

Aus der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Klinik für Kopf-Hals-Chirurgie
Evangelisches Krankenhaus, Düsseldorf

Prof. Dr. med. U. Harréus

mit Genehmigung der
Medizinische Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

*„Noduläre Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx und der
Supraglottis“*

vorgelegt von
Jan Carsten Karl Decher

aus
Neuss

Düsseldorf
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Harréus

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Maximilian Niyazi

Dekan Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der
mündlichen Prüfung 10.11.2021

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	5
1.1. DAS PLATTENEPITHELKRZINOM DES HYPOPHARYNX UND DER SUPRAGLOTTIS	5
1.1.1. <i>Epidemiologie</i>	5
1.1.1.1. Hypopharynx.....	5
1.1.1.2. Supraglottis.....	5
1.1.2. <i>Ätiologie</i>	6
1.1.3. <i>Lokalisation</i>	8
1.1.3.1. Hypopharynx.....	8
1.1.3.2. Supraglottis.....	8
1.1.4. <i>Pathogenese und Wachstum</i>	9
1.1.5. <i>Klassifikation</i>	9
1.1.5.1. Hypopharynx.....	10
1.1.5.2. Supraglottis.....	10
1.1.6. <i>Histologie</i>	11
1.1.7. <i>Noduläre Metastasierung</i>	12
1.1.8. <i>Diagnostik</i>	14
1.1.9. <i>Therapie</i>	15
1.1.9.1. Hypopharynx.....	16
1.1.9.2. Supraglottis.....	18
1.2. ZIELSETZUNG	20
2. MATERIAL UND METHODE	23
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV.....	23
2.2. AUSWERTUNG.....	23
3. ERGEBNISSE.....	24
3.1. ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSEN.....	24
3.2. GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS	24
3.3. ART DER NECK DISSECTION IM GESAMTKOLLEKTIV	26
3.4. LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS.....	26
3.4.1. HYPOPHARYNX.....	28
3.4.1.1. Geschlechtsverteilung.....	28
3.4.1.2. Grading	28
3.4.1.3. Neck dissection.....	29
3.4.1.4. T-Stadium.....	29
3.4.1.5. N-Stadium.....	30
3.4.2. SUPRAGLOTTIS.....	31
3.4.2.1. Geschlechtsverteilung.....	31
3.4.2.2. Grading	32
3.4.2.3. Neck dissection.....	32
3.4.2.4. T-Stadium.....	33
3.4.2.5. N-Stadium.....	33
3.4.3. GEMISCHTE LOKALISATION	34
3.4.3.1. Geschlechtsverteilung.....	34
3.4.3.2. Grading	35
3.4.3.3. Neck dissection.....	35
3.4.3.4. T-Stadium.....	36
3.4.3.5. N-Stadium.....	36
3.5. VERGLEICH DER KLINISCHEN UND PATHOLOGISCHEN LYMPHKNOTENSTADIEN	37
3.6. LYMPHKNOTENSTATUS IN ABHÄNGIGKEIT VOM T-STADIUM DES PRIMÄRTUMORS BEI ALLEN NECK DISSECTIONS.....	38
3.6.1. <i>Gesamtkollektiv</i>	38
3.6.2. <i>Hypopharynx</i>	38
3.6.3. <i>Supraglottis</i>	38
3.6.4. <i>Gemischte Lokalisation</i>	38

3.7.	LYMPHKNOTENSTATUS IN ABHÄNGIGKEIT VOM T-STADIUM DES PRIMÄRTUMORS BEI BEIDSEITIGEN NECK DISSECTIONS	39
3.7.1.	<i>Gesamtkollektiv</i>	39
3.7.2.	<i>Hypopharynx</i>	40
3.7.3.	<i>Supraglottis</i>	40
3.7.4.	<i>Gemischte Lokalisation</i>	41
3.8.	LYMPHKNOTENSTATUS IN ABHÄNGIGKEIT DER BETEILIGUNG DER ARYEPIGLOTTISCHEN FALTE DES PRIMÄRTUMORS	41
3.8.1.	<i>Hypopharynx</i>	41
3.8.2.	<i>Supraglottis</i>	42
3.9.	LYMPHKNOTENSTATUS IN ABHÄNGIGKEIT DER BETEILIGUNG DER VENTRALEN WAND DES PRIMÄRTUMORS.....	42
3.9.1.	<i>Hypopharynx</i>	43
3.10.	LYMPHKNOTENSTATUS IN ABHÄNGIGKEIT DER BETEILIGUNG DER LATERALEN WAND DES PRIMÄRTUMORS.....	43
3.10.1.	<i>Hypopharynx</i>	43
3.11.	LYMPHKNOTENSTATUS IN ABHÄNGIGKEIT DER MITTELLINIENÜBERSCHREITUNG DES PRIMÄRTUMORS.....	44
3.11.1.	<i>Gesamtkollektiv</i>	44
3.11.2.	<i>Hypopharynx</i>	45
3.11.3.	<i>Supraglottis</i>	46
3.12.	ZUSAMMENFASSUNG STATISTISCHER SIGNIFIKANTER ZUSAMMENHÄNGE	47
4.	DISKUSSION	49
4.1.	VERGLEICH DES PATIENTENKOLLEKTIVS MIT LITERATURDATEN.....	49
4.1.1.	GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG.....	49
4.1.2.	GRÖÖE DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	50
4.2.	CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS NACH DER TNM-KLASSIFIKATION.....	53
4.2.1.	VERGLEICH DES LYMPHKNOTENSTATUS DES PRIMÄRTUMORS MIT DESSEN T-STADIUM 53	
4.2.2.	LYMPHKNOTENSTATUS DES PRIMÄRTUMORS IN ABHÄNGIGKEIT ZU ANATOMISCHEN STRUKTUREN	56
4.2.3.	LYMPHKNOTENSTATUS DES PRIMÄRTUMORS IN ABHÄNGIGKEIT ZUR MITTELLINIENÜBERSCHREITUNG	59
5.	ZUSAMMENFASSUNG	62
6.	LITERATURVERZEICHNIS	66

1. Einleitung

1.1. Das Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx und der Supraglottis

1.1.1. Epidemiologie

1.1.1.1. *Hypopharynx*

Das Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx gehört zu den Tumoren des Mund-Rachen-Raumes. Diese werden nach ICD-10 als C00-C14 codiert. Die Inzidenz für Tumore des Mund-Rachen-Raumes betrug laut Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland im Jahr 2013 bei Männern: 18,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und bei Frauen: 6,0 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Im selben Jahr lag die Mortalität dieser Tumore bei 7,5 Todesfälle/100.000 Einwohner (Männern) und 2,0 Todesfälle/100.000 Einwohner (Frauen). Männer haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 47% (2012). Bei Frauen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 60,7% (2012). Im Mittel erkrankten Männer mit 62 Jahren (Median/2012) und Frauen mit 66 Jahren (Median/2012).

In den Bereich des Mund-Rachen-Raumes fallen verschiedenste Tumorentitäten. Hierzu zählen auch unter dem Oberbegriff des Hypopharynx zusammengefasst Sinus piriformis (C12) und Hypopharynx/Postkrikoidregion (C13). Diese stellen 11,5% der Kopf-Hals-Tumore dar (Bayer et al., 2015).

1.1.1.2. *Supraglottis*

Zum Bereich der Kehlkopftumore (C32) wird auch das Plattenepithelkarzinom der Supraglottis gezählt (C32.1). Im Jahr 2012 lag die Inzidenz der Kehlkopftumore laut der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland bei 5,8 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner bei Männern und bei 0,8 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner bei Frauen. Die Mortalität lag bei den männlichen Betroffenen bei 2,2 Todesfälle/100.000 Einwohner im Jahr 2012 und unter den weiblichen Betroffenen bei 0,3 Todesfälle/100.000 Einwohner im selben Jahr. Von den Tumorerkrankten überlebten 64,6% der Männer (2012) und 63,5% (2012) der Frauen 5 Jahre. 90% der an Larynx Tumoren erkrankten Personen sind männlich. Hinsichtlich des Anteils der supraglottischen Tumore (C32.1) an den Kehlkopftumoren gibt es regionale Unterschiede. Der

Anteil dieser ist insbesondere in den südeuropäischen Ländern besonders hoch (Licitra et al., 2003).

1.1.2. Ätiologie

Die Ätiologie der Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx und der Supraglottis werden an dieser Stelle gemeinsam betrachtet.

Karzinome des Pharynx und Larynx sind insbesondere mit exogenen Noxen assoziiert. In einer Analyse von 17 europäischen und amerikanischen Fall-Kontroll-Studien haben Hashibe et. al einen klaren Zusammenhang zwischen dem Konsum von Alkohol und/oder Tabak bei Karzinomen des Pharynx und Larynx festgestellt. Das attributable Risiko für Alkohol- oder Tabakkonsum bei Kopf-Hals-Tumore liegt bei 72% (Pharynxtumore 72%, Larynxtumore 89%). Diese Zahlen zeigen, dass Alkohol- und Tabakkonsum für den überwiegenden Anteil der Pharynx- und Larynxkarzinome ursächlich sind (Hashibe et al., 2009). Hierfür sind insbesondere die kanzerogenen Bestandteile beider ursächlich. Karzinogene des Tabak sind u.a. polyzyklische aromatische Wasserstoffe, N-Nitroseverbindungen und aromatische Amine. Die Karzinogenität des Alkohols liegt in der Wirkung des Ethanols und seiner Abbauprodukte begründet. Dieser enthält ebenfalls u.a. Nitrosaminverbindungen. Zudem fördert Ethanol einerseits die Umwandlung von Prokarzinogenen in Karzinogene. Andererseits greift Ethanol auch in die DNA-Reparaturmechanismen ein. Weitergehend kann es auch die Speichelfunktion und -zusammensetzung, wie die Clearance-Leistung, beeinflussen (Wendt et al., 2004a). Außerdem zeigt sich bei Patienten mit massivem Alkoholkonsum eine Minderepression von ALDH2. Lee et al. beschreiben, dass die Minderepression einen negativen Einfluss auf die Prognose von Plattenepithelkarzinomen des Kopf und Halses hat (Lee et al., 2017). Tuyns et. al (1988) beschreiben ein relatives Risiko von 4,3 für Hypopharynx- und Supraglottiskarzinome bei einem Alkoholkonsum von mehr als 80g pro Tag. Das relative Risiko ist zudem von der Lage des Tumors abhängig. Wohingegen das Risiko ein Karzinom unter Tabakkonsum zu erleiden, sich unabhängig der anatomischen Lage zeigt (Tuyns et al., 1988). Diese Feststellung lässt sich mit den unterschiedlichen Aufnahmewegen von Tabak und Alkohol erklären. Der Tabakrauch gelangt über den Larynx in die Lunge. Der Alkohol hingegen gelangt über den Hypopharynx in den Ösophagus. Die Studie von Maier und Weidauer (1991) zeigt eine klare Dosis-Wirkung-Beziehung des Tabaks. Patienten mit 50 Packungsjahren hatten ein deutlich höheres relatives Risiko als Patienten mit weniger als 5 Packungsjahren. Tuyns et al. (1988) beschreiben in ihrer Arbeit zudem ein relatives Risiko von 136 Hypopharynx- und

Supraglottiskarzinome zu entwickeln, bei einem Tabakkonsum von mehr als 25 Zigaretten pro Tag und einem Alkoholkonsum von mehr als 120g/Tag.

Ein weiterer Risikofaktor ist auch ein geringerer sozioökonomischer Status. Menvielle et al. (2004) zeigen, dass ein großer Teil dieses Zusammenhanges mit einem höheren Alkohol- und Tabakkonsum mit eher niedrigeren sozioökonomischen Schichten assoziiert ist. Doch nur 70-80% dieses Zusammenhanges werden mit dem Alkohol- und Tabakkonsum erklärt. Der restliche Anteil zeigt eine Interaktion u.a. mit der beruflichen Exposition. Berrino et al. haben die berufliche Exposition auf Risikofaktoren für Hypopharynx- und Larynxkarzinome untersucht und dabei organische Lösungsmittel, Asbest, Formaldehyd und Holzstaub als Risikofaktoren ausgemacht. Kein Zusammenhang wurde hinsichtlich Arsen, Chrom und polyzyklischen aromatischen Hydrocarbonaten festgestellt (Berrino et al., 2003). Wendt et al. (2004) weisen jedoch daraufhin, dass bei der beruflichen Exposition gegenüber den genannten Stoffen der Zusammenhang von Alkohol- und Tabakkonsum nicht klar getrennt wird.

Das Patterson-Brown-Kelly-Syndrom verursacht Schleimhautveränderungen aufgrund der chronischen Eisenmangelanämie. Es führt gerade in Skandinavien und England zu vermehrten Hypopharynxkarzinomen. Larsson et al. beschreiben jedoch einen Rückgang der Inzidenz bezüglich Hypopharynxkarzinomen, die das Syndrom als Ursache haben (Larsson et al., 1975). Gastroösophagealer Reflux konnte vermehrt bei Patienten mit Pharynx- und Larynxkarzinomen festgestellt werden. Analysen zeigen, dass dieser als ein Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome angesehen werden kann (Galli et al., 2002).

Einen weiteren Aspekt stellt das humane Papillomvirus (HPV) dar. So bekannt dieser ätiologische Faktor bei Oropharynxkarzinomen ist, umso diskutabler ist dieser bei den Hypopharynx- bzw. Supraglottiskarzinomen. Clayman et al. beschreiben einen Zusammenhang zwischen nachgewiesener HPV-DNA und einer schlechteren Prognose bei Hypopharynx- und Larynxkarzinomen (Clayman et al., 1994). Das Update der *WHO Classification of Head and Neck Tumors* sieht hinsichtlich der prognostischen und therapeutischen Vorteile durch eine HPV Bestimmung noch weiteren Klärungs- und Handlungsbedarf (Gale et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass übermäßiger Konsum von Alkohol und Tabak klar mit den Karzinomen des Hypopharynx und der Supraglottis assoziiert werden kann. Dennoch gibt es auch einige andere Faktoren wie z.B. eine berufliche Exposition oder ein gastroösophagealer Reflux.

1.1.3. Lokalisation

1.1.3.1. *Hypopharynx*

Der Hypopharynx bildet einen Teil des Pharynx und liegt zwischen dem Oropharynx und dem Ösophaguseingang. Er wird aus drei Untereinheiten gebildet: Sinus piriformis, Postkrikoidregion, hintere Pharynxwand.

Der Sinus piriformis liegt beidseits paralaryngeal. Seine mediale Begrenzung bildet die Plica aryepiglottica. Lateral wird der Sinus piriformis vom Schildknorpel (Cartilago thyroidea) begrenzt. Der Ringknorpel (Cartilago cricoidea) und die Stellknorpel (Cartilago arytaenoidea) stellen die posterior-laterale Begrenzung des Sinus piriformis dar. Im Sinus piriformis befinden sich 65-85% der Hypopharynxkarzinome.

Die Postkrikoidregion, in der sich 5%-15% der Hypopharynxkarzinome befinden, ist die dorsale Begrenzung und erstreckt sich vom Stellknorpel bis hin zum Ringknorpel.

Der Musculus constrictor pharyngis formt die hintere Pharynxwand, die sich kranial vom Zungenbein (Os hyoideum) bis kaudal zum Musculus thyroarytaenoideus erstreckt. Im Bereich der hinteren Pharynxwand treten 10%-20% der Hypopharynxkarzinome auf. (Wycliffe et al., 2007). Die meisten diagnostizierten Hypopharynxkarzinome sind regionenübergreifend.

1.1.3.2. *Supraglottis*

Der Kehlkopf (Larynx) erstreckt sich vom oberen Rand des Hypopharynx bis zum Ringknorpel (Cartilago thyroidea). Ventral wird er je nach Höhe vom Kehldeckel (Epiglottis), dem Schildknorpel oder dem Ringknorpel begrenzt. Den Eingang in den Kehlkopf (Aditus laryngis) bildet ventral die Epiglottis, die seitlich in die aryepiglottischen Falten übergeht bis hin zu den Aryhöckern (Tuberculum corniculatum/cuneiforme). Der Larynx bildet durch sein Gerüst aus Knorpel, Muskeln, Bändern und Membranen einen Binnenraum. Dieser lässt sich durch zwei Schleimhautfalten (Taschenfalte und Stimmlippe) in drei Etagen einteilen. Die erste Etage ist der 4-5cm hohe supraglottische Raum (Vestibulum laryngis). Die Glottisebene (Ventriculus laryngis), die wenige Millimeter misst, wird von den beiden Stimmfalten (Plicae vocales) gebildet. Unterhalb der Glottisebene liegt der subglottische Raum, der in die Trachea übergeht. Die Supraglottis erstreckt sich von der Epiglottis bis hin zu den Taschenfalten und dem Sinus Morgagni. Die Epiglottis und Schildknorpelinnenfläche begrenzen die Supraglottis nach ventral. Als laterale Begrenzung dienen die aryepiglottischen Falten sowie die zu beiden Seiten

liegende Musculus aryepiglotticus. Den dorsalen Anteil bilden die prävertebrale Faszie und Teile des Ringknorpels. In der Supraglottis befinden sich 35-45% der Larynxkarzinome.

1.1.4. Pathogenese und Wachstum

Exogene Noxen, wie beispielsweise durch Alkohol- und Tabakkonsum hervorgerufen, führen im epitheliale Gewebe zu Reaktionen. Diese drücken sich in (Hyper-)Regenerationen oder Hyperplasien aus. Kommt es zu einem Fortbestehen der exogenen Noxen auf das reaktiv veränderte Gewebe, entstehen Dysplasien, die letztendlich in ein Carcinoma in situ münden können. Ab diesem Zeitpunkt ist eine Rückbildung nicht mehr möglich. Bricht das Carcinoma in situ durch die Basalmembran spricht man von einem invasiven Karzinom (*Die Onkologie - Teil 1*, n.d.).

Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx erscheinen als flache Plaques mit erhabenen Rändern und oberflächigen Ulzerationen. Sie dringen zudem bis zu 10 mm im Sinus piriformis und 5 mm in der Postkrikoidregion in die Mukosa ein. Im Bereich des hinteren Pharynxwand kann es zu einer Muskelbeteiligung kommen (Helliwell, 2003).

Supraglottische Plattenepithelkarzinome zeigen sich meist zum Zeitpunkt der Diagnose als eher undifferenziert mit großflächigem Wachstum ("Head and Neck: Laryngeal squamous cell carcinoma," n.d.).

