der Operation niedergeschlagen hätte. Auch N0 Hälse werden elektiv operiert, eine selektive Neck Dissection wäre hier die gängige Therapie (Spiro *et al.*, 1996).

### **5.2.5 Aussagekraft der Ergebnisse**

Die geringe Fallzahl der einzuschließenden Patienten stellt hier wie auch in vergleichbaren Studien den limitierenden Faktor für die Aussagekraft der Studie dar (**Battoo *et al.*, 2013**). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können so als Grundlage

für weiterführende Untersuchungen dienen. Durch prospektive multizentrische Langzeitstudien könnte eine ausreichend hohe Anzahl an Patientenfällen eingeschlossen werden und die Aussagekraft der Ergebnisse untermauern.

## 6. Schlussfolgerung

Eine Kombination des präoperativen Stagings von Computertomographie und Sonographie definiert in unserer Studie den N1-Hals. Wird mit einem Stagingverfahren eine solitäre ipsilaterale Metastase detektiert und mit dem jeweils anderen Verfahren kein höherer N-Status festgestellt, handelt es sich um einen N1-Hals. Durch diese stringente Definition lag der Anteil des Understagings mit 21% deutlich unter den Ergebnissen der einzelnen Stagingmethoden. Unsere Untersuchungen zeigen eine 100%ige Erfolgsquote bei einer supraomohyoidalen Neck Dissection als Therapie eines N1-Halses mit einer in Level I-II detektierten Metastase. Unsere Ergebnisse werfen daher die Frage auf, ob bei einem N1-Hals mit einer Lokalisation der solitären Metastase in Level I oder II (in der präoperativen Diagnostik) auf die Ausräumung der Level IV und V routinemäßig verzichtet werden kann. Auf Grund der geringen Fallzahl dieser Studie ist das Ergebnis als Grundlage für weitere Untersuchungen zu verstehen.

## 7.Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 a: Die 6 Sublevel des Halses nach Robbins et al., 2002	7
Abbildung 1 b: Die 6 Level des Halses nach Robbins et al., 2002 des Befundbogens zur Dokumentation der Ultraschalluntersuchung/ Histologie	16
Abbildung 2: Vergleich der Gruppengrößen und des Verhältnisses von weiblichen und männlichen Patienten	20
Abbildung 3 : Lokalisation des Primärtumors in der Gruppe CT N1	21
Abbildung 4: Lokalisation des Primärtumors in der Gruppe Sono N1	22
Abbildung 5: Lokalisation des Primärtumors in der Gruppe Kombi	23
Abbildung 6: Verteilung der ermittelten N-Stadien mittels Pathologie	24
Abbildung 7: Vergleich der Treffsicherheit von CT und Sono	25
Abbildung 8.1 Grafische Darstellung der Tabellen 4 und 6 in Level I	31
Abbildung 8.2 Grafische Darstellung der Tabellen 4 und 6 in Level II	32
Abbildung 9.1 Grafische Darstellung der Tabellen 5 und 7 in Level I	33
Abbildung 9.2 Grafische Darstellung der Tabellen 5 und 7 in Level II	34
Abbildung 10.1 Grafische Darstellung der Tabellen 8 und 9 in Level I	35
Abbildung 10.2 Grafische Darstellung der Tabellen 8 und 9 in Level II	36

### 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3: TNM/pTNM Klassifikation oraler Tumore nach UICC 2011	5
Tabelle 4: Einteilung der Halslymphknoten nach Robbins et al., 2002	8
Tabelle 3: Vergleich der Anzahl der präoperativ mittels CT oder Sono und postoperativ mittels Pathologie ermittelten N-Stadien	24
Tabelle 4: Darstellung der präoperativ korrekt vorhergesagten Fälle der Gruppe CT N1	26
Tabelle 5: Darstellung der präoperativ korrekt vorhergesagten Fälle der Gruppe Sono N1	26
Tabelle 6: Darstellung der präoperativ im CT detektierten Metastase, sowie deren Lage (Level nach Robbins) gegen den pathologisch ermittelten N-Stadien der Gruppe CT N1	27