1.1.5. Klassifikation

Zur Einführung einer einheitlichen Sprache in den onkologisch tätigen Disziplinen hat die Union of international cancer control (UICC) die TNM-Klassifikation veröffentlicht. Neben der einheitlichen Sprache hilft die TNM-Klassifikation auch bei der Planung der Therapie, der Erstellung von Prognosen bzw. Evaluationen von malignen Tumoren. Insbesondere in wissenschaftlichen Arbeiten wird durch die Klassifikation eine bessere Vergleichbarkeit geschaffen. Deshalb wird im Weiteren die TNM-Klassifikation der 7.Auflage verwendet. Außerdem stellt sie die gebräuchlichste Klassifikation für maligne Tumoren im Kopf-Hals-Bereich dar.

Die TNM-Klassifikation ist wie folgt definiert: Primärtumor (T), regionäre Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M). Außerdem wird anhand eines Vorsatzes angezeigt, ob es sich um eine klinische (c) oder pathologische (p) Klassifikation handelt.

Die Klassifikation der Fernmetastasierung (M) ist unabhängig von der anatomischen Struktur und wird deshalb bereits nachfolgend (Tab. 1) erläutert.

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 1, M-Klassifikation

Die N-Klassifikation für den Hypopharynx und die Supraglottis ist identisch. Daher wird sie bereits an dieser Stelle in Tab. 2 erläutert.

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
N2a	<i>Metastase(n) in solitären Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6cm in größter Ausdehnung</i>
N2b	<i>Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung</i>
N2c	<i>Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung</i>
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Tab. 2, N-Klassifikation Hypopharynx/Supraglottis

1.1.5.1. Hypopharynx

Das Hypopharynx spezifische T-Stadium ist in der Tabelle 3 dargestellt.

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

Tab. 3, T-Klassifikation Hypopharynx

1.1.5.2. Supraglottis

Nachfolgend wird in Tab. 4 das T-Stadium der Supraglottis erläutert.

T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
----	--

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

Tab. 4, T-Klassifikation Supraglottis

Mit Hilfe der kompletten TNM-Klassifikation kann der maligne Tumor in Stadien eingeteilt werden. Die UICC hat folgende Stadiengruppierung (Tab. 5) getroffen, die sowohl für den Hypopharynx als auch die Supraglottis gilt.

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

Tab. 5, Stadiengruppierung Hypopharynx/Supraglottis

1.1.6. Histologie

Maligne Tumore des oberen Aerodigestivtraktes sind zu 90% verhornende oder unverhornende Plattenepithelkarzinome. Aus 5% der Leukoplakien entsteht bei anhaltenden Noxen innerhalb von 10 Jahren ein invasives Karzinom (*Die Onkologie - Teil 1*, n.d.). Das verhornende Plattenepithelkarzinom zeigt ein solides Wachstum mit epidermoider Differenzierung. Es liegen im Gegensatz zum nicht-verhornenden Plattenepithelkarzinom Hornperlen vor. Außerdem kommt es zu unterschiedlich starken Ausreifungen der Tumorzellen. Das nicht-verhornende Plattenepithelkarzinom ist dahingegen eher ein gering differenziertes Karzinom ("el-IPH: Plattenepithelkarzinom · Pathologie für Zahnmediziner," n.d.). Zu den eher seltenen Formen zählen das verruköse, baseloide, papilläre und spindelzellförmige Plattenepithelkarzinom. Das verruköse Karzinom besticht durch ein exophytisches

Tumorwachstum mit papillären Aspekten. Spindelzellförmige Plattenepithelkarzinome weisen neben dem konventionellen Erscheinungsbild eine maligne Bindegewebskomponente auf. Insbesondere im Hypopharynx und der Supraglottis kommt es in seltenen Fällen zum Auftreten des baseloiden Plattenepithelkarzinoms. Es besticht durch basoloide Zellen, die dem invasiven Karzinom anliegen. Das papilläre Karzinom findet sich häufig im Bereich des Larynx und besitzt ein exophythisches oder papilläres Wachstum (Mozet and Dietz, 2010).

Die histopathologische Untersuchung teilt die Plattenepithelkarzinome anhand der Differenzierung, Proliferation, Nekroseneigung, Invasivität und Metastasierungs-fähigkeit in vier Stadien ein (Tab. 6). Die Stadien G1 und G2 werden auch als low grade bezeichnet. Analog dazu werden die Stadien G3 und 4 als high grade bezeichnet (TNM-Klassifikation, 7.Auflage 2009/2010).

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tab. 6, histopathologisches Grading

1.1.7. Noduläre Metastasierung

Die noduläre Metastasierung stellt den wichtigsten prognostischen Faktor bei Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses dar (Chan and Wei, 2013). Deshalb wird an dieser Stelle zunächst einmal auf allgemeine Aspekte der Lymphknoten (Lk) des Halses eingegangen.

Es befinden sich ca. 300 Lymphknoten im Bereich des Halses. Diese lassen sich, wie in Tab. 7 ersichtlich wird, in 7 Regionen einteilen.

Region	Bezeichnung
IA	Submentale Lk
IB	Submandibuläre Lk
IIA	Mediale kranioujuguläre Lk
IIB	Laterale kranioujuguläre Lk
III	Mediojuguläre Lk
IV	Kaudojuguläre Lk
VA	Lk des posterioren Dreiecks, oberhalb des Ringknorpels
VB	Lk des posterioren Dreiecks, unterhalb des Ringknorpels
VI	Kranioviszerale Lk, Zungenbein bis Sternun

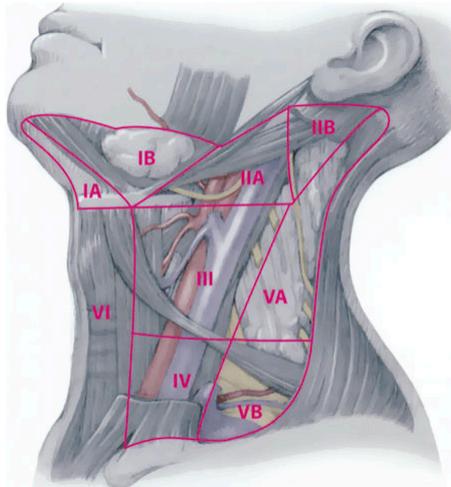


Bild 1, Topographie des Halslymphknoten (Werner, 2002)

Während des Wachstums eines Plattenepithelkarzinoms kommt es zu einem kontinuierlichen Ausbreitungsprozess von Tumorzellen. Dabei zeigt jeder Tumor ein individuelles Aggressionsverhalten. Durch Kommunikation in der Peripherie des Tumors mit der Lymphe, können Tumorzellen in die Lymphknoten eindringen. Die Anzahl der Zellen ist vom Tumor abhängig. Von den Tumorzellen sind nur ca. 0,01% in der Lage Metastasen zu bilden. Sind diese Zellen dazu in der Lage, erfolgt eine lymphogene Metastasierung des Karzinoms (Werner, 2002). Daher ist es notwendig, beeinflussende Faktoren und auch die Abflusswege der Lymphgefäße zu kennen. Als beeinflussende Faktoren werden das Tumorstadium, begleitende Entzündungen, Strahlentherapie und chirurgische Maßnahmen bei Werner (2002) aufgeführt. Weitergehend wird diskutiert, dass es bei Studien, die sich mit dem Metastasierungsverhalten von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich befassen, keine einheitlichen Kriterien gibt. Abzuleitende Gesetzmäßigkeiten sind daher nicht ohne weiteres zu treffen und erfolgen meist aus einer Zusammenstellung verschiedener Arbeiten.

Werner (2002) beschreibt für Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx Lymphabflusswege in die Regionen II und III, in seltenen Fällen auch die Region IV. Diese decken sich auch mit den Ergebnissen verschiedener Studien (z.B. Wiegand et al., 2010). Bezogen auf Plattenepithelkarzinome der Supraglottis werden auch die Regionen II und III als primäre Abflusswege beschrieben. Sollte es zu einem extralaryngealen Tumorwachstum kommen, sind Lymphknotenmetastasen in untypischen Regionen zu erwarten.

1.1.8. Diagnostik

Im symptomatischen Vordergrund der Patienten steht meist ein Globus- bzw. Fremdkörpergefühl. Die Bereiche des Hypopharynx und der Supraglottis gelten als sogenannte silent areas (Wendt et al., 2004a), da es hier meist erst bei fortgeschrittenen Tumorwachstum zu einer Symptomatik kommt (Pamejier et al., 1998). Dieser Aspekt liegt in ihrer anatomischen Funktionalität begründet.

Bei erwähnter Symptomatik stellt den Anfang der diagnostischen Untersuchung der HNO-ärztliche Spiegelbefund dar. Dieser besteht u.a. aus einer indirekten Laryngoskopie. Erhärtet sich dabei der Verdacht auf ein Karzinom, ist die Panendoskopie die weiterführende Diagnostik. Dabei wird der komplette obere Aerodigestivtrakt unter Vorschieben verschiedener Endoskope untersucht. Es ermöglicht eine genaue Beschreibung der Lokalisation des Tumors und dessen Ausdehnung. Weitergehend kann dadurch auch das evtl. Vorliegen eines Zweittumors beurteilt werden. Gleichzeitig erfolgt die Entnahme einer Gewebeprobe zur Diagnosesicherung (Wendt et al., 2004a).

Die Bildgebung bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches umfasst mehrere Methoden, die eine tiefere Beurteilung ermöglichen sollen. So werden zum Ausschluss von Fernmetastasen eine Computertomografie (CT) Thorax, ggf. eine Sonografie des Abdomens und im Einzelfall eine Skelettszintigrafie durchgeführt. Die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) des Halses dienen der anatomischen Beurteilung des Tumorwachstums, insbesondere hinsichtlich einer Lymphknotenbeteiligung und des extrakapsulären Wachstums (Wycliffe et al., 2007). Becker et al. (2008) beschreibt, dass die submukosale Tumorausdehnung nur mittels CT/MRT beurteilbar sei und es daher für die anschließende Therapieplanung unersetzlich ist. Pracy et al. (2016) beschreiben in der nationalen Leitlinie des Vereinigten Königreichs, dass das MRT eine höhere Sensitivität gegenüber dem CT aufweist, wenn die Invasion des Knorpels beurteilt werden soll. Im MRT kann das Weichteilgewebe besser beurteilt werden. Dahingegen ist es hinsichtlich der Spezifität dem CT unterlegen. Mittlerweile wird die Positronenemissionstomografie (PET) mit Fluordeoxyglukose (FDG) zunehmend ein Bestandteil der bildgebenen Diagnostik. Es lassen sich dadurch insbesondere die Tumoraggressivität, Lymphknotenbeteiligung und Rezidive beurteilen. Durch eine Kombination von PET und CT wird zudem die Interpretationsgenauigkeit verbessert (Wendt et al., 2004a). B-Sonografien des Halses sind insbesondere für die Beurteilung des Lymphknotenstatus das Mittel der Wahl. Werner (2002) beschreibt eine Sensitivität für die B-Sonografie mit Feinnadelbiopsie bei der Detektion von

Lymphknotenmetastasen von 93-95% und eine Spezifität von 87-93%. Doch auch ohne eine Feinnadelbiopsie ist die B-Sonographie hinsichtlich der Sensitivität dem CT und MRT ebenbürtig, wenn nicht überlegen. Dennoch bestehen auch Problematiken. Es gibt keine eindeutigen Kriterien für eine Malignität. Außerdem liegen in 40% der nicht vergrößerten Lymphknoten (Lk) Absiedlungen von Metastasen vor. Daher bildet eine genaue Dokumentation des Lymphknotenstatus einen wichtigen Bestandteil für die anschließenden therapeutischen Entscheidungen (Werner, 2002). Eine endgültige und präzise Aussage über den Lymphknotenstatus kann letztendlich nur mittels Neck dissection (ND) gestellt werden.

Zusammenfassend ermöglichen die aufgeführten diagnostischen Mittel eine klinische Einschätzung der TNM-Klassifikation und dadurch ermöglichen sie eine passende Therapieplanung.

1.1.9. Therapie

Lange Zeit galt die Blockoperationstechnik als Mittel der Wahl bei Kopf-Hals-Tumoren. Es bedurfte in vielen Fällen einer Mitnahme der Mandibula, da man bemüht war, alle Tumorausläufer zu entfernen. Die entstandenen Defekte mussten aufwendig mittels Lappenplastiken und Gewebetransfers versorgt werden. Die Ergebnisse waren jedoch nicht zufriedenstellend und hinterließen Kau-, Schluck- und Sprachbeeinträchtigungen. Zudem war auch die Ästhetik beeinträchtigt. Durch neue Erkenntnisse im Bereich des Lymphabflusses und Metastasierungsverhaltens wurde eine enorale bzw. transorale Tumorsektion möglich. Zudem fand im selben oder in einem zweiten Eingriff eine Neck dissection statt. Auch für die Larynx Tumore wurden Kehlkopf- und stimmerhaltende Teilresektionen möglich. Des Weiteren fand in den 1960er Jahren der CO₂-Laser Einzug in die Kopf-Hals-Chirurgie, so dass eine mikroskopgekoppelte, mikro-laryngoskopische Resektion der Tumoren erfolgen konnte. Dennoch konnten insbesondere die fortgeschrittenen Karzinome nicht enoral bzw. transoral reseziert werden. Daher griff man hier auf die Radiochemotherapie oder plastisch-rekonstruktive Chirurgie zurück (Wendt et al., 2004).

Das zervikale Metastasierungsverhalten des Tumors in die Halslymphknoten ist Bestandteil der Therapieplanung von Kopf-Hals-Tumoren und erfolgt entweder mittels chirurgischer Lymphknotenausräumung (Neck dissection) oder mittels Strahlentherapie. Die Neck dissection kann in verschiedenen Formen erfolgen. In Anlehnung an die Blockoperationstechniken werden bei einer radikalen Neck dissection die Halslymphknoten unter Mitnahme der V. jugularis interna, dem M. sternocleidomastoideus und dem N. accessorius entfernt. Bei der

modifiziert bzw. funktionellen Neck dissection werden die genannten Nachbarstrukturen geschont. Dies trägt laut der Erstbeschreiber Suarez (1963) und Bocca u. Pignatoro (1967) zu einer geringeren Morbidität bei. Eine weitere Form stellt die selektive Neck dissection dar. Hierbei erfolgt die Lymphknotenausräumung nur von bestimmten Regionen (siehe Tab. 7). Die Regionen orientieren sich am Metastasierungsverhalten des Primarius. Die Frage, wann und in welcher Form eine Neck dissection stattfinden sollte, ist Bestandteil wissenschaftlicher Diskussionen. Bei diagnostisch erkennbaren Lymphknotenmetastasen, d.h. einem cN+, sollte eine Strahlentherapie bzw. eine Neck dissection erfolgen. Im Rahmen einer operativen Versorgung des Primarius findet meist eine Neck dissection statt. Die Art dieser ist abhängig von verschiedenen Kriterien und wird näher in 1.1.9.1 und 1.1.9.2 betrachtet. Bei einem klinisch negativen Lymphknotenbefund (cN0) erfolgt in den meisten Fällen trotzdem eine Neck dissection, da bei Hypopharynx-Tumoren in bis zu 50% der Fälle und bei Supraglottis-Tumoren in bis zu 43% der Fälle okkulte Lymphknotenmetastasen vorliegen (Wendt et al., 2004). Die Frage hinsichtlich einer uni- oder bilateralen Versorgung des Halses ist auch Bestandteil der Diskussionen. Diezbezüglich wird in 1.1.9.1 und 1.1.9.2 näher eingegangen.

1.1.9.1. Hypopharynx

Die Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx werden stadien- und lageabhängig behandelt. Zunächst soll die Therapie von Plattenepithelkarzinomen, die früh diagnostiziert wurden und ein niedriges **T-Stadium T1/T2** aufweisen, beschrieben werden. Sowohl Pracy et al. (2016) als auch Chan and Wei (2013) beschreiben, dass eine chirurgische Resektion des Tumors sich in den Überlebensraten gleichwertig gegenüber einer Radiochemotherapie zeigt. Die Phase III Studie der *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* untermauerte diese Annahme. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die rezidiv- und tumorfreie 5-Jahres-Überlebensrate zwischen Patienten, die eine primäre Operation mit adjuvanter Radiotherapie (RT) ohne Chemotherapie und Patienten die primär eine Radiochemotherapie (RCT) erhielten (Lefebvre et al., 1996). Als operative Maßnahmen bei Hypopharynx-Tumoren in einem niedrigen Stadium kann eine transorale Laserresektion erfolgen. Sollte es sich um einen Tumor handeln, der endoskopisch schlecht einstellbar oder zu ausgedehnt ist, sollte eine Pharyngotomie durchgeführt werden (Fujiwara et al., 2018). Hung et al. (2017) und Martin et al. (2008) untersuchten die Durchführung der transoralen Laserchirurgie (TLC) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx. In der Arbeit von Martin et al. (2008) wird nach einer TLC eine 5-Jahres-Überlebensrate für die

Stadien I und II von 73% angegeben. Zudem stellen sich hinsichtlich der Organerhaltung und der Lebensqualität zufriedenstellende Ergebnisse ein (Hung et al., 2017). Daher sehen beide Autoren die TLC als eine gute Operationsoption an. Park et al. (2010) gehen in ihrer Arbeit einen Schritt weiter und beschreiben erfolgreiche transorale robotergesteuerte laserchirurgische Eingriffe (TORS) bei Hypopharynx-Karzinomen in frühen Stadien. Voraussetzung für eine Durchführung einer TORS ist eine vollständige Einsehbarkeit des Karzinoms. Sollte diese nicht gegeben sein, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Schädigung von gesunden Strukturen und Blutungen (Fujiwara et al., 2018). Folglich stehen bei Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx in niedrigen Stadien verschiedene operative Resektionsmöglichkeiten zur Verfügung. Um die Prognose der operativen Maßnahme zu verbessern, kann gegebenenfalls eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie erfolgen (Fujiwara et al., 2018).