Tabelle 7: Darstellung der präoperativ im Ultraschall detektierten Metastase, sowie deren Lage (Level nach Robbins) gegen den pathologisch ermittelten N-Stadien der Gruppe Sono N1	28
Tabelle 8: Darstellung der präoperativ im Ultraschall detektierten Metastase, sowie deren Lage (Level nach Robbins) gegen den pathologisch ermittelten N-Stadien der Gruppe Kombi	29
Tabelle 9: Darstellung der Metastasenlokalisierung der Gruppe Kombi	30

## 8. Literaturverzeichnis

- Ahuja, A.T. and Ying, M. (2005), "Sonographic Evaluation of Cervical Lymph Nodes", *American Journal of Roentgenology*, Vol. 184 No. 5, pp. 1691–1699.
- Altieri, A., Bosetti, C., Talamini, R., Gallus, S., Franceschi, S., Levi, F., Dal Maso, L., Negri, E. and La Vecchia, C. (2002), "Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer", *British journal of cancer*, Vol. 87 No. 11, pp. 1227–1229.
- Ambrosch, P., Kron, M., Pradier, O. and Steiner, W. (2001), "Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract", *Otolaryngology--head and neck surgery official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol. 124 No. 2, pp. 180–187.
- Battoo, A.J., Hedne, N., Ahmad, S.Z., Thankappan, K., Iyer, S. and Kuriakose, M.A. (2013), "Selective Neck Dissection Is Effective in N1/N2 Nodal Stage Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma", *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol. 71 No. 3, pp. 636–643.
- Bocca, E. and Pignataro, O. (1967), "A conservation technique in radical neck dissection", *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, Vol. 76 No. 5, pp. 975–987.
- Bocca, E., Pignataro, O., Oldini, C. and Cappa, C. (1984), "Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases", *The Laryngoscope*, Vol. 94 No. 7, pp. 942–945.
- Bosetti, C., Talamini, R., Levi, F., Negri, E., Franceschi, S., Airolidi, L. and La Vecchia, C. (2002), "Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer?", *British journal of cancer*, Vol. 87 No. 11, pp. 1230–1233.
- Bree, R. de, Takes, R.P., Castelijns, J.A., Medina, J.E., Stoeckli, S.J., Mancuso, A.A., Hunt, J.L., Rodrigo, J.P., Triantafyllou, A., Teymoortash, A., Civantos, F.J., Rinaldo, A., Pitman, K.T., Hamoir, M., Robbins, K.T., Silver, C.E., Hoekstra, O.S. and Ferlito, A. (2015), "Advances in diagnostic modalities to detect occult lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma", *Head & neck*, Vol. 37 No. 12, pp. 1829–1839.
- Cerezo, L., Millan, I., Torre, A., Aragon, G. and Otero, J. (1992), "Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases", *Cancer*, Vol. 69 No. 5, pp. 1224–1234.
- Chen, A.Y. and Myers, J.N. (2000), "Cancer of the oral cavity", *Current Problems in Surgery*, Vol. 37 No. 10, pp. 633–731.
- Chow, T.L., Chow, T.K., Chan, Tony Tung Fei, Yu, N.F., Fung, S.C. and Lam, S.H. (2004), "Contralateral neck recurrence of squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharynx", *Journal of oral and maxillofacial surgery official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Vol. 62 No. 10, pp. 1225–1228.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A. and Arico, S. (1999), "Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis", *Addiction (Abingdon, England)*, Vol. 94 No. 10, pp. 1551–1573.
- Crile, G. (1906), "III. On the Technique of Operations upon the Head and Neck", *Annals of surgery*, Vol. 44 No. 6, pp. 842–850.
- Crooks, L.E., Grover, T.P., Kaufman, L. and Singer, J.R. (1978), "Tomographic imaging with nuclear magnetic resonance", *Investigative radiology*, Vol. 13 No. 1, pp. 63–66.