Bei Tumoren mit einem **T-Stadium T3/T4** bedarf es einer umfassenderen chirurgischen Resektion. Eine totale Laryngotomie und partielle Pharyngotomie ist bei Patienten indiziert, die ein entsprechend ausgedehntes Tumorwachstum aufweisen. Sollte der Tumor die Postkrikoidregion infiltrieren, ist meist eine totale Laryngotomie indiziert (Chan and Wei, 2013). Eine Herausforderung bei der primären chirurgischen Versorgung stellt die Rekonstruktion des Pharynx unter Erhalt der Sprech- und Schluckfunktion dar. Die Art der Rekonstruktion ist abhängig vom Patienten und den Fähigkeiten des Operateurs (Pracy et al., 2016).

Bei inoperablen Tumoren dient die simultane Radiochemotherapie (RCT) als Alternative zur primären operativen Therapie der Hypopharynx-Karzinome.

Der Umgang mit den Halslymphknoten stellt neben der Versorgung des Primarius eine wichtige Komponente in der Therapieplanung dar. Der Anteil an Halslymphknotenmetastasen liegt bei den Hypopharynx-Karzinomen je nach Tumorgröße und Lokalisation bei 30-50% (Wendt et al., 2004). Ein chirurgischer Eingriff in Form einer ND dient sowohl der Diagnostik als auch der Therapie. Erst durch eine abschließende pathologische Auswertung der Lymphknoten kann der N-Status beurteilt werden. Dies liegt insbesondere an hohen falsch-negativen Raten (Ferlito et al., 2006). Deshalb sollte auch bei einem klinischen N0-Status nach Buckley und MacLennan (2000) eine selektive ND der Level II-IV durchgeführt werden. Die Level I und IIB können aufgrund der niedrigen Inzidenz bei cN0-Status und dem höheren Komplikationsprofil von der ND ausgenommen werden. Eine ähnliche Annahme sei auch bei cN+ möglich, da es in diesen Fällen meist zu einer postoperativen Bestrahlung kommt (Wiegand et al., 2010). Bei einem positiven klinischen Lymphknotenstatus (cN+) sollte nach Pracy et al. (2016) eine modifizierte radikale ND Bestandteil der Therapie sein. Ferlito et al. (2006) sieht die Möglichkeit, dass

anstatt der modifiziert radikalen ND auch die selektive ND genutzt werden könnte. In beiden Fällen sollte eine postoperative RT angeschlossen werden. Bisher liegen zu dieser Thematik nur retrospektive Studien vor. Die bisher erwähnten Therapiemöglichkeiten bezogen sich auf die ipsilaterale Seite des Halses. Eine ND der kontralateralen Seite sollte bei Beteiligung der medialen Wand des Sinus piriformis, der Postkrikoidregion, der hinteren Pharynxwand, bei fortgeschrittenem Stadium und/oder ipsilateral tastbaren Lymphknoten erfolgen (Chan and Wei, 2013). Auch eine Mittellinienüberschreitung stellt nach Pracy et al. (2016) eine Indikation zur kontralateralen Versorgung dar. Dennoch bleibt dies eine kontroverse Thematik. Murakami et al. (1987) beschrieben schon früh eine großzügigere Handhabung. Bei allen Hypopharynx-Tumoren bis auf solche, die laut Aussage der Autoren gut differenziert sind und in einem niedrigen Stadium vorliegen, sollte eine kontralaterale ND regelhaft stattfinden. Ähnlich sehen es Aluffi et al. (2006) in ihrer Arbeit, die die gleiche Empfehlung für Karzinome des Sinus piriformis geben.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Therapieplanung von Plattenepithelkarzinomen individuell erfolgen muss. Dies ist insbesondere bei der Wahl einer allein ipsilateralen oder einer beidseitigen ND der Fall, da hierzu keine ausreichenden Daten existieren. Zudem wird diese weiterhin durch kontinuierliche retro- und prospektive Analysen der Resultate weiterentwickelt.

1.1.9.2. Supraglottis

Die Therapie der Plattenepithelkarzinome der Supraglottis sollte eine Heilung bei maximaler Funktionserhaltung des Kehlkopfes zum Ziel haben (Jones et al., 2016).

Supraglottische Karzinome im Stadium T1-T2: Die primäre Tumorversorgung kann mittels Radiotherapie, transoraler mikrochirurgischer Laserresektion (TLM) oder offener Larynxchirurgie erfolgen (Jones et al., 2016). Mittlerweile wird der Einsatz von transoraler robotergesteuerter Laserchirurgie diskutiert. Kayhan et al. (2014) bezeichnen diese Methode in ihrer Arbeit als machbar und sicher. Dennoch fehlen noch Studien, die ein längeres Zeitfenster hinsichtlich der Nachsorgeuntersuchungen erfassen. Darüber hinaus rechtfertigt der Aufwand bislang nicht den Einsatz des Roboters und die TLM ist weiterhin zu favorisieren.

Eine offene Larynxchirurgie erfolgt in Form einer Larynxteilresektion. Postoperativ zeigt sich bei der Larynxteilresektion ein erhöhtes Risiko für Aspirationen insbesondere sofern Anteile der Aryhöcker betroffen sind (Benito et al., 2011). Das Aspirationsrisiko ist generell stark abhängig von der Lage des Tumors. Eine Resektion von Teilen der Epiglottis und der

Aryhöcker ist mit einem erhöhten Aspirationsrisiko verbunden (Wiegand, 2016). Eine transorale Laserchirurgie mittels CO₂-Laser ist möglich, wenn sich der Tumor gut endoskopisch einstellen lässt. Bei dieser Maßnahme zeigt sich ein geringeres Risiko für Aspirationen (Wendt et al., 2004). Außerdem zeigt sich ein erhöhtes Aspirationsrisiko bei Patienten über 65 Jahre (Chiesa Estomba et al., 2016).

Auch eine RT kann bei supraglottischen T1-/T2-Tumoren grundsätzlich als primäre Therapie in Betracht gezogen werden (Wendt et al., 2004).

Bei supraglottischen Karzinomen muss mit einem höheren Risiko an okkulten Lymphknotenmetastasen gerechnet werden. Werner (2002) gibt eine okkulte Metastasierung im Bereich der Supraglottis von 16-43% an. Dahingegen liegt die okkulte Metastasierung auf glottischer Ebene bei 0,5-12%. Daher bedarf es auch bislang bei Tumoren im T1- oder T2-Stadium und klinisch unauffälligen Halslymphknoten einer bilateralen selektiven ND oder einer postoperativen RT. Im Falle eines cN+ Status besteht in der Regel die Indikation zu einer postoperativen RT (Wendt et al., 2004).

Supraglottische Karzinome in den Stadien T3-T4 zeigen eine Heilungsrate von 50%. In 30-40% der Fälle liegen Lymphknotenmetastasen vor. Fernmetastasen treten in 30% der Fälle auf (Licitra et al., 2003). Als therapeutische Optionen stehen eine totale Laryngektomie oder eine primäre Radiochemotherapie zur Verfügung. Sollte es im T4-Stadium zu einer Infiltration des Tumors ins Weichteilgewebe oder in den Kehlkopfknorpel kommen, ist eine totale Laryngektomie grundsätzlich der primären Chemotherapie vorzuziehen (Jones et al., 2016). Dennoch wird im fortgeschrittenen Tumorstadium die Wahl der Therapie kontrovers diskutiert (Licitra et al., 2003). Brandstorp-Boesen et al. (2017) beschreiben eine Radiochemotherapie in fortgeschrittenen T-Stadien als prognostisch ungünstig. Ganly et al. (2009) und Sessions et al. (2005) hingegen konnten diesen Zusammenhang in ihren Studien nicht nachweisen.

In der Therapie der Plattenepithelkarzinome der Supraglottis besteht in der Literatur eine übereinstimmende Meinung, dass bei einem klinisch positiven N-Status eine bilaterale ND durchgeführt werden sollte (Jones et al., 2016). Ob dies jedoch auch bei einem klinisch negativen N-Status der Fall sein sollte, wird kontrovers diskutiert. So sehen Gallo et al. (2000) die generelle Notwendigkeit bei jedem supraglottischen Karzinom gegeben. Dahingegen sind Çağlı et al. (2007) der Auffassung, die Entscheidung über eine ipsilaterale oder bilaterale ND von der anatomischen Lage des Primarius abhängig zu machen.

1.2. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der nodulären Metastasierung des Plattenepithelkarzinoms des Hypopharynx sowie der Supraglottis. Die Neck dissection (ND), die meist im Rahmen der operativen Versorgung der genannten Plattenepithelkarzinome stattfindet, dient der Diagnostik, der Klassifikation und der Prognose des Karzinoms.

Die Literatur bietet einige Nachweise zur Bedeutung einer Neck dissection:

- a. Metastasierte Lymphknoten stellen einen der wichtigsten prognostischen Faktoren bezogen auf die Überlebensrate dar (Werner, 2002) (Wendt et al., 2004) (Chan and Wei, 2013).
- b. Barroso et al. und Amar et al. beschreiben in der bildgebenden präoperativen Diagnostik falsch-negative Raten von 46,6% bzw. 44%, so dass der histologischen Sicherung weiterhin eine große Bedeutung zukommt. (Barroso Ribeiro et al., 2012)(Amar et al., 2009).
- c. Bislang liegen nur wenige aussagekräftige Daten zu Hypopharynxkarzinomen vor, die einen therapeutischen Nutzen einer kontralateralen selektiven ND (II-IV) bei klinisch negativen Lymphknotenstatus (cN0) aufweisen (Chan and Wei, 2013).
- d. Eine beidseitige ND sollte Anwendung finden bei positiven nodulären Befund (cN+) und bei zahlreichen insbesondere eher medial gelegenen Lymphknoten.
 - i. Diese umfasst bezogen auf Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx eine Beteiligung der medialen, ventralen und posterioren Wand, der post-cricoid Region, eine Mittellinienüberschreitung, ipsilateral palpable Lymphknoten und ein klinisches Stadium IV (Chan and Wei, 2013).
 - ii. Bezüglich der supraglottischen Karzinome sollte eine kontralaterale ND dann erfolgen, wenn es zu einem bilateralen, zentralen oder lateralen Wachstum mit palpablen Lymphknoten kommt (Cağli et al., 2007).

- e. Die genannten Einschätzungen zur Indikation einer kontralateralen ND wurden in der Literatur häufig anhand von Patientenkollektiven erarbeitet, die zuvor in cN0 und cN+ aufgeteilt wurden. Erst in Kontrolluntersuchungen kam es meist zu einer ND der kontralateralen Seite mit anschließender Analyse der Tumoranatomie (DeSanto et al., 1990) (Johnson et al., 1994) (Kowalski et al., 1995) (Andersen et al., 1996) (Gallo et al., 2000) (Ferlito et al., 2001) (Amar et al., 2009) (Varghese et al., 2009)
- f. Bisher haben sich nur Spector et al. mit der Bedeutung der aryepiglottischen Falte im Zusammenhang mit dem resultierenden nodulären Metastasierungsverhaltens beschäftigt (Spector et al., 1995a).
- g. Die bisherigen Arbeiten weisen teilweise nur geringe Zahlen bezüglich Tumoren des T1-Stadiums in den Patientenkollektiven aus. (Murakami et al., 1987) (Varghese et al., 2009) (Amar et al., 2009)
- h. Es liegen nahezu keine Arbeiten vor, die sich mit lokalisationsübergreifenden Tumoren des Hypopharynx und der Supraglottis beschäftigen (Murakami et al., 1987) (Varghese et al., 2009).

Aus den aufgeführten Angaben der Vergleichsarbeiten, ergibt sich der Bedarf für eine weitere Analyse dieser Thematik. Es soll das Ziel der vorliegenden Arbeit sein, dass durch eine spezifischere Analyse der nodulären Metastasierung eine Konsequenz für das aktuelle operative Vorgehen abgeleitet werden kann. Die Bedeutung des Ausmaßes eines operativen Vorgehens wurde bislang nur unzureichend untersucht. Daher geht die retrospektive Datenanalyse folgenden Fragestellungen nach:

1. Ergeben sich durch die konsequente Einbeziehung von Patienten, bei denen eine beidseitige ND im Rahmen der chirurgischen Therapie durchgeführt wurde, unterschiedliche Zusammenhänge hinsichtlich des nodulären Metastasierungsverhaltens?
2. Hat bei einem Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx oder der Supraglottis die Beteiligung spezifischer Unterbezirke des Primarius Auswirkung auf die lymphogene Metastasierungsneigung?

3. Zeigen Karzinome des Hypopharynx oder der Supraglottis im Stadium T1 ein anderes Metastasierungsverhalten als in den Stadien T2-T4?
4. Haben Karzinome, die sich über mehrere Unterbezirke des Hypopharynx und der Supraglottis erstrecken ein anderes Metastasierungsverhalten, als Tumore, die nur einer Region des Hypopharynx oder der Supraglottis zuzuordnen sind?
5. Welche Konsequenzen ergeben sich für die Indikation zur ein- oder beidseitigen Neck dissection bei Karzinomen des Hypopharynx und der Supraglottis?

2. Material und Methode

2.1. Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von 2002 bis 2016 wurden alle Patienten des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf ausgewertet, bei denen ein Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx bzw. der Supraglottis oder einer gemischten Form der beiden genannten Karzinome diagnostiziert wurde. In die Arbeit aufgenommen wurden davon 148 Patienten, bei denen eine ein- oder beidseitige ND im Rahmen der primären operativen Versorgung stattgefunden hat. Die retrospektive Auswertung erfolgte durch Erfassung vorher festgelegter, spezifischer Parameter der Patienten, die anhand der Operationsberichte, Pathologiebefunde und weiterer bildgebender diagnostischer Befunde (Sonografie, CT, MRT) gewonnen wurden.

2.2. Auswertung

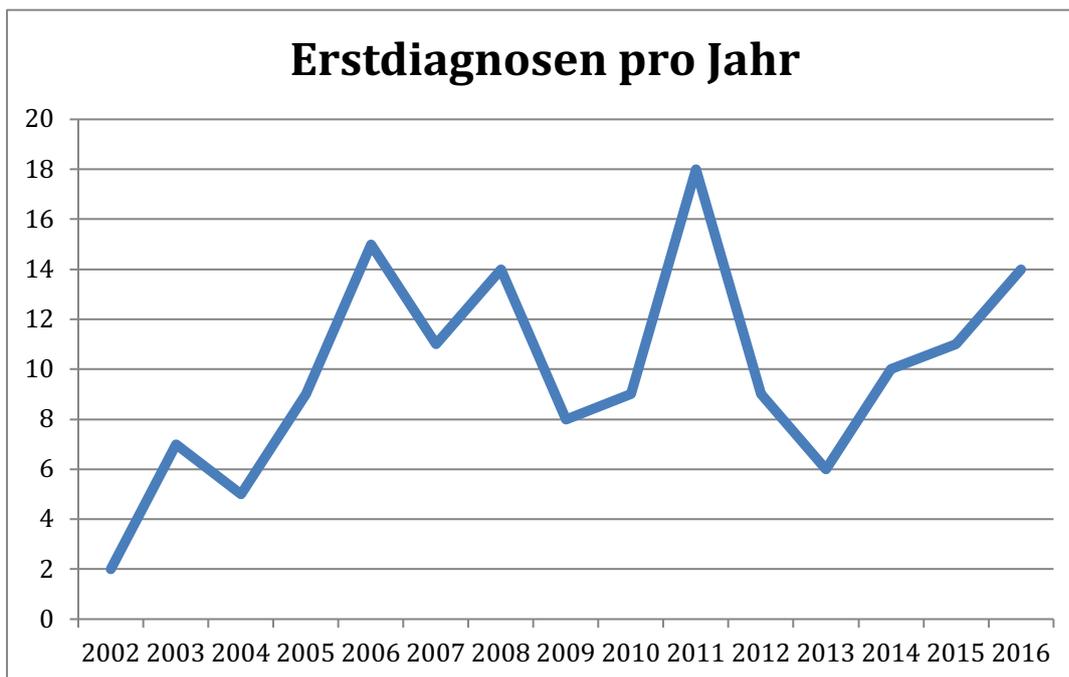
Die Daten der 148 Patienten wurden auf das Alter, das Geschlecht, die TNM-Klassifikation, das Grading, den Zeitpunkt der Erstdiagnose, die Art und die Ergebnisse der Neck dissection sowie der Lokalisation des Primärtumors hin untersucht. Bei der Lokalisation des Primärtumors wurde weitergehend nach der Seite und Größe des Primärtumors, der Mittellinienüberschreitung, sowie der Beteiligung an der aryepiglottischen Falte, ventralen und lateralen Wand des Sinus piriformis, des Zungengrundes und des Ösophaguseinganges geschaut. Hinsichtlich der ND fanden die Art, die Seite und die Ergebnisse Einzug in die statistische Auswertung. Als Ergebnis einer ND wurden die Anzahl der entfernten Lymphknoten, die Anzahl der metastasierten Lymphknoten sowie eine etwaige Kapselüberschreitung der Metastasen erfasst.

Alle Daten wurden mittels Excel-Tabelle festgehalten und anschließend mit Hilfe des Statistikprogrammes R auf Zusammenhänge hin überprüft. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test und in speziellen Fällen dem Fisher-Test. Beide Testverfahren wurden in der Vorbereitung der Arbeit mit dem Koordinierungszentrum für klinische Studien der Universität Düsseldorf abgestimmt.

3. Ergebnisse

3.1. Zeitpunkt der Erstdiagnosen

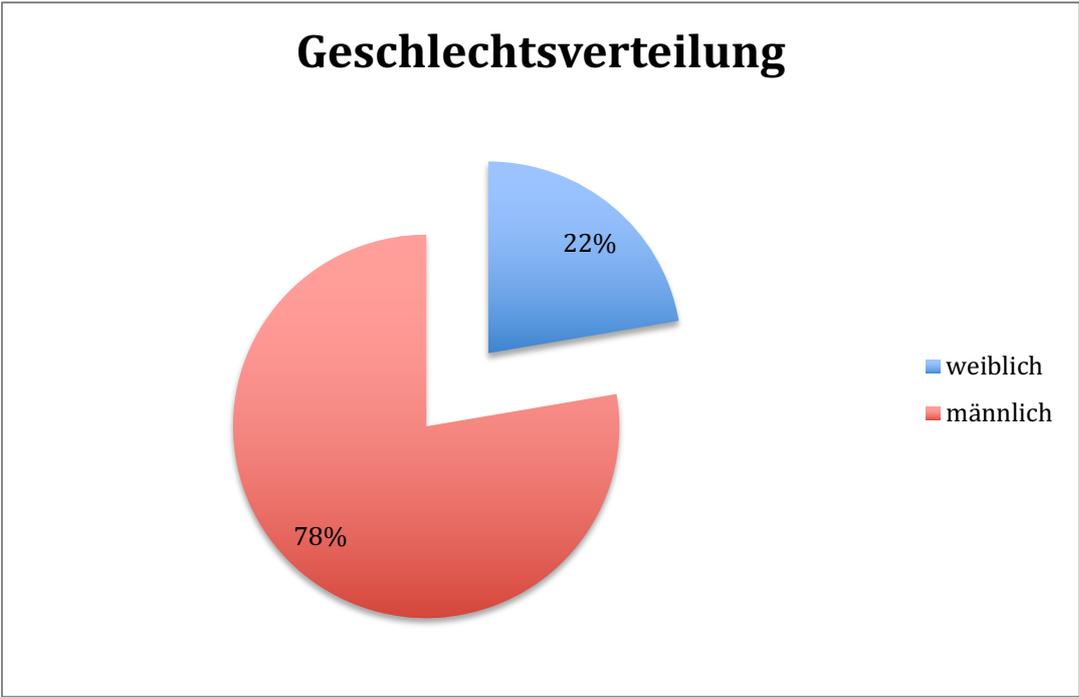
Im Zeitraum von 2002-2016 wurde bei 148 Patienten die Diagnose Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx und der Supraglottis gestellt. Im jährlichen Durchschnitt sind dies 10,57 Patienten. Nur in den Jahren 2002 und 2004 waren es weniger als 6 Patienten.



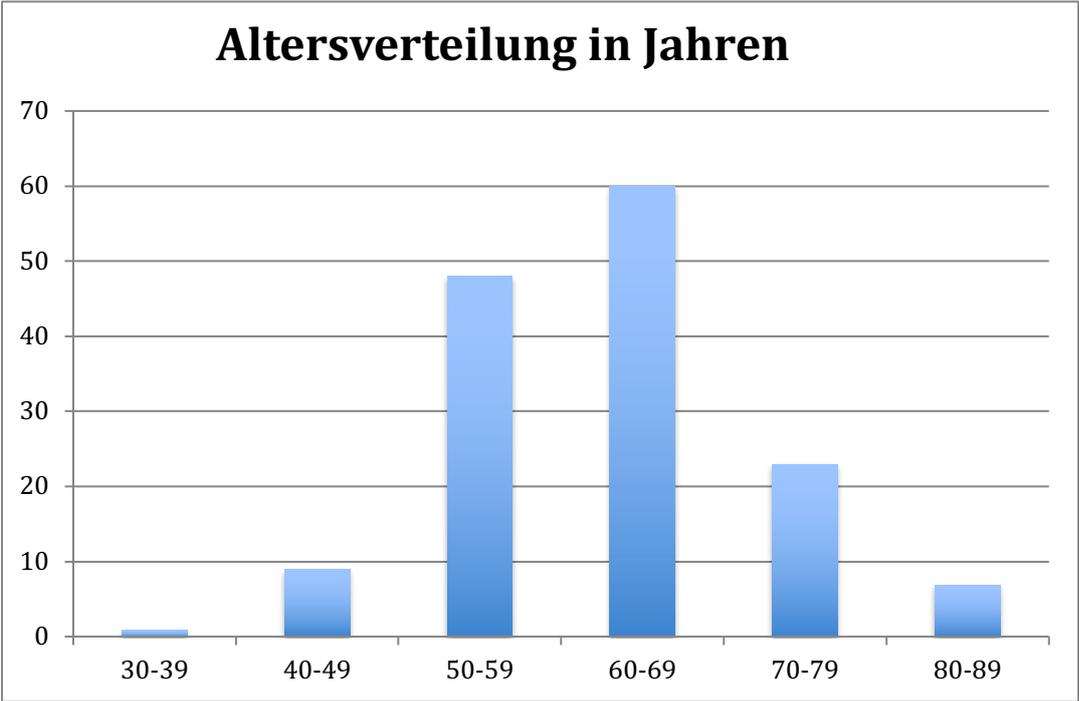
Grafik 1, Zeitpunkt der Erstdiagnosen nach Jahr

3.2. Geschlechts- und Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Im Gesamtkollektiv waren 115 Patienten männlich (78%) und 33 Patienten weiblich (22%). Die Altersspanne erstreckte sich von 38 bis 86 Jahren. Der Median betrug geschlechtsübergreifend 62 Jahre. Bezogen auf alle männlichen Patienten lag der Median ebenfalls bei 62 Jahren. Das weibliche Kollektiv hatte einen Median von 61 Jahren. Circa 73% des Gesamtkollektivs befinden sich im Altersbereich zwischen 50-69 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Das männliche Patientenkollektiv wies eine Altersspanne von 38-86 Jahren auf. Im weiblichen Patientenkollektiv erstreckte sich die Altersspanne von 46-84 Jahren.



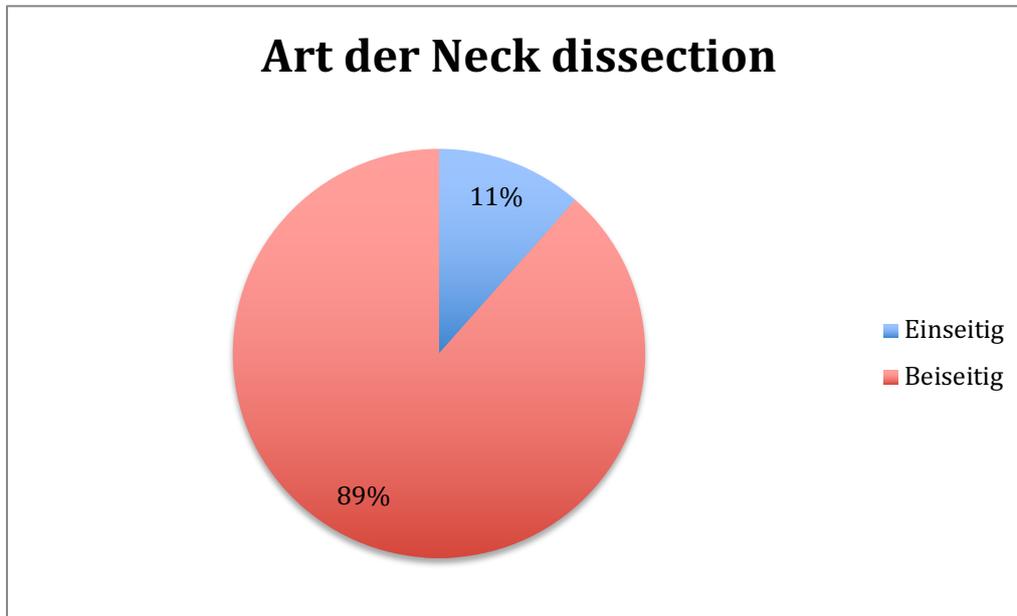
Grafik 2, Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs



Grafik 3, Altersverteilung des Gesamtkollektivs nach Jahren

3.3. Art der Neck dissection im Gesamtkollektiv

Von den 148 Patienten erhielten in der primären operativen Versorgung 131 Patienten (89%) eine beidseitige ND. Bei den restlichen 17 Patienten (11%) erfolgte eine einseitige ND.



Grafik 4, Art der Neck dissection des Gesamtkollektivs

3.4. Lokalisation des Primärtumors

Das Gesamtkollektiv wurde anhand der Lokalisation des Primärtumors in vier Gruppen aufgeteilt. Karzinome des Hypopharynx, die sich nur auf diesen beschränkten, fanden sich bei 55 Patienten (37,2%). Bei Karzinomen der Supraglottis waren es 45 Patienten (30,2%). Mehr als 67% der Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom, welches sich auf eine der beiden Lokalisation beschränkte. Bei circa einem Drittel der Patienten lag eine lokalisationsbedingte Mischform vor. Hierbei wurden die Oro-Hypopharynx-Karzinome (9/6,1%) der Gruppe Hypopharynx und die Supraglottisch-Glottischen (18/12,2%) Karzinome der Gruppe Supraglottisch zugeordnet. 9 Patienten (6,1%) wiesen Plattenepithelkarzinome auf, die sich anatomisch im Bereich beider Hauptlokalisationen darstellten. In 12 Fällen (8,1%) lag eine mehrere anatomische Strukturen übergreifende Lokalisation vor.

In der weiteren deskriptiven Darstellung werden 3 Gruppen gebildet: Lokalisation Hypopharynx (n=64), Lokalisation Supraglottisch (n=63) und Lokalisation gemischt (n=21).

Lokalisation Hypopharynx	n (=148)	%-Anteil
Hypopharynx	55	37,2%
Oro-Hypopharynx	9	6,1%
Gesamt	64	43,2%

Lokalisation Supraglottis	n (=148)	%-Anteil
Supraglottisch	45	30,4%
Supraglottisch-Glottisch	18	12,2%
Gesamt	63	42,6%

Lokalisation Gemischt	n (=148)	%-Anteil
Hypopharynx-Supraglottisch	6	4,1%
Hypopharynx-Supraglottisch-Glottisch	3	2,0%
Gesamt	9	6,1%

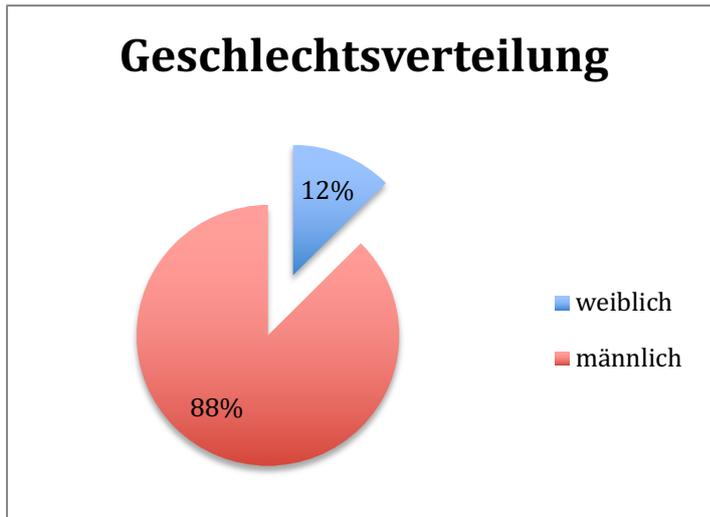
Lokalisation gemischt andere	n (=148)	%-Anteil
Oro-Hypopharynx-Larynx	1	0,7%
Larynx-Hypopharynx	1	0,7%
Oro-Hypopharynx-Supraglottisch	3	2,0%
Zugengrund-Oro-Hypopharynx	1	0,7%
Zugengrund-Hypopharynx	1	0,7%
Zungen-Supraglottisch	2	1,4%
Transglottisch	3	2,0%
Gesamt	12	8,1%

Tab. 8, Lokalisationen des Primärtumors aufgeteilt in vier Gruppen

3.4.1. Hypopharynx

3.4.1.1. Geschlechtsverteilung

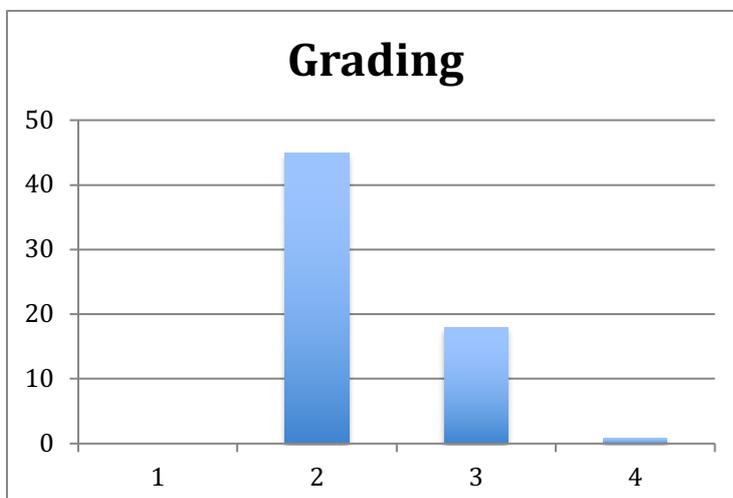
Von den 64 Patienten, die unter die Lokalisation Hypopharynx fallen, sind 56 Patienten (88%) männlichen und 8 (12%) weiblichen Geschlechts.



Grafik 5, Geschlechtsverteilung der Lokalisation Hypopharynx

3.4.1.2. Grading

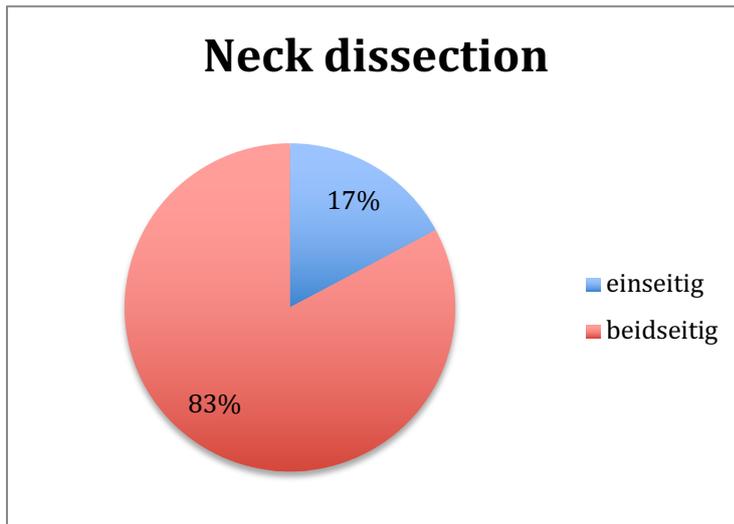
Bezüglich der histopathologischen Begutachtung wurden 45 von 64 (70,3%) der Patienten mit der Lokalisation Hypopharynx als mäßig differenziert (Grading 2) klassifiziert. Als schlecht differenzierte Karzinome (Grading 3) wurden 18 (28,1%) klassifiziert. 1 von 64 Karzinome wurde als undifferenziertes Plattenepithelkarzinom (Grading 4) eingeordnet.



Grafik 6, Häufigkeitsverteilung des Grading Lokalisation Hypopharynx

3.4.1.3. Neck dissection

An 53 Patienten (83%) der Lokalisation Hypopharynx wurde in der primären operativen Versorgung eine beidseitige ND durchgeführt. Bei 11 Patienten (17%) hingegen nur eine einseitige ND.

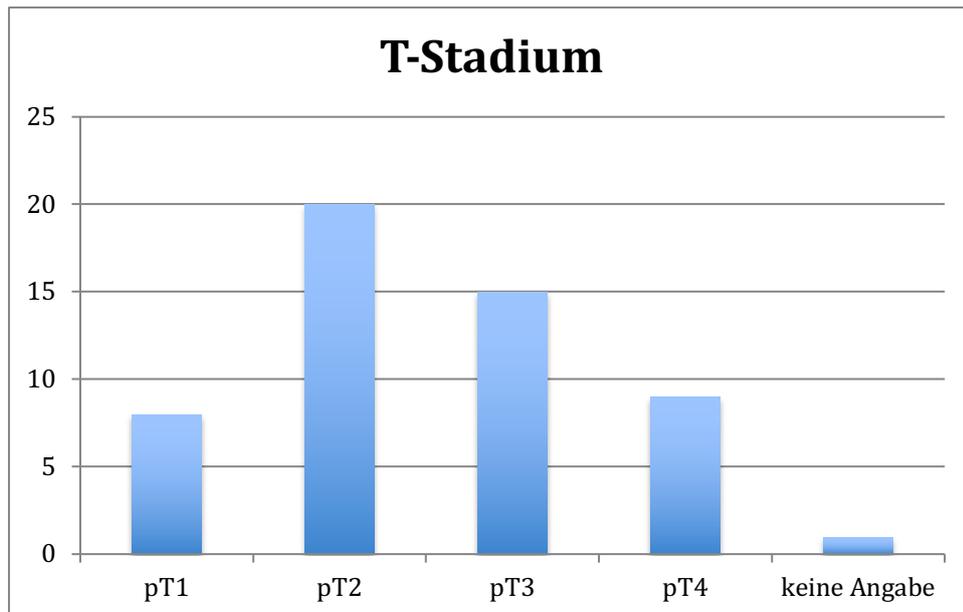


Grafik 7, Seite der Neck dissection Lokalisation Hypopharynx

3.4.1.4. T-Stadium

(ab 3.4.1.4 werden nur Patienten mit beidseitiger Neck dissection berücksichtigt.)

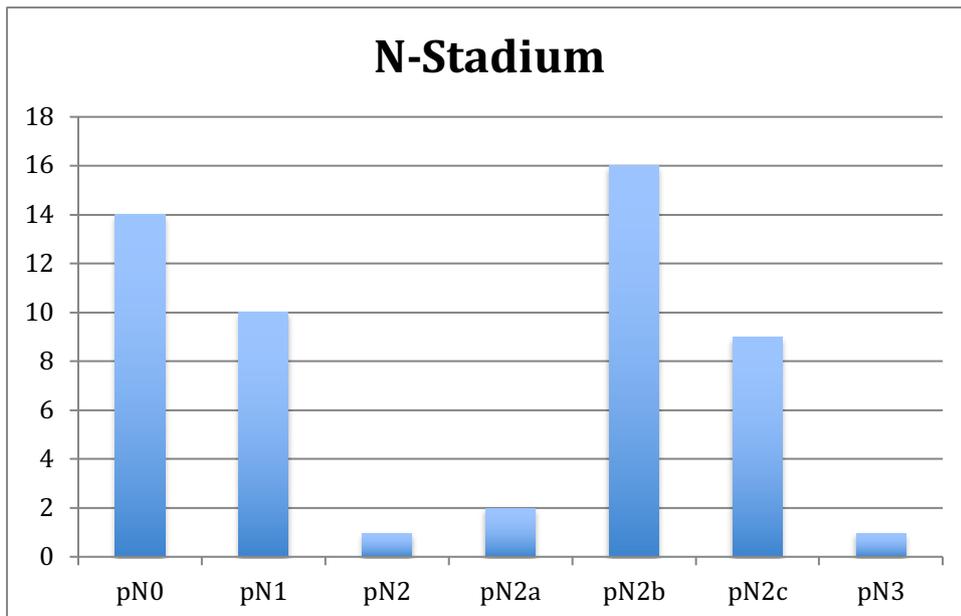
In der Häufigkeitsverteilung des pathologischen T-Stadium bei der Lokalisation Hypopharynx wurden 8 Fälle als pT1 (15,1%) klassifiziert. Den größten Anteil stellen die Klassifikationen pT2 (37,7%) und pT3 (28,3%) dar. Als pT4 wurden 9 Fälle (17%) eingeordnet. Zudem ist anzumerken, dass sich das Kollektiv um 11 Patienten reduziert hat. Es wurden nur Patienten mit einbezogen, die eine beidseitige ND erhielten. Des Weiteren lag in einem Fall keine Angabe über das pathologische T-Stadium vor. Die Bedeutung des T-Stadiums im Rahmen der TNM-Klassifikation kann der Grafik 8 entnommen werden.