- Dahlstrom, K.R., Adler-Storthz, K., Etzel, C.J., Liu, Z., Dillon, L., El-Naggar, A.K., Spitz, M.R., Schiller, J.T., Wei, Q. and Sturgis, E.M. (2003), "Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis", *Clinical cancer research an official journal of the American Association for Cancer Research*, Vol. 9 No. 7, pp. 2620–2626.
- de Bondt, R B J, Nelemans, P.J., Hofman, P A M, Casselman, J.W., Kremer, B., van Engelshoven, J M A and Beets-Tan, R G H (2007), "Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging", *European Journal of Radiology*, Vol. 64 No. 2, pp. 266–272.
- De Zinis, Luca Oscar Redaelli, Bolzoni, A., Piazza, C. and Nicolai, P. (2006), "Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection", *European archives of oto-rhino-laryngology official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, Vol. 263 No. 12, pp. 1131–1135.
- Deschler, D.G., Day, T.A., Sharma, A.K. and Kies, M.S. (2008), *Pocket guide to neck dissection classification and TNM staging of head and neck cancer*, 3rd ed., American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery Foundation, Alexandria, VA.
- Dias, F.L., Kligerman, J., Matos de Sa, G, Arcuri, R.A., Freitas, E.Q., Farias, T., Matos, F. and Lima, R.A. (2001), "Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth", *Otolaryngology--head and neck surgery official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol. 125 No. 1, pp. 23–29.
- Dias, F.L., Lima, R.A., Kligerman, J., Farias, T.P., Soares, Jose Roberto N, Manfro, G. and Sa, G.M. (2006), "Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth", *Otolaryngology--head and neck surgery official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol. 134 No. 3, pp. 460–465.
- Doescher, J., Veit, J.A. and Hoffmann, T.K. (2017), "[The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery]", *HNO*, Vol. 65 No. 12, pp. 956–961.
- D'Souza, O., Hasan, S., Chary, G., Hoisala, V.R. and Correa, M. (2003), "Cervical lymph node metastases in head & neck malignancy - A Clinical /ultrasonographic/ Histopathological comparative study", *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, Vol. 55 No. 2, pp. 90–93.
- Elsheikh, M.N., Mahfouz, M.E. and Elsheikh, E. (2005), "Level IIb lymph nodes metastasis in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: a molecular-based study", *The Laryngoscope*, Vol. 115 No. 9, pp. 1636–1640.
- Elsheikh, M.N., Mahfouz, M.E., Salim, E.I. and Elsheikh, E.A. (2006), "Molecular assessment of neck dissections supports preserving level IIB lymph nodes in selective neck dissection for laryngeal squamous cell carcinoma with a clinically negative neck", *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, Vol. 68 No. 3, pp. 177–184.
- Ferlito, A., Rinaldo, A., Devaney, K.O., MacLennan, K., Myers, J.N., Petruzzelli, G.J., Shaha, A.R., Genden, E.M., Johnson, J.T., de Carvalho, Marcos B and Myers, E.N. (2002), "Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes", *Oral oncology*, Vol. 38 No. 8, pp. 747–751.
- Fioretti, F., Bosetti, C., Tavani, A., Franceschi, S. and La Vecchia, C. (1999), "Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers", *Oral oncology*, Vol. 35 No. 4, pp. 375–378.

- Furukawa, M., Dillon, J.K., Futran, N.D. and Anzai, Y. (2013), "The prevalence of lymph node metastases in clinically N0 necks with oral cavity squamous cell carcinoma: is CT good enough for nodal staging?", *Acta radiologica (Stockholm, Sweden 1987)*, Vol. 55 No. 5, pp. 570–578.
- Gallo, O., Deganello, A., Scala, J. and Campora, E. de (2006), "Evolution of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer", *Acta otorhinolaryngologica Italica organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, Vol. 26 No. 6, pp. 335–344.
- Giordano, L., Sarandria, D., Fabiano, B., Del Carro, U. and Bussi, M. (2012), "Shoulder function after selective and superselective neck dissections: clinical and functional outcomes", *Acta otorhinolaryngologica Italica organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, Vol. 32 No. 6, pp. 376–379.
- Gooris, P., Vermey, A., de Visscher, Jan G A M, Burlage, F.R. and Roodenburg, Jan L N (2002), "Supraomohyoid neck dissection in the management of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the lower lip", *Head & neck*, Vol. 24 No. 7, pp. 678–683.
- Heppt, W., Haels, J., Lenarz, T., Mende, U. and Gademann, G. (1989), "Nachweis und Beurteilung von Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren. Ein Methodenvergleich", *Laryngo- rhino- otologie*, Vol. 68 No. 6, pp. 327–332.
- Hohlweg-Majert, B., Metzger, M.C., Voss, P.J., Holzle, F., Wolff, K.-D. and Schulze, D. (2009), "Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography", *Journal of cancer research and clinical oncology*, Vol. 135 No. 6, pp. 753–759.
- Jesse, R.H., Ballantyne, A.J. and Larson, D. (1978), "Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma", *American journal of surgery*, Vol. 136 No. 4, pp. 516–519.
- Jin, W.-l., Ye, W.-m., Zheng, J.-w., Zhou, L., Zhu, H.-g., Zhang, Z.-y. and Tian, J. (2008), "Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer", *Chinese medical journal*, Vol. 121 No. 19, pp. 1871–1874.
- Kaatsch, P., Spix, C., Hentschel, S. and Katalinic (2013), *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010, Gesundheitsberichterstattung für Deutschland*, 9. Aufl., Robert Koch-Institut, Berlin.
- Katsounakis, J., Remy, H., Vuong, T., Gelinas, M. and Tabah, R. (1995), "Impact of magnetic resonance imaging and computed tomography on the staging of laryngeal cancer", *European archives of oto-rhino-laryngology official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, Vol. 252 No. 4, pp. 206–208.
- Kay, D.B., Keyes, J W Jr and Simon, W. (1974), "Radionuclide tomographic image reconstruction using Fourier transform techniques", *Journal of nuclear medicine official publication, Society of Nuclear Medicine*, Vol. 15 No. 11, pp. 981–986.
- Kerrebijn, J.D., Freeman, J.L., Irish, J.C., Witterick, I.J., Brown, D.H., Rotstein, L.E. and Gullane, P.J. (1999), "Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic?", *Head & neck*, Vol. 21 No. 1, pp. 39–42.
- Kohler, H.F., Cunha, Isabella Werneck da and Kowalski, L.P. (2010), "Impact of modified radical neck dissections on the number of retrieved nodes, recurrence and survival", *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, Vol. 76 No. 3, pp. 374–377.
- Kohler, H.F. and Kowalski, L.P. (2012), "Prognostic impact of the level of neck metastasis in oral cancer patients", *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, Vol. 78 No. 6, pp. 15–20.