Grafik 8, Häufigkeitsverteilung des pathologischen T-Stadiums Lokalisation Hypopharynx

3.4.1.5. N-Stadium

Bei 14 von 53 Patienten (26,4%) ergaben die histopathologischen Untersuchungen keinen Anhalt auf Lymphknotenmetastasen. Dahingegen wurden bei 54,7% (29 Fälle) der Patienten ipsilaterale Metastasen in den Lymphknoten diagnostiziert. Insbesondere das Stadium pT2b wurde mit 16 Fällen (30,2%) am häufigsten festgestellt. Das Stadium pN3 bedeutet nicht zwangsläufig, dass kontralaterale Lymphknotenmetastasen vorliegen. Im vorliegenden Patientenkollektiv liegen in allen pT3 Stadien auch kontralaterale Metastasen vor. Daher kam es in 10 von 53 Fällen (18,9%) zu ipsi- und kontralateralen Lymphknotenmetastasen. Auch in dieser Darstellung ist werden nur Patienten einbezogen, die eine beidseitige ND erhielten. Das Gesamtkollektiv liegt daher bei 53 Patienten.



Grafik 9, Häufigkeitsverteilung des N-Stadiums Lokalisation Hypopharynx

3.4.2. Supraglottis

3.4.2.1. Geschlechtsverteilung

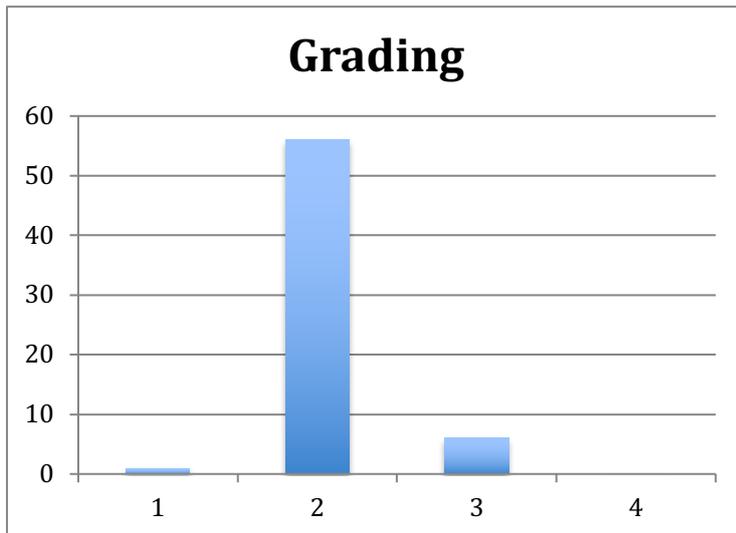
Von den 64 Patienten, die unter die Lokalisation Supraglottis fallen, sind 42 Patienten (67%) männlichen und 21 (33%) weiblichen Geschlechts.



Grafik 10, Geschlechtsverteilung Lokalisation Supraglottis

3.4.2.2. Grading

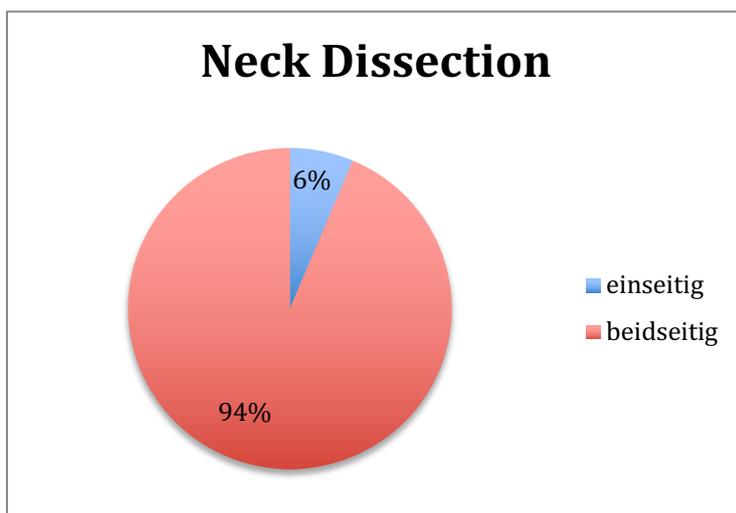
Die histopathologische Klassifizierung des Plattenepithelkarzinoms Lokalisation Supraglottis ergab, dass in 88,9% der Fälle ein mäßig differenziertes Karzinom (Grading 2) vorlag. In 6 Fällen (9,5%) lag ein schlecht differenziertes Plattenepithelkarzinom (Grading 3) vor. Nur ein Fall zeigte ein gut differenziertes Karzinom (Grading 1).



Grafik 11, Häufigkeitsverteilung des Grading Lokalisation Supraglottis

3.4.2.3. Neck dissection

An 59 Patienten (94%) der Lokalisation Supraglottisch wurde in der primären operativen Versorgung eine beidseitige ND durchgeführt. Bei 4 Patienten (6%) hingegen nur eine einseitige ND.



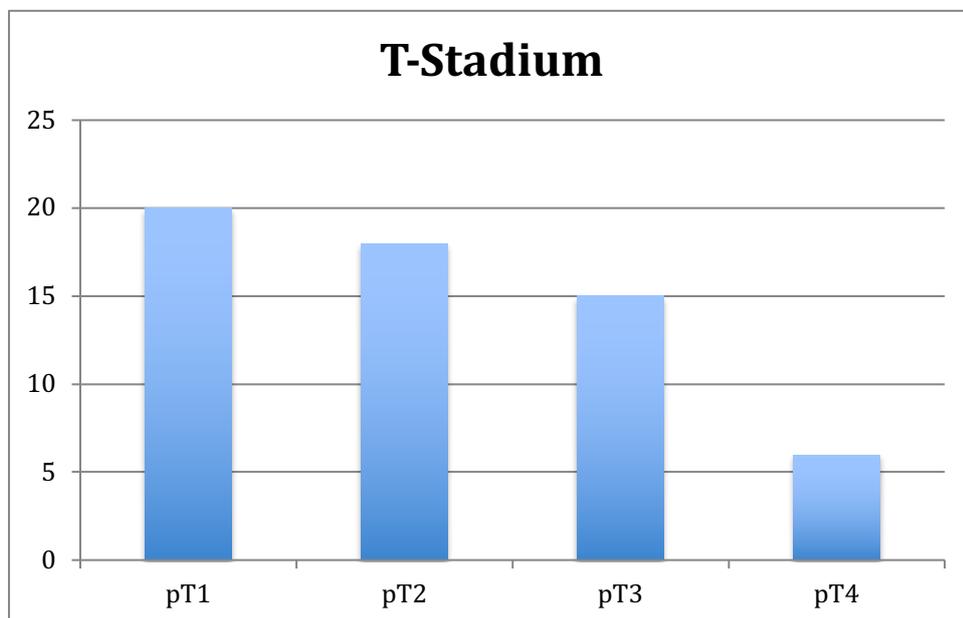
Grafik 12, Seite der Neck dissection Lokalisation Supraglottis

3.4.2.4. T-Stadium

(ab 3.4.2.4 werden nur Patienten mit beidseitiger Neck dissection berücksichtigt.)

Bei 59 von 63 Patienten wurde eine beidseitige Neck dissection durchgeführt. Daher reduziert sich dieses Kollektiv auf 59 Patienten.

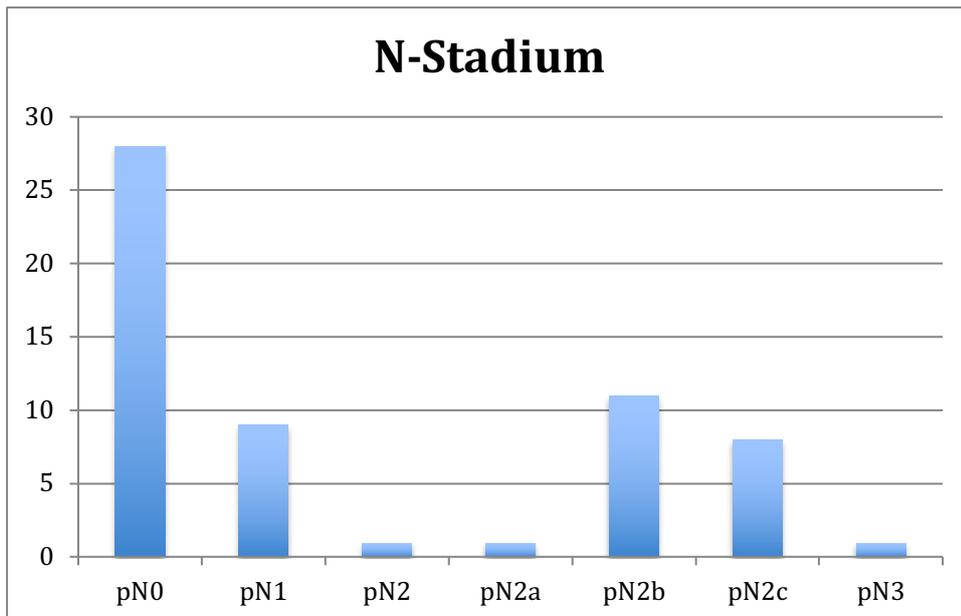
In 20 Fällen (33,9%) wurden die Plattenepithelkarzinome anhand der histopathologischen Begutachtung als T1 eingeordnet. Bei 18 Patienten (30,5%) lag ein pT2-Stadium und bei 15 Patienten (25,4%) ein pT3-Stadium vor. Das pT4-Stadium zeigt sich in nur 6 Fällen (10,2%).



Grafik 13, Häufigkeitsverteilung des pathologischen T-Stadiums Lokalisation Supraglottis

3.4.2.5. N-Stadium

Das Stadium pN3 bedeutet nicht zwangsläufig, dass kontralaterale Lymphknotenmetastasen vorliegen. Im vorliegenden Patientenkollektiv liegen in allen pT3 Stadien auch kontralaterale Metastasen vor. Daher kam es in 9 von 59 Fällen (15,3%) zu ipsi- und kontralateralen Lymphknotenmetastasen. Beim überwiegenden Anteil (47,5%/28 Patienten) der Fälle zeigten sich keine Lymphknotenmetastasen. Zu rein ipsilateralen Lymphknotenmetastasen kam es bei 37,3% (22 Fälle) der Patienten. Auch hier wird von einem Kollektiv von 59 Patienten ausgegangen.

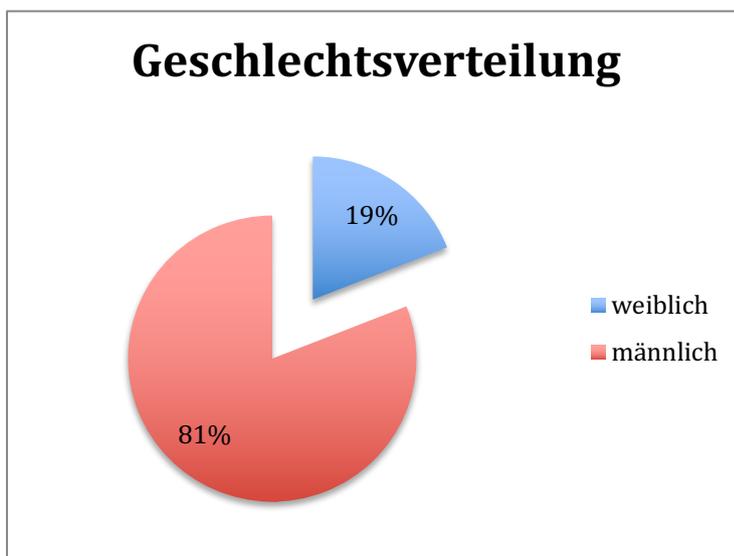


Grafik 14, Häufigkeitsverteilung des N-Stadiums Lokalisation Supraglottis

3.4.3. Gemischte Lokalisation

3.4.3.1. Geschlechtsverteilung

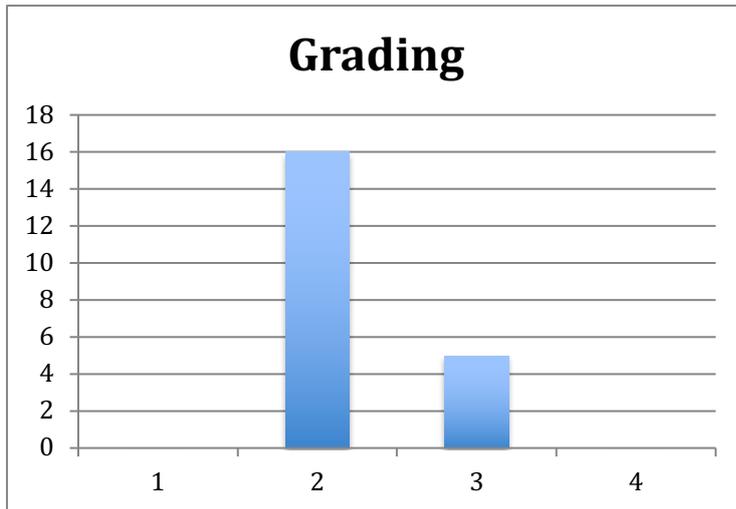
Von den 21 Patienten, die unter die Lokalisation Gemischt fallen, sind 17 Patienten (81%) männlichen und 4 (19%) weiblichen Geschlechts.



Grafik 15, Geschlechtsverteilung Lokalisation Gemischt

3.4.3.2. Grading

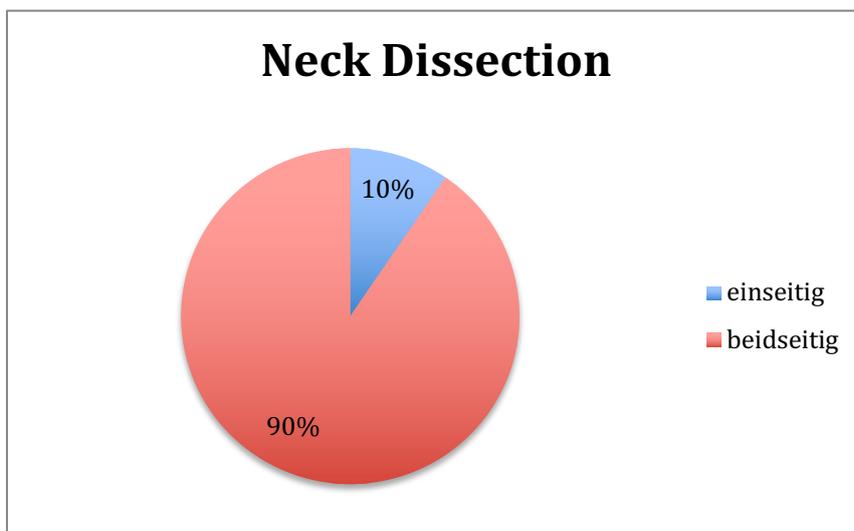
Es gab keine Fälle bei der Lokalisation Gemischt, die ein Grading von 1 oder 4 aufzeigen. Dahingegen waren 16 der 63 (25,4%) Plattenepithelkarzinome mäßig differenziert (Grading 2). Ein Grading 3 (schlecht differenziert) lag in 5 Fällen (7,9%) vor.



Grafik 16, Häufigkeitsverteilung des Grading Lokalisation Gemischt

3.4.3.3. Neck dissection

An 19 Patienten (90%) der Lokalisation Gemischt wurde in der primären operativen Versorgung eine beidseitige ND durchgeführt. Bei 2 Patienten (10%) hingegen nur eine einseitige ND.

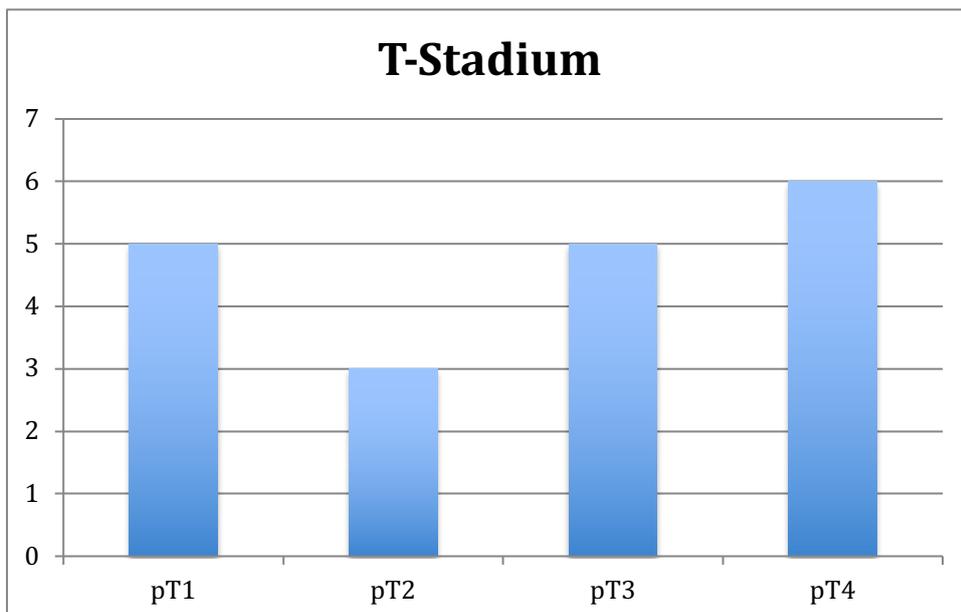


Grafik 17, Seite der Neck dissection Lokalisation Gemischt

3.4.3.4. T-Stadium

(ab 3.4.3.4 werden nur Patienten mit beidseitiger Neck dissection berücksichtigt.)