- Kowalski, L.P. and Sanabria, A. (2007), "Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence", *Acta otorhinolaryngologica Italica organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, Vol. 27 No. 3, pp. 113–117.
- Kuntz, A.L. and Weymuller, E A Jr (1999), "Impact of neck dissection on quality of life", *The Laryngoscope*, Vol. 109 No. 8, pp. 1334–1338.
- Lee, S.Y., Lim, Y.C., Song, M.H., Lee, J.S., Koo, B.S. and Choi, E.C. (2006), "Level IIb lymph node metastasis in elective neck dissection of oropharyngeal squamous cell carcinoma", *Oral oncology*, Vol. 42 No. 10, pp. 1017–1021.
- Leicher-Düber, A., Bleier, R., Düber, C. and Thelen, M. (1990), "Halslymphknotenmetastasen: Histologisch kontrollierter Vergleich von Palpation, Sonographie und Computertomographie", *RöFo Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, Vol. 153 No. 5, pp. 575–579.
- Lim, Y.C., Choi, E.C., Lee, J.S., Koo, B.S., Song, M.H. and Shin, H.A. (2006a), "Is dissection of level IV absolutely necessary in elective lateral neck dissection for clinically N0 laryngeal carcinoma?", *Oral oncology*, Vol. 42 No. 1, pp. 102–107.
- Lim, Y.C., Lee, J.S. and Choi, E.C. (2009), "Therapeutic selective neck dissection (level II-V) for node-positive hypopharyngeal carcinoma: is it oncologically safe?", *Acta oto-laryngologica*, Vol. 129 No. 1, pp. 57–61.
- Lim, Y.C., Lee, J.S., Koo, B.S. and Choi, E.C. (2006b), "Level IIb lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma", *The Laryngoscope*, Vol. 116 No. 2, pp. 268–272.
- Lindberg, R. (1972), "Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts", *Cancer*, Vol. 29 No. 6, pp. 1446–1449.
- Lundahl, R.E., Foote, R.L., Bonner, J.A., Suman, V.J., Lewis, J.E., Kasperbauer, J.L., McCaffrey, T.V. and Olsen, K.D. (1998), "Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis", *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 40 No. 3, pp. 529–534.
- Martin, H. (1941), "THE TREATMENT OF CERVICAL METASTATIC CANCER", *Annals of surgery*, Vol. 114 No. 6, pp. 972–985.
- Medina, J.E. (1989), "A rational classification of neck dissections", *Otolaryngology--head and neck surgery official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol. 100 No. 3, pp. 169–176.
- Novelline, R.A., Squire, L.F. and Heuck, A. (2007), *Squire's Radiologie: Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis*, Studienausg., 2., überarb. und erw. Neuaufl, Schattauer, Stuttgart, New York.
- Ohtawa, T., Katagiri, M. and Harada, T. (1998), "A study of sternocleidomastoid muscular atrophy after modified neck dissection", *Surgery today*, Vol. 28 No. 1, pp. 46–58.
- Pattani, K.M., Califano, J. and Sanguineti, G. (2009), "Level V involvement in patients with early T-stage, node-positive oropharyngeal carcinoma", *The Laryngoscope*, Vol. 119 No. 11, pp. 2165–2169.
- Pfister, D.G., Spencer, S., Brizel, D.M., Burtness, B., Busse, P.M., Caudell, J.J., Cmelak, A.J., Colevas, A.D., Dunphy, F., Eisele, D.W., Foote, R.L., Gilbert, J., Gillison, M.L., Haddad, R.I., Haughey, B.H., Hicks, Wesley L Jr, Hitchcock, Y.J., Jimeno, A., Kies, M.S., Lydiatt, W.M., Maghami, E., McCaffrey, T., Mell, L.K., Mittal, B.B., Pinto, H.A., Ridge, J.A., Rodriguez, C.P., Samant, S., Shah, J.P., Weber, R.S., Wolf, G.T., Worden, F., Yom, S.S., McMillian, N. and Hughes, M. (2015), "Head and Neck Cancers, Version 1.2015", *Journal of the National Comprehensive Cancer Network JNCCN*, Vol. 13 No. 7, pp. 847-55; quiz 856.