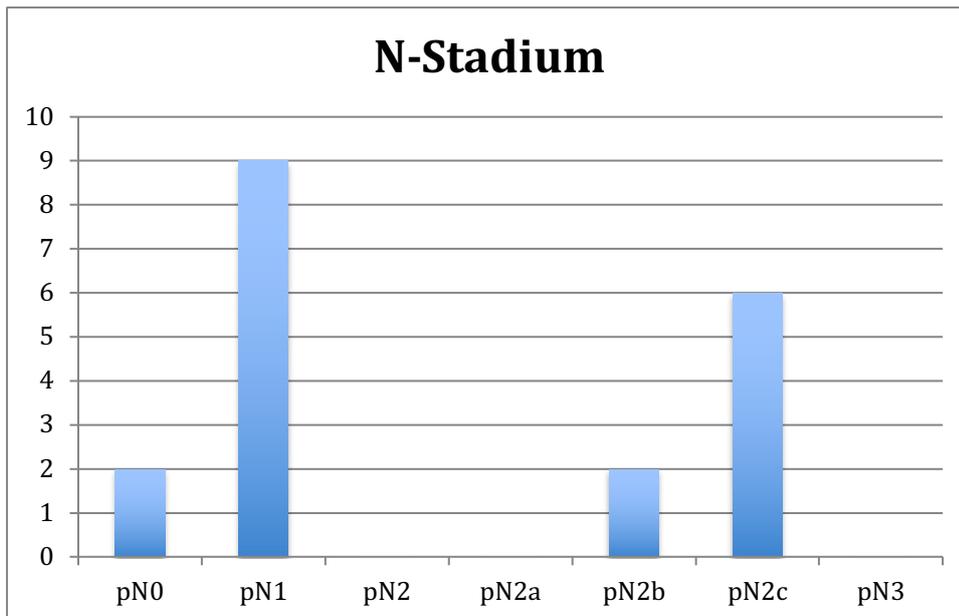
Das Gesamtkollektiv der Patienten mit der Lokalisation Gemischt reduziert sich um 2 Patienten, da nun nur noch Patienten mit einbezogen werden, die eine beidseitige ND erhielten. Davon wurde bei 26,3% (5 Fälle) ein pT1-, bei 15,8% (3 Fälle) ein pT2-, 26,3% (5 Fälle) ein pT3- und bei 31,6% ein pT4-Stadium klassifiziert.



Grafik 18, Häufigkeitsverteilung des pathologischen T-Stadiums Lokalisation Gemischt

3.4.3.5. N-Stadium

Weiterhin von einem Kollektiv von 19 Patienten ausgehend, lagen in 10,5% der Fälle ein pN0-Stadium vor und damit keine Lymphknotenmetastasen. Zu rein ipsilateralen Lymphknotenmetastasen kam es bei 57,9% der Patienten. Bei 6 Patienten (31,6%) wurden ipsi- und kontralaterale Lymphknotenmetastasen diagnostiziert.



Grafik 19, Häufigkeitsverteilung des N-Stadiums Lokalisation Gemischt

3.5. Vergleich der klinischen und pathologischen Lymphknotenstadien

(ab 3.5 nachfolgend werden nur Patienten mit beidseitiger Neck dissection berücksichtigt.)

Innerhalb der präoperativen Diagnostik wurde bei 148 Patienten der Lymphknotenstatus erhoben. Dabei wurde in den Befundberichten von suspekten oder nicht suspekten Lymphknoten gesprochen. In der nachfolgenden Tabelle wurde diese Einteilung mit den Ergebnissen der Neck dissection verglichen.

Bei 25 Patienten wurden in der präoperativen Diagnostik suspekte Lymphknoten beschrieben. In der histopathologischen Untersuchung ergab sich jedoch kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen. Es liegt folglich eine falsch-positive Rate von 16,9% (25/148). Dahingegen wurde bei zusammengenommen 38 Patienten ein nicht suspekter Lymphknotenstatus beschrieben. In der anschließenden Neck dissection ergaben sich jedoch in 33 Fällen ipsilaterale Lymphknotenmetastasen und in 5 Fällen zu beidseitigen Lymphknotenmetastasen. Dies stellt eine falsch-negative Rate von 25,7% (38/148) dar.

	keine Lk-Met	%	einseitige Lk-Met	%	beidseitige Lk-Met	%
suspekte Lk (cN+)	25	29,8%	40	47,6%	19	22,6%
nicht suspekte Lk (cN0)	26	40,6%	33	51,6%	5	7,8%

Tab. 9, Vergleich der klinischen und pathologischen Lymphknotenstadien des Gesamtkollektivs

3.6. Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom T-Stadium des Primärtumors bei allen Neck dissections

3.6.1. Gesamtkollektiv

	N0		N1		N2		N2a		N2b		N2c		N3	
pT1	23	16%	11	7%	0	0%	1	1%	2	1%	4	3%	0	0%
pT2	12	8%	6	4%	1	1%	2	1%	18	12%	8	5%	1	1%
pT3	12	8%	8	5%	1	1%	2	1%	6	4%	7	5%	1	1%
pT4	6	4%	4	3%	0	0%	0	0%	7	5%	4	3%	0	0%
k. Angabe	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

3.6.2. Hypopharynx

	N0		N1		N2		N2a		N2b		N2c		N3	
pT1	6	9%	3	5%	0	0%	1	2%	2	3%	1	2%	0	0%
pT2	5	8%	2	3%	1	2%	2	3%	11	17%	3	5%	0	0%
pT3	5	8%	3	5%	0	0%	1	2%	3	5%	4	6%	1	2%
pT4	1	2%	3	5%	0	0%	0	0%	4	6%	1	2%	0	0%
k. Angabe	1	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

3.6.3. Supraglottis

	N0		N1		N2		N2a		N2b		N2c		N3	
pT1	17	27%	5	8%	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	0	0%
pT2	5	8%	2	3%	0	0%	0	0%	6	10%	5	8%	1	2%
pT3	6	10%	2	3%	1	2%	1	2%	3	5%	2	3%	0	0%
pT4	3	5%	1	2%	0	0%	0	0%	2	3%	0	0%	0	0%

3.6.4. Gemischte Lokalisation

	N0		N1		N2		N2a		N2b		N2c		N3	
pT1	0	0%	3	11%	0	0%	0	0%	0	0%	2	7%	0	0%
pT2	2	7%	2	7%	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%	0	0%
pT3	1	4%	3	11%	0	0%	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%
pT4	2	7%	0	0%	0	0%	0	0%	1	4%	3	11%	0	0%

3.7. Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom T-Stadium des Primärtumors bei beidseitigen Neck dissections

Die nachfolgenden Tabellen stellen die T-Stadien mit dem Metastasierungsverhalten gegenüber. Hierbei wird von einseitigen Lymphknotenmetastasen ausgegangen, wenn ein pathologisches N1-N2b Stadium vorlag. Alle pN0-Stadien werden als keine Lymphknotenmetastasen bezeichnet. Bei beidseitigen Lymphknotenmetastasen werden die Stadien N2c und N3 berücksichtigt. N3 kann hier aufgeführt werden, da bei allen Patienten in dieser Arbeit im pN3 auch beidseitige Lymphknotenmetastasen vorlagen.

3.7.1. Gesamtkollektiv

Bei 130 Patienten des Gesamtkollektivs lag der Anteil der nicht in die Lymphknoten metastasierten Plattenepithelkarzinome im Stadium pT1 mit 63% an allen pT1 Karzinomen am höchsten. Doch 11% (4 Fälle) der Karzinome im pT1-Stadium zeigten bereits beidseitige Metastasen und bei 25,9% (10 Fälle) kam es in diesem Stadium zu einseitigen Metastasen. Der prozentuale Anteil der ein- bzw. beidseitigen Metastasierung nimmt im Vergleich zum pT1-Stadium in den anderen Stadien zu. So weisen 63,9% der Fälle des pT2-Stadiums einseitige Lymphknotenmetastasen auf und 16,7% beidseitige Lymphknotenmetastasen. Im pT3-Stadium sind bei 48,6% der als pT3 klassifizierten Karzinome einseitige Lymphknotenmetastasen zu finden und bei 20,0% beidseitige Lymphknotenmetastasen. Im Stadium pT4 liegen die Werte für eine einseitige Metastasierung bei 56,3% und für eine beidseitige Metastasierung bei 18,8%. Das Gesamtkollektiv hat sich um eine Person reduziert, da bei diesem Patienten kein T-Stadium dokumentiert wurde.

	T1	%- Anteil	T2	%- Anteil	T3	%- Anteil	T4	%- Anteil
einseitige LK-Met	10	25,9%	23	63,9%	17	48,6%	11	56,3%
beidseitige LK-Met	4	11,1%	9	16,7%	7	20,0%	4	18,8%
keine LK-Met	19	63,0%	9	19,4%	11	31,4%	6	25,0%

Tab. 10, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit des pT-Stadiums Gesamtkollektiv

3.7.2. Hypopharynx

Das vorliegende Gesamtkollektiv wurde nun erneut in die Lokalisation Hypopharynx unterteilt. Hierbei zeigte sich auch, dass im pT1-Stadium der Anteil der pN0 klassifizierten Karzinome am höchsten ist und dieser Wert in den anderen Stadien abnimmt. Die einseitige Metastasierung liegt in allen Stadien über einem Drittel. In den Stadien pT2 (65%) und pT4 (77,8%) stellt diese den höchsten Anteil dar. Mit Zunahme des pT-Stadiums kommt es zu einer häufigeren beidseitigen Metastasierung (pT1: 12,5%; pT2: 15%; pT3: 26,7%). Eine Ausnahme stellt das pT4-Stadium dar, bei welchem nur ein Fall von beidseitiger Metastasierung (11,1%) vorlag. Ein signifikant höheres Metastasierungsverhalten in den Stadien pT2-pT4 im Vergleich zum Stadium pT1 konnte nicht festgestellt werden ($p=0,09556$). Ein Patient wurde nicht mit einbezogen, da in diesem Fall das pT-Stadium nicht bekannt ist.

	T1	%- Anteil	T2	%- Anteil	T3	%- Anteil	T4	%- Anteil
einseitige LK-Met	3	37,5%	13	65,0%	7	46,7%	7	77,8%
beidseitige LK-Met	1	12,5%	3	15,0%	4	26,7%	1	11,1%
keine LK-Met	4	50,0%	4	20,0%	4	26,7%	1	11,1%

Tab. 11, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit des pT-Stadiums Lokalisation Hypopharynx

3.7.3. Supraglottis

Das Metastasierungsverhalten in der Lokalisation Supraglottis zeigt den bereits beschriebenen Trend, dass im pT1-Stadium der höchste Anteil der Patienten keine Lymphknotenmetastasen aufweist (75%). In den Stadien pT2-pT4 kommt es zu einem signifikanten ($p=0,005806$) Unterschied im Metastasierungsverhalten. Der Anteil der ein- bzw. beidseitigen Lymphknotenmetastasen liegt in allen drei erwähnten Stadien bei zusammen mindestens 50%. Insbesondere im Stadium pT2 liegt der Anteil der Karzinome, die eine Metastasierung aufweisen, bei 77,7%.

	T1	%- Anteil	T2	%- Anteil	T3	%- Anteil	T4	%- Anteil
einseitige LK-Met	4	20,0%	8	44,4%	7	46,7%	3	50,0%
beidseitige LK-Met	1	5,0%	6	33,3%	2	13,3%	0	0,0%

keine LK-Met	15	75,0%	4	22,2%	6	40,0%	3	50,0%
---------------------	----	-------	---	-------	---	-------	---	-------

Tab. 12, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit des pT-Stadiums Lokalisation Supraglottis

3.7.4. Gemischte Lokalisation

Die Patienten, deren Karzinome in die Lokalisation Gemischt fallen, zeigen ein uneinheitliches Bild bezüglich des Metastasierungsverhaltens. In allen Stadien kam es zu einseitigen Lymphknotenmetastasen und in den Stadien pT1 (40%), pT3 (20%) und pT4 (50%) zu beidseitigen Lymphknotenmetastasen. Fälle bei denen keine Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden, kamen in allen Stadien mit Ausnahme des pT1-Stadiums vor. Anzumerken ist, dass diese Lokalisation eine geringe Anzahl von 19 Patienten aufweist.

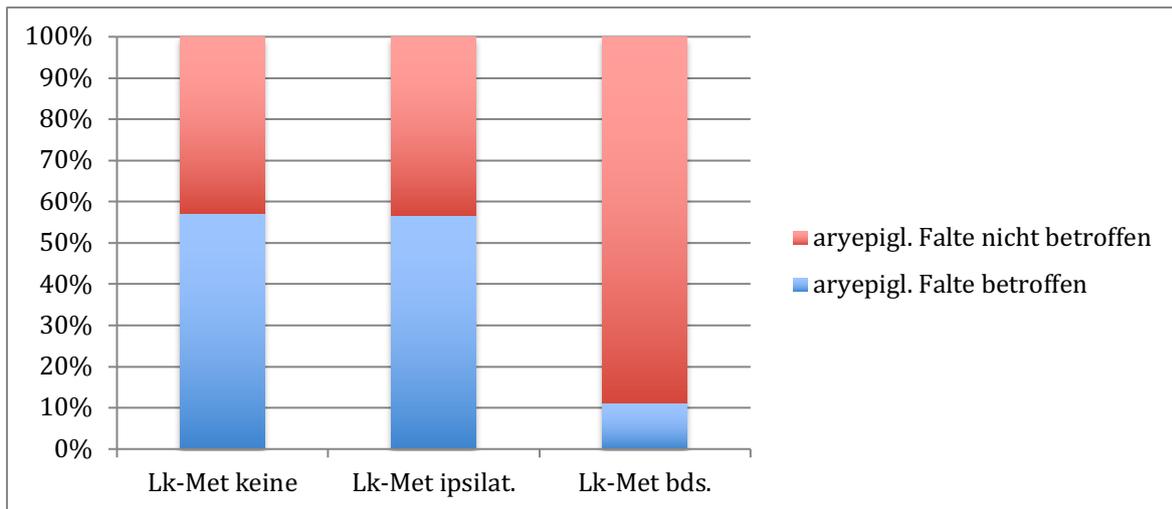
	T1	%-Anteil	T2	%-Anteil	T3	%-Anteil	T4	%-Anteil
einseitige LK-Met	3	60,0%	2	66,7%	3	60,0%	1	16,7%
beidseitige LK-Met	2	40,0%	0	0,0%	1	20,0%	3	50,0%
keine LK-Met	0	0,0%	1	33,3%	1	20,0%	2	33,3%

Tab. 13, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit des pT-Stadiums Lokalisation Gemischt

3.8. Lymphknotenstatus in Abhängigkeit der Beteiligung der aryepiglottischen Falte des Primärtumors

3.8.1. Hypopharynx

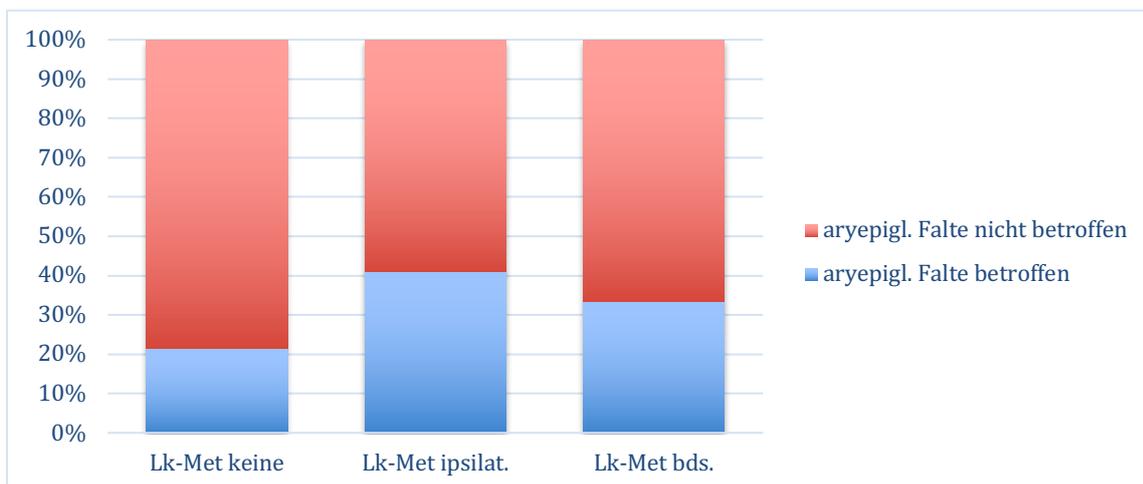
Alle 53 Patienten der Lokalisation Hypopharynx wurden hinsichtlich der Beteiligung der aryepiglottischen Falte an der Anatomie des Plattenepithelkarzinoms und deren Metastasierungsverhaltens aufgeteilt. Dabei zeigte sich bezüglich keiner bzw. einseitiger Lymphknotenmetastasen ein ausgeglichenes Bild ($p=0,7585$). Bei den 9 Fällen, die beidseitige Lymphknotenmetastasen vorwiesen, war bei nur einem Fall die aryepiglottische Falte betroffen. Es zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied ($p=0,02324$) zwischen einseitiger und beidseitiger Lymphknotenmetastasen und gleichzeitiger anatomischer Beteiligung der aryepiglottischen Falte.



Grafik 20, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit der Beteiligung der aryepiglottischen Falte Lokalisation Hypopharynx

3.8.2. Supraglottis

Die 59 Patienten der Lokalisation Supraglottis waren hinsichtlich des Metastasierungsverhaltens bei Beteiligung der aryepiglottischen Falte ausgeglichen. Kam es zu ipsilateralen Lymphknotenmetastasen, war in 40,9% der Fälle die aryepiglottische Falte betroffen und bei Vorhandensein von beidseitigen Lymphknotenmetastasen in 33,3% der Fälle. Es lag kein signifikanter Unterschied im Metastasierungsverhalten vor ($p=0,2475$ bzw. $p=1$).

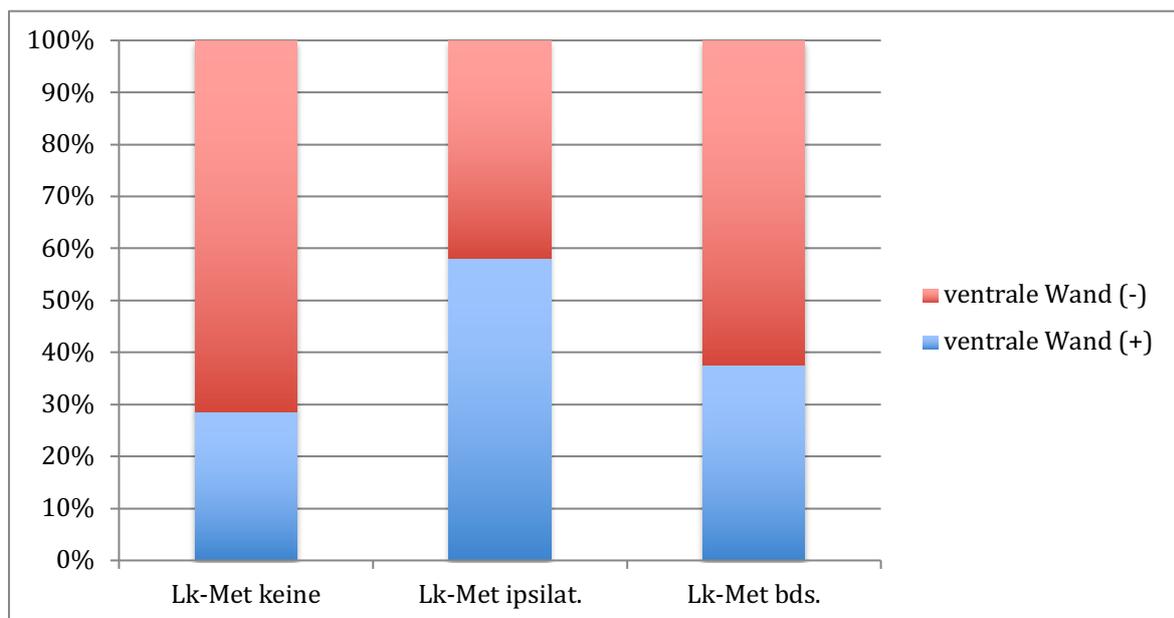


Grafik 21, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit der Beteiligung der aryepiglottischen Falte Lokalisation Supraglottis

3.9. Lymphknotenstatus in Abhängigkeit der Beteiligung der ventralen Wand des Primärtumors

3.9.1. Hypopharynx

Die Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx wurden hinsichtlich ihrer Beteiligung an der ventralen Wand des Sinus piriformis und dem Metastasierungsverhalten untersucht. Es zeigte sich, dass beim überwiegenden Anteil (71,4%) der Karzinome, die keine Lymphknotenmetastasen ausweisen, die ventrale Wand nicht betroffen gewesen ist. Dahingegen war bei vorliegenden einseitigen Lymphknotenmetastasen in 58,1% der Fälle die ventrale Wand mit betroffen. Lagen beidseits Lymphknotenmetastasen vor, war die ventrale Wand bei 37,5% der Patienten betroffen. Es zeigte sich hinsichtlich einer Beteiligung der ventralen Wand des Sinus piriformis kein signifikanter Unterschied zwischen keinen und vorhandenen Lymphknotenmetastasen ($p=0,1892$). Auch im Vergleich der einseitigen mit den beidseitigen Lymphknotenmetastasen kam es zu keinem signifikanten Zusammenhang ($p=0,6927$).



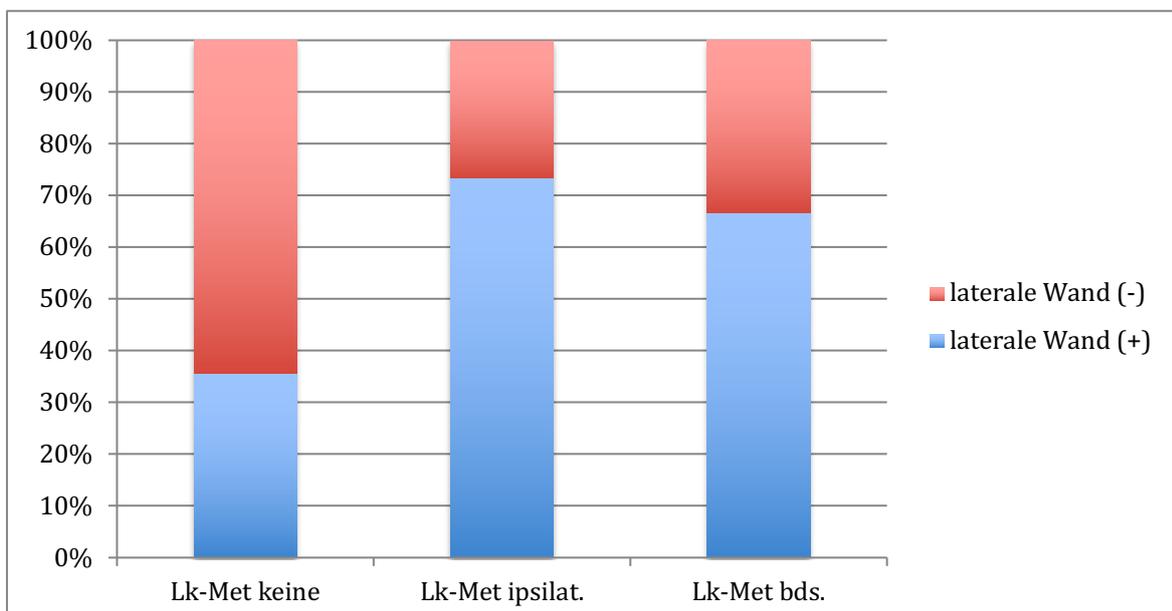
Grafik 22, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit der Beteiligung der ventralen Wand des Sinus piriformis Lokalisation Hypopharynx

3.10. Lymphknotenstatus in Abhängigkeit der Beteiligung der lateralen Wand des Primärtumors

3.10.1. Hypopharynx

Weiterführend wurden die Karzinome auch auf das Metastasierungsverhalten bei Beteiligung der lateralen Wand des Sinus piriformis untersucht. Bei 35,7% der Patienten, bei denen keine

Lymphknotenmetastasen vorlagen, war die laterale Wand betroffen. Betrachtet man hingegen die Beteiligung bei vorliegenden ipsilateralen Lymphknotenmetastasen zeigt sich ein anderes Bild. 73,3% der Patienten, bei denen ipsilaterale Lymphknotenmetastasen vorlagen, zeigten eine Beteiligung der lateralen Wand. Auch bei Patienten, bei denen beidseitige Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden, war bei 66,6% der Patienten die laterale Wand mit betroffen. Wenn die laterale Wand des Sinus piriformis betroffen war, gab es einen signifikanten Unterschied zwischen keinen Lymphknotenmetastasen und vorhandenen einseitig bzw. beidseitigen Lymphknotenmetastasen ($p=0,03867$). Im Vergleich der einseitig diagnostizierten Lymphknotenmetastasen mit beidseitig diagnostizierten Lymphknotenmetastasen unter Beteiligung der lateralen Wand konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,6927$).



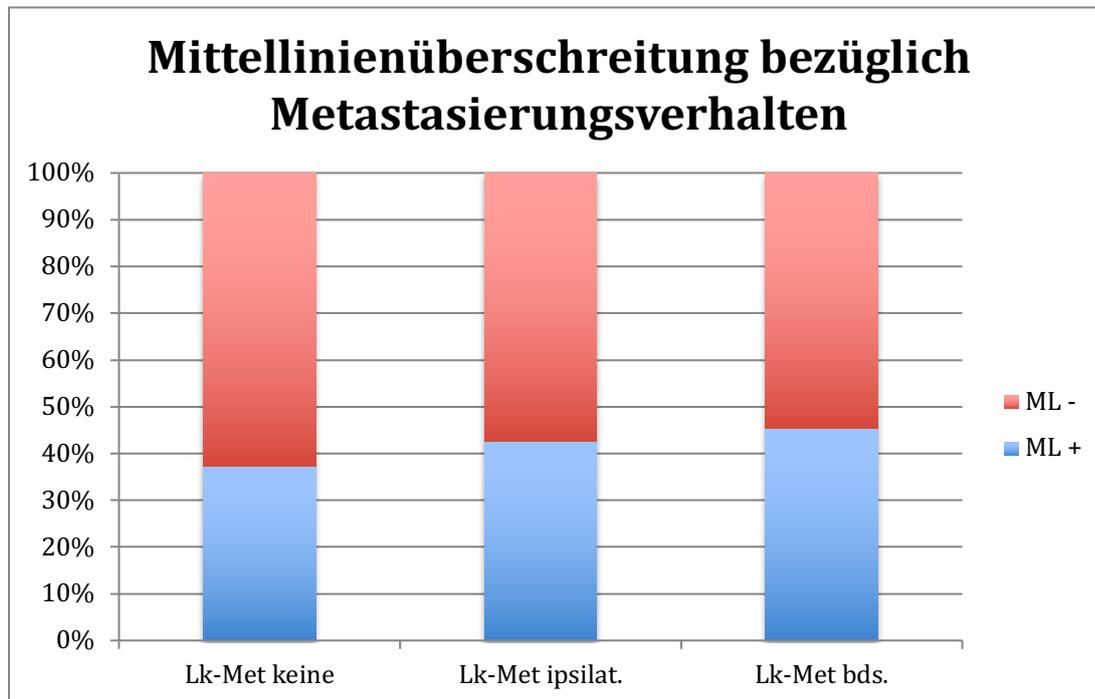
Grafik 23, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit der Beteiligung der lateralen Wand des Sinus piriformis Lokalisation Hypopharynx

3.11. Lymphknotenstatus in Abhängigkeit der Mittellinienüberschreitung des Primärtumors

3.11.1. Gesamtkollektiv

Von den 131 Patienten konnten nur 126 Patienten auf das Metastasierungsverhalten bei Mittellinienüberschreitung des Karzinoms untersucht werden, da bei 5 Patienten keine ausreichende Beschreibung des Karzinoms in den Berichten vorlag. Der Anteil der Patienten, bei denen die Mittellinie überschritten wurde und keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen

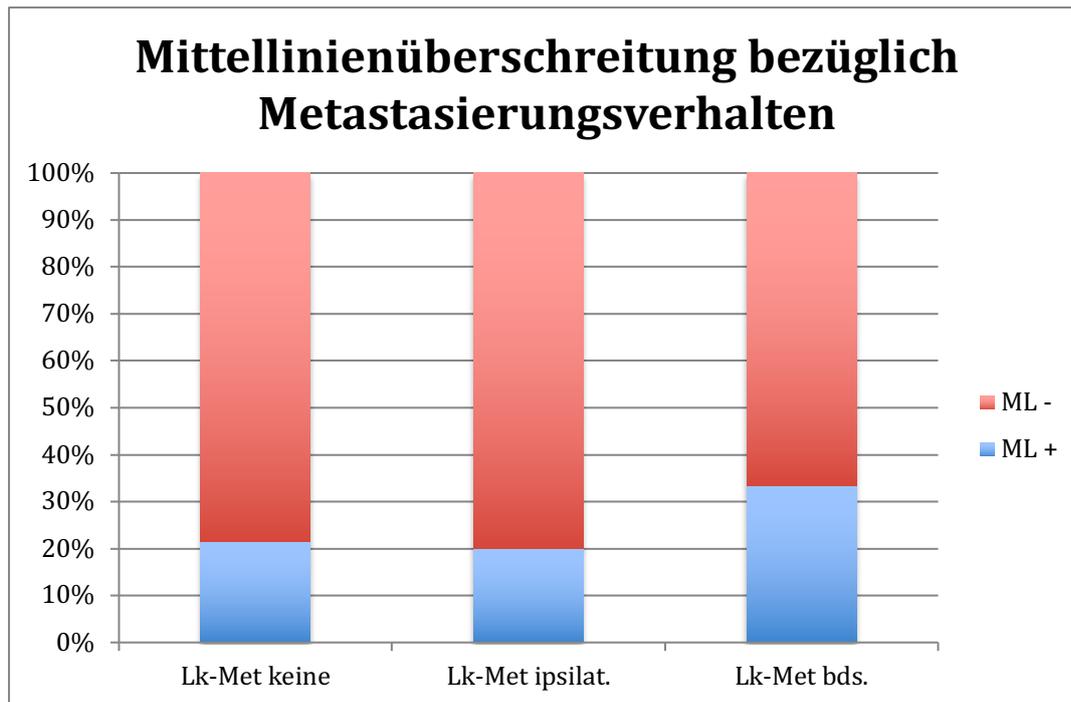
wurden, lag bei 37,2%. Ähnliche prozentuale Anteile sind auch bei den Patienten, die ipsilaterale bzw. beidseitige Lymphknotenmetastasen aufwiesen, zu finden. Die Werte lagen hier bei 42,6% bzw. 45,5%.



Grafik 24, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit der Mittellinienüberschreitung des Karzinoms Gesamtkollektiv

3.11.2. Hypopharynx

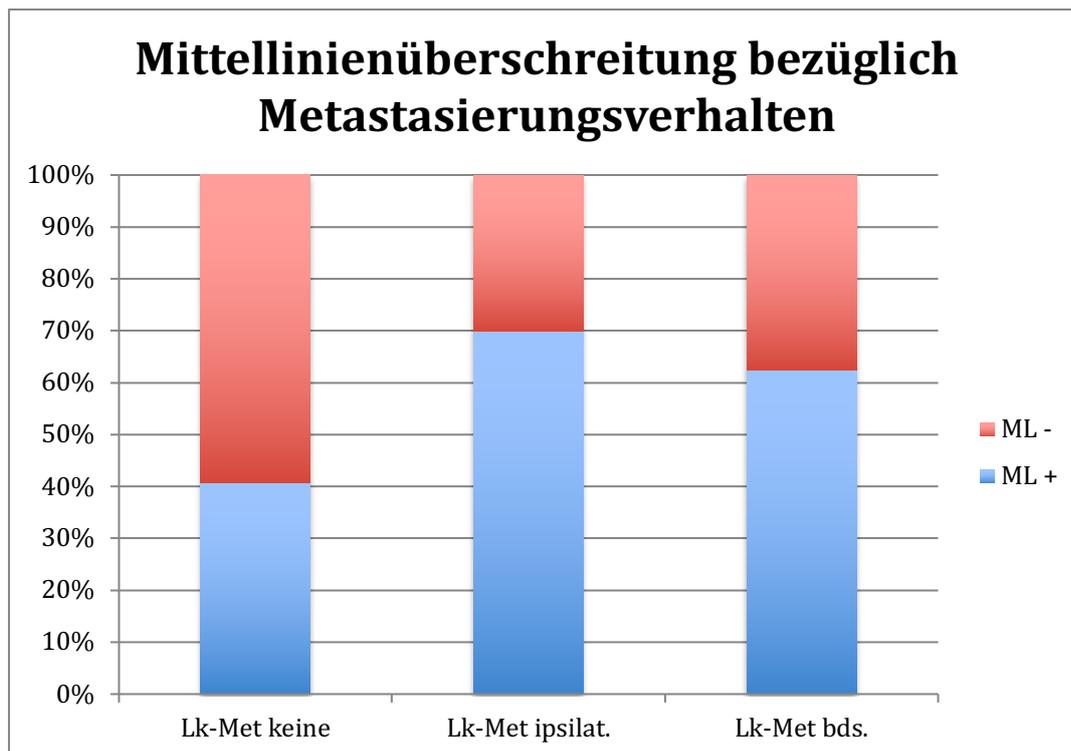
Die Mittellinienüberschreitung der Plattenepithelkarzinome in der Lokalisation Hypopharynx zeigte keine maßgeblichen Unterschiede im Metastasierungsverhalten. Die Anteile der Patienten mit mittellinienüberschreitenden Karzinomen, lagen für keine Lymphknotenmetastasen bei 21,4%, für ipsilaterale Lymphknotenmetastasen bei 20% und für beidseitige Lymphknotenmetastasen bei 33,3%. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p=1/p=0,4056$)



Grafik 25, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit der Mittellinienüberschreitung des Karzinoms Lokalisation Hypopharynx

3.11.3. Supraglottis

Entgegen der vorherigen Darstellungen zeigt sich bei den Karzinomen der Lokalisation Supraglottis eher ein Unterschied hinsichtlich des Metastasierungsverhaltens. Der Anteil an Karzinomen, die die Mittellinie überschritten haben und bei denen keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden, lag bei 40,7%. Wenn ipsilaterale bzw. beidseitige Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden, wurde die Mittellinie in 70% bzw. 62,5% der Fälle überschritten. Diese Ergebnisse zeigten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,08043/p=1$).



Grafik 26, Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit der Mittellinienüberschreitung des Karzinoms Lokalisation Supraglottis

3.12. Zusammenfassung statistischer signifikanter Zusammenhänge

Nachfolgend sind noch einmal die signifikanten Zusammenhänge dieser Arbeit aufgeführt. Sie wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. in bestimmten Fällen mit Hilfe des Fisher-Tests durchgeführt. Die Testungen wurden im Vorfeld dieser Arbeit mit dem Koordinierungszentrum für klinischen Studien der Universität Düsseldorf abgestimmt.