- Robbins, K.T., Clayman, G., Levine, P.A., Medina, J., Sessions, R., Shaha, A., Som, P. and Wolf, G.T. (2002), "Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery", *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, Vol. 128 No. 7, pp. 751–758.
- Rodrigo, J.P., Grilli, G., Shah, J.P., Medina, J.E., Robbins, K.T., Takes, R.P., Hamoir, M., Kowalski, L.P., Suarez, C., Lopez, F., Quer, M., Boedeker, C.C., Bree, R. de, Coskun, H., Rinaldo, A., Silver, C.E. and Ferlito, A. (2018), "Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: Systematic review", *European journal of surgical oncology the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, Vol. 44 No. 4, pp. 395–403.
- Rubaltelli, L., Proto, E., Salmaso, R., Bortoletto, P., Candiani, F. and Cagol, P. (1990), "Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and histologic findings", *AJR. American journal of roentgenology*, Vol. 155 No. 6, pp. 1241–1244.
- Sako, K., Pradier, R.N., Marchetta, F.C. and Pickren, J.W. (1964), "Fallibility of palpation in the diagnosis of metastases to cervical nodes", *Surgery, gynecology & obstetrics*, Vol. 118, pp. 989–990.
- Santos, Andre Bandiera de Oliveira, Cernea, C.R., Inoue, M. and Ferraz, A.R. (2006), "Selective neck dissection for node-positive necks in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a word of caution", *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, Vol. 132 No. 1, pp. 79–81.
- Schiefke, F., Akdemir, M., Weber, A., Akdemir, D., Singer, S. and Frerich, B. (2009), "Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection", *Head & neck*, Vol. 31 No. 4, pp. 503–512.
- Schiff, B.A., Roberts, D.B., El-Naggar, A., Garden, A.S. and Myers, J.N. (2005), "Selective vs modified radical neck dissection and postoperative radiotherapy vs observation in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue", *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, Vol. 131 No. 10, pp. 874–878.
- Schmitz, S., Machiels, J.-P., Weynand, B., Gregoire, V. and Hamoir, M. (2009), "Results of selective neck dissection in the primary management of head and neck squamous cell carcinoma", *European archives of oto-rhino-laryngology official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, Vol. 266 No. 3, pp. 437–443.
- Scully, C. and Bagan, J. (2009), "Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications", *Oral diseases*, Vol. 15 No. 6, pp. 388–399.
- Shah, J.P. (1990), "Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract", *American journal of surgery*, Vol. 160 No. 4, pp. 405–409.
- Shepard, P.M., Olson, J., Harari, P.M., Levenson, G. and Hartig, G.K. (2010), "Therapeutic selective neck dissection outcomes", *Otolaryngology--head and neck surgery official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol. 142 No. 5, pp. 741–746.
- Shingaki, S., Nomura, T., Takada, M., Kobayashi, T., Suzuki, I. and Nakajima, T. (1999), "The impact of extranodal spread of lymph node metastases in patients with oral cancer", *International journal of oral and maxillofacial surgery*, Vol. 28 No. 4, pp. 279–284.
- Sobin, L.H., Gospodarowicz, M.K. and Wittekind, C. (2011), *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7. Aufl, Wiley-Blackwell, s.l.

- Sobol, S., Jensen, C., Sawyer, W.2., Costiloe, P. and Thong, N. (1985), "Objective comparison of physical dysfunction after neck dissection", *American journal of surgery*, Vol. 150 No. 4, pp. 503–509.
- Spiro, J.D., Spiro, R.H., Shah, J.P., Sessions, R.B. and Strong, E.W. (1988), "Critical assessment of supraomohyoid neck dissection", *American journal of surgery*, Vol. 156 No. 4, pp. 286–289.
- Spiro, R.H., Morgan, G.J., Strong, E.W. and Shah, J.P. (1996), "Supraomohyoid neck dissection", *American journal of surgery*, Vol. 172 No. 6, pp. 650–653.
- Steinkamp, H.J., Cornehl, M., Hosten, N., Pegios, W., Vogl, T. and Felix, R. (1995), "Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy", *The British journal of radiology*, Vol. 68 No. 807, pp. 266–270.
- Stoeckelhuber, B.M., Wiesmann, M., Berg, S.A., Tronnier, M., Stoeckelhuber, M., Krueger, S., Gellissen, J. and Bergmann-Koester, C.U. (2006), "Sonography of enlarged lymph nodes: Pathogenetic categorization using contrast enhanced power Doppler sonography", *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, Vol. 57 No. 7, pp. 610–617.
- Stoeckli, S.J., Haerle, S.K., Strobel, K., Haile, S.R., Hany, T.F. and Schuknecht, B. (2012), "Initial staging of the neck in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison of CT, PET/CT, and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology", *Head & neck*, Vol. 34 No. 4, pp. 469–476.
- Suarez, O. (1963), "El problema de las metastasis linfaticas y alejadas del cancer de laringe e hipofaringe", *Rev Otorrinolaringol*, Vol. 23, pp. 83–99.
- Takes, R.P., Righi, P., Meeuwis, C.A., Manni, J.J., Knecht, P., Marres, H.A., Spoelstra, H.A., de Boer, M F, van der Mey, A G, Bruaset, I., Ball, V., Weisberger, E., Radpour, S., Kruyt, R.H., Joosten, F.B., Lameris, J.S., van Oostayen, J A, Kopecky, K., Caldemeyer, K., Henzen-Logmans, S.C., Wiersma-van Tilburg, J M, Bosman, F.T., van Krieken, J H, Hermans, J. and Baatenburg de Jong, R J (1998), "The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck", *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 40 No. 5, pp. 1027–1032.
- Thomsen, J.B., Sorensen, J.A., Grupe, P., Karstoft, J. and Krogdahl, A. (2005), "Staging N0 oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging", *Acta radiologica (Stockholm, Sweden 1987)*, Vol. 46 No. 5, pp. 492–496.
- Uematsu, T., Sano, M. and Homma, K. (2001), "In vitro high-resolution helical CT of small axillary lymph nodes in patients with breast cancer: correlation of CT and histology", *AJR. American journal of roentgenology*, Vol. 176 No. 4, pp. 1069–1074.
- van den Brekel, M W (2000), "Lymph node metastases: CT and MRI", *European Journal of Radiology*, Vol. 33 No. 3, pp. 230–238.
- van den Brekel, M W, Castelijns, J.A., Stel, H.V., Golding, R.P., Meyer, C.J. and Snow, G.B. (1993), "Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study", *European archives of oto-rhino-laryngology official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, Vol. 250 No. 1, pp. 11–17.
- Werner, J.A. (2001), "Historical outline on the nomenclature of neck lymph nodes as a basis of neck dissection classification", *Laryngo- rhino- otologie*, Vol. 80 No. 7, pp. 400–409.
- Wolff, K.-D., Follmann, M. and Nast, A. (2012), "The diagnosis and treatment of oral cavity cancer", *Deutsches Arzteblatt international*, Vol. 109 No. 48, pp. 829–835.

Yoon, D.Y., Hwang, H.S., Chang, S.K., Rho, Y.-S., Ahn, H.Y., Kim, J.H. and Lee, I.J. (2009), "CT, MR, US,18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck", *European radiology*, Vol. 19 No. 3, pp. 634–642.

# Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. Jörg Handschel für die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen, seine hervorragende wissenschaftliche Betreuung, die zum weiteren wissenschaftlichen Arbeiten motiviert, seine geduldigen Hilfestellungen, auch bei bürokratischen Angelegenheiten, seine motivierende und beherrzte Art, die dieser Arbeit und mir sehr gut taten.

Weiterhin danke ich meinem Betreuer, Herrn Dr. Dr. Christoph Sproll für seine geduldige Unterstützung in jeder Phase dieser Arbeit, seine anhaltende konstruktive und empathische Kritik.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Norbert R. Kübler für die zur Verfügung gestellten Räumlichkeiten, Geräte und Materialien danken.

Mein außerordentlicher Dank gilt darüber hinaus den Mitarbeiterinnen des Aktenarchievs der Westdeutschen Kieferklinik, sowie des Klinikbüros der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Uniklinik Düsseldorf für ihre Hilfe bei der zeitaufwändigen Beschaffung der Patientenakten.

Aber vor allem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben, mich aufgebaut haben, wenn die Herausforderungen, die Verantwortung oder meinen eigenen Erwartungen mich an meine Grenzen gebracht haben, meinen Geschwistern, die ohne zu Zögern halfen, wie es nur Geschwister können, und meinem Mann für seine Ruhe, seine Beständigkeit und seine Leichtigkeit mit der jede Aufgabe und jeder Moment in meinem Leben besser ist.