Plattenepithelkarzinome **des Hypopharynx und der Supraglottis im pT1** zeigen einen signifikanten Unterschied zu Plattenepithelkarzinomen im Stadium pT2-pT4 bezüglich ihres Metastasierungsverhaltens. (p=0.002719)

	pT1	pT2-4
Keine Metastasen	19	26
Metastasen	14	71

Plattenepithelkarzinome der **Supraglottis im Stadium pT2-pT4** zeigten einen signifikanten Unterschied zu Plattenepithelkarzinomen im Stadium pT1 bezüglich ihres Metastasierungsverhaltens. (p=0.005806)

	pT1	pT2-4
Keine Metastasen	15	13
Metastasen	5	26

Plattenepithelkarzinome des **Hypopharynx**, bei denen die **aryepiglottische Falte** nicht betroffen ist, zeigen einen signifikanten Unterschied bezüglich des Metastasierungsverhaltens zu Plattenepithelkarzinomen, bei denen die aryepiglottische Falte betroffen ist. ($p=0,01055$) (nach Fisher)

	+	-
Einseitig Metastasen	17	12
Beidseitig Metastasen	1	9

Plattenepithelkarzinome des **Hypopharynx**, bei denen die **laterale Wand** des Hypopharynx betroffen ist, zeigen signifikanten Unterschied bezüglich des Metastasierungsverhaltens (keine Metastasen im Vergleich zu einseitigen/beidseitigen Metastasen) zu Plattenepithelkarzinomen, bei denen die laterale Wand des Hypopharynx nicht betroffen ist. ($p=0.03867$)

	+	-
Keine Metastasen	5	9
Metastasen	28	11

4. Diskussion

4.1. Vergleich des Patientenkollektivs mit Literaturdaten

4.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung

In vergleichbaren Arbeiten (siehe Tab. 14), die sich mit dem lymphogenen Metastasierungsverhalten von Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Hypopharynx und der Supraglottis beschäftigt haben, zeigen sich hinsichtlich der Geschlechtsverteilung verschiedenste Ergebnisse. So beschreiben Olzowy et al. (2017) in ihrer Arbeit zu Hypopharynxkarzinomen ein Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten von 4,15:1. Dahingegen weißt die Arbeit von Koo et al. (2006) ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 42:1 auf. In Patientenkollektiven, die sich mit supraglottischen Karzinomen beschäftigt haben, lag das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 5,26:1 (DeSanto et al., 1990) bis 10,5:1 (Gallo et al., 2000). Das Patientenkollektiv von Yilmaz et al. (2015) ist bezüglich der Geschlechtsverteilung außer Acht zu lassen, da für die Arbeit nur männliche Patienten berücksichtigt wurden. Des Weiteren zeigen auch Arbeiten, die über die Lokalisation des Hypopharynx und der Supraglottis hinausgehen, schwankende Geschlechtsverhältnisse. So wird bei Byers (1985) für Kopf-Hals-Malignome ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2,72:1 beschrieben und in Spector et al. (2001) wird bei Hypopharynx- und Larynxkarzinomen ein Verhältnis von 8,5:1 aufgeführt. Generell betrachtet zeigt sich unabhängig von der Lokalisation des Karzinoms ein Überwiegen von männlichen Patienten. Die Verhältnisse fallen jedoch recht unterschiedlich aus. Daher lässt sich das Geschlechtsverhältnis von 3,48:1 der vorliegenden Arbeit gut in die Ergebnisse der Literatur einordnen. Zudem zeigen auch die Geschlechtsverhältnisse hinsichtlich der einzelnen Lokalisationen (Hypopharynx 7:1, Supraglottis 2:1, Gemischt 4,25:1) ähnliche Ergebnisse wie sie in Vergleichsarbeiten vorlagen. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts in den Patientenkollektiven basiert auf der größeren Inzidenz von Kopf-Hals-Karzinomen bei Männern im Vergleich zu Frauen („Online-Jahresbericht des Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen,“ 2016) und ist aktuell überwiegend auf die Risikofaktoren Alkohol und Tabak zurückzuführen. Im Jahr 2016 betrug laut Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen die Geschlechtsverteilung für Rachentumore 2:1 (M:W) und für Kehlkopftumore 5,7:1 (M:W). Laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) vom Robert-Koch-Institut haben mehr Männer als Frauen einen übermäßigen Alkoholkonsum. Außerdem wird in selbiger Erhebung von einem Raucheranteil

bei Männern von 32,6% und bei Frauen von 26,9% gesprochen (RKI - DEGS1: Erste Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, 2008-2011). Zu ähnlichen Zahlen kam der 2015 veröffentlichte Tabakatlas Deutschland ("Tabakatlas Deutschland 2015: Neue Daten, neue Fakten," 2015). Der höhere Anteil von Männern hinsichtlich der Konsumierung von Alkohol und Nikotin, welche beide die Hauptrisikofaktoren für Karzinome des Hypopharynx und der Supraglottis darstellen, stellt einen wichtigen Grund für das Überwiegen von männlichen Patienten im Geschlechtsverhältnis dar. Die Schwankungen in den Geschlechtsverhältnissen sowohl in den Statistiken als auch in den Studien wiederum beruhen unter anderem auf den verschiedenen Selektionskriterien und regionalen Unterschieden der Arbeiten.

Die Altersverteilungen der Vergleichsarbeiten (siehe Tab. 15) zeigen geringere Schwankungen als die Geschlechtsverteilungen. In der Arbeit von Kowalski et al. (1995) zu Hypopharynx-Karzinomen wird ein medianes Alter von 56 Jahren beschrieben. Spector et al. (1995b) beschreiben dahingegen ein mittleres Alter von 62,3 Jahren. Auch in Arbeiten zu supraglottischen Karzinomen zeigt sich ein ähnliches Bild. Çağlı et al. (2007) kommen auf ein mittleres Alter von 54,2 Jahren und DeSanto et al. (1990) auf ein mittleres Alter von 60 Jahren. Zudem zeigen sich vergleichbare Zahlen in der Analyse des Krebsregisters von Rheinland-Pfalz von 2000-2009 für Kopf-Hals-Malignome. Dort wird ein medianes Alter von 63 Jahren bei Männern und 64 Jahren bei Frauen beschrieben (Bayer et al., 2015). Aktuelle Daten des Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen aus dem Jahre 2016 beschreiben ein mittleres Erkrankungsalter bei Pharynxkarzinomen von 65 Jahren für Männer und 66 Jahre für Frauen. Hinsichtlich der Larynxkarzinome liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Männern sowie Frauen ebenfalls bei 66 Jahren ("Online-Jahresbericht des Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen," 2016). Die vorliegende Arbeit weist ein medianes Alter von 62 Jahren im männlichen Patientenkollektiv und 61 Jahren im weiblichen Patientenkollektiv auf. Diese Zahlen lassen sich gut in die vergleichbaren Zahlen der Literatur einordnen.

4.1.2. Größe des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit Tumoren des Hypopharynx und der Supraglottis aus den Jahren 2002 bis 2016 eingeschlossen, die primär operativ versorgt worden sind und bei denen eine beidseitige Neck dissection durchgeführt wurde. Dadurch reduziert sich das Gesamtkollektiv von 148 auf 131 Patienten, da das Patientenkollektiv primär anhand der Diagnose (ICD-10-Code) zusammengestellt wurde. Von 131 Patienten waren 102

männlich und 29 weiblich. 53 Patienten hatten Hypopharynxkarzinome und 59 Patienten konnten der Lokalisation Supraglottis zugeordnet werden. Die restlichen 19 Patienten fielen unter gemischte Lokalisationen, umfassten also beide Lokalisationen, ohne dass der Ort der Ursprungslokalisation auszumachen gewesen wäre. Die Größe des Patientenkollektivs in unterschiedlichen Vergleichsuntersuchungen sind in Tab. 14 aufgeführt.

Die Selektion des Patientenkollektivs erlaubt spezifischere Rückschlüsse auf die Aussage einer Studie. Hierdurch ist es möglich, einen genau definierten Zusammenhang zu analysieren. Jedoch kommt es durch jedes Selektionskriterium zu einer Reduzierung des Patientenkollektivs. Dies kann sich hinsichtlich der statistischen Auswertung und Signifikanz negativ auswirken, da hierzu bestimmte Fallzahlen erreicht werden müssen. Dabei entscheidet die Fragestellung der jeweiligen Arbeit über das Ausmaß der Kriterien. Eine Beschränkung auf eine spezifische Lokalisation des Tumors wie bei Koo et al. (2006) oder Aluffi et al. (2006) auf den Sinus piriformis reduziert die Fallzahl deutlich. In der vorliegenden Arbeit wurden im Vergleich dazu Tumoren des Hypopharynx und der Supraglottis insgesamt einbezogen. Eine Unterteilung in anatomische Unterbezirke erfolgte erst später, um die Aussagekraft der Arbeit nicht zu beeinträchtigen. Das Studiendesign bei Yılmaz et al. (2015) ist weniger selektiv als in der vorliegenden Untersuchung. Die Einbeziehung aller Patienten mit supraglottischen Karzinomen, die chirurgisch therapiert wurden, unabhängig von der Art der Neck dissection, führt folglich zu einer größeren Patientenzahl. Eine Aussage über die Notwendigkeit einer Neck dissection bzw. der Anzahl von Metastasen ipsi-/kontralateral ist so jedoch nicht möglich. Auch die Größe der Klinik und der analysierte Zeitraum spielen natürlich bei der Patientenfallzahl eine Rolle. Eine Analyse über einen Zeitraum von nur 9 Jahren wie im Fall von Koo et al. (2006) führt zu einer Begrenzung der Patientenzahl. Bei einer Studie über 27 Jahre wie bei Spector et al. (1995b) verhält sich dies natürlich anders. Allerdings ändert sich über einen kürzeren Zeitraum die Art eines chirurgischen Vorgehens weniger, während sich in einem Zeitraum wie bei Spector et al. (1995b) die Qualität und Art der Chirurgie nachhaltig ändert und im Fall der Neck dissection auch geändert hat. So wird heutzutage regelhaft ein wesentlich selektiveres und weniger radikales Vorgehen durchgeführt. Dies hat automatisch auch einen Bias-Einfluss auf die Studienergebnisse. Die Art und Größe der Klinik ist natürlich ebenfalls ein wichtiger Faktor und hat unmittelbaren Einfluss auf die Zahl und Qualität der Daten. Handelt es sich bei der Klinik um ein großes Tumorzentrum, so ist von einer höheren jährlichen Fallzahl und Expertise auszugehen. Auch liegen die Erhebungen der Fälle aufgrund der Fallfrequenz u.a. zeitlich näher beieinander. All das ist in der Bewertung der Patientenkollektive und den jeweiligen Ergebnissen von Studien zu berücksichtigen.

Die Beschränkung in der vorliegenden Arbeit auf Fälle mit beidseitigen Neck dissection führt zu einer Begrenzung der Größe des Patientenkollektivs.

Ziel der Arbeit war ein möglichst großes Patientenkollektiv bei möglichst gezielten Selektionskriterien, die im Einklang mit der Zielsetzung der Arbeit stehen.

Publikation (Hypopharynx)	Patientenfälle	Männer	Frauen	Verhältnis M:F
Aluffi et al. (2005)	63	56	7	8 : 1
Amar et al. (2009)	174	163	11	14,8 : 1
Koo et al. (2006)	43	42	1	42 : 1
Kowalski et al. (1995)	218	211	7	30,14 : 1
Olzowy et al. (2017)	203	k.A.	k.A.	4,15 : 1
Spector et al. (1995)	408	k.A.	k.A.	5 : 1
Wiegand et al. (2010)	50	45	5	9 : 1
Publikation (Supraglottis)	Patientenfälle	Männer	Frauen	Verhältnis M:F
Cagli et al. (2007)	72	k.A.	k.A.	k.A.
De Santo et al. (1990)	244	205	39	5,26 : 1
Gallo et al. (2000)	127	116	11	10,5 : 1
Yilmaz et al. (2015)	305	305	0	305 : 1
Publikation (gemischt)	Patientenfälle	Männer	Frauen	Verhältnis M:F
Bayer et al. (2015)	8055	k.A.	k.A.	3,5 : 1
Byers (1985)	967	707	260	2,72 : 1
Chan und Wei (2013)	2939	k.A.	k.A.	3,2 : 1
Magano et al. (1999)	207	168	39	4,3 : 1
Spector et al. (2001)	2550	k.A.	k.A.	8,5 : 1

Tab. 14, Vergleichspublikationen bzgl. Größe des Patientenkollektivs und Geschlechtsverteilung

Publikation (Hypopharynx)	Altersspanne*	Medianes Alter*	Mittleres Alter*
Aluffi et al. (2005)	39-75	62	61,5
Amar et al. (2009)	36-80	k.A.	56
Koo et al. (2006)	37-80	59	k.A.
Kowalski et al. (1995)	27-82	56	k.A.
Olzowy et al. (2017)	29-84	k.A.	56,5
Spector et al. (1995)	29-83	59	62,3
Wiegand et al. (2010)	35,1-75,2	k.A.	57,8
Publikation (Supraglottis)	Altersspanne*	Medianes Alter*	Mittleres Alter*
Cagli et al. (2007)	30-80	k.A.	54,2
De Santo et al. (1990)	k.A.	k.A.	60
Gallo et al. (2000)	37-82	59	k.A.
Yilmaz et al. (2015)	32-73	k.A.	51
Publikation (gemischt)	Altersspanne*	Medianes Alter*	Mittleres Alter*
Bayer et al. (2015)	k.A.	63 (M), 64 (F)	k.A.
Byers (1985)	23-94	k.A.	63,5 (M), 62,4 (F)
Chan und Wei (2013)	k.A.	k.A.	65,8
Magano et al. (1999)	k.A.	k.A.	62
Spector et al. (2001)	k.A.	k.A.	59,8

4.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs nach der TNM-Klassifikation

4.2.1. Vergleich des Lymphknotenstatus des Primärtumors mit dessen T-Stadium

Eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit zielt auf den Zusammenhang von T- und N-Stadium ab. Hierzu sollen zunächst die Ergebnisse dieser Arbeit betrachtet werden.

Es zeigt sich bereits im pT1-Stadium in 25,9% der Fälle des Gesamtkollektivs eine einseitige und in 11,1% der Fälle des Gesamtkollektivs eine beidseitige Lymphknotenmetastasierung. Des Weiteren kommt es in Stadien größer pT1 zu signifikant mehr Lymphknotenmetastasen ($p=0.002719$). Für die Unterlokalisierung Supraglottis ist dieser Unterschied auch signifikant ($p=0.005806$). Die Lokalisationen Hypopharynx und Gemischt (siehe Tab. 8) weisen keine Signifikanz auf. Dennoch steigt der Anteil von einseitigen und beidseitigen Lymphknotenmetastasen mit größer werdenden T-Stadium rein prozentual an. Dahingegen ist der Anteil ohne Lymphknotenmetastasen in den pT1-Stadien erwartungsgemäß jeweils am größten. Unter Berücksichtigung der anfänglichen Fragestellungen, lässt sich festhalten, dass sich bereits bekannte Zusammenhänge hinsichtlich des Metastasierungsverhaltens bestätigen lassen. Das T-Stadium ist anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als prognostischer Faktor für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen zu sehen. Je höher das T-Stadium, desto eher liegen ein- oder beidseitige Lymphknotenmetastasen vor. Das war angesichts der bestehenden Datenlage zu erwarten.

Die genannten Schlussfolgerungen der vorliegenden Arbeit sind jedoch mit vorhandenen Daten im Kontext zu bewerten. In der Arbeit von Magnano et al. (1999) wurde für Kopf-Hals-Tumore mit der Lokalisation im Hypopharynx und in der Supraglottis retrospektiv ein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen festgestellt. Amar et al. (2009) weisen in ihrer Arbeit zu Hypopharynxkarzinomen ein signifikantes Risiko ($p=0.003$) für bilaterale Lymphknotenmetastasen im Tumorstadium III und IV nach. Selbiges unterstreicht auch die Arbeit von Olzowy et al. (2017). Hypopharynxtumoren im Stadium T1 haben dort ein signifikant niedrigeres Risiko für bilaterale Lymphknotenmetastasen als Tumoren des Stadium T2 bis T4 ($p=0.028$). Zu anderen Ergebnissen kommen dahingegen Koo et al. (2006). Diese können kein erhöhtes Risiko für kontralaterale Lymphknotenmetastasen in T1- und T2-Stadien

im Vergleich zu T3- und T4-Stadien bei Hypopharynxkarzinomen feststellen. Hier liegt der prozentuale Anteil für kontralaterale Lymphknotenmetastasen bei 16% für T1- und T2-Stadien bzw. 17% für T3- und T4-Stadien. Die Autoren begründen diesen Zusammenhang mit dem Lymphabflussweg des Hypopharynx. Sie sehen daher im T-Stadium kein Kriterium zur Entscheidung bezüglich einer ipsilateralen oder bilateralen Neck dissection. Eine Aussage zur anatomischen Lage des Primarius wird im Vergleich zu Olzowy et al. (2017) und der vorliegenden Arbeit nicht getroffen.

Nach der Betrachtung des Metastasierungsverhaltens von Hypopharynxkarzinomen, soll im Weiteren nun selbiges bei supraglottischen Karzinomen betrachtet werden. Gallo et al. (2000) konnte ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit ein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen mit zunehmendem T-Stadium nachgewiesen werden. Jedoch war dieser Zusammenhang nicht signifikant. Die Publikation von Di et al. (2014) stellt kein erhöhtes Risiko für bilaterale Lymphknotenmetastasen mit größer werdendem T-Stadium fest. Zu selbigem Ergebnis kam auch die Arbeit von Oztürkcan et al. (2009).

Das in der vorliegenden Arbeit gewählte Studiendesign umfasst nur Patienten, die primär operativ versorgt wurden und eine beidseitige Neck dissection erhalten haben. Dies führt einerseits zu einer Selektion und einem Bias des Patientenkollektivs. Andererseits beziehen sich die Angaben zum Lymphknotenstadium des Halses auf die genauen histologischen Angaben (pN-Stadium) und nicht auf unsichere, rein klinische Analysen (cN-Stadium). Patienten, die nur eine einseitige Neck dissection erhalten haben, werden in der Arbeit nicht berücksichtigt. Dies sind häufig Tumoren eines niedrigeren T-Stadiums (pT1 = 8, pT2 = 7, pT3 = 2, pT4 = 0). Auf der anderen Seite werden auch keine Karzinome in der Analyse berücksichtigt, bei denen eine primäre Radiochemotherapie erfolgte. Häufig sind dies Fälle mit größerem T-Stadium. Beide Aspekte führen zu einem Bias im Patientenkollektiv. Im Rahmen der diagnostischen Endoskopie hat das Patientenkollektiv die größtmögliche Aussagekraft hinsichtlich des nodulären Metastasierungsverhaltens. Es besteht aktuell noch keine Möglichkeit einer nicht-invasiven Diagnostik für noduläre Metastasen mit optimaler Sicherheit. Die Sonographie des Halses bildet das Mittel der Wahl mit einer Sensitivität von 93-95% und Spezifität von 87-93% für Lymphknotenmetastasen. Dahingegen werden für die Computertomographie eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 70%, sowie für die Magnetresonanztomographie 82% und 81% beschrieben (Werner, 2002). Dies spiegelt sich auch in den hohen Zahlen okkulten Lymphknotenmetastasen wieder. Buckley and MacLennan (2000) beschreiben einen Anteil von 36% okkulten Lymphknotenmetastasen, d.h. Metastasen, die im Rahmen der klinischen Diagnostik nicht erfasst wurden, jedoch histologisch positiv waren. In der

vorliegenden Retrospektive liegt der Anteil bei 59,4%. Dieser Wert beruht auf der reinen Aktenlage. Die Diagnostik fand mittels Sonographie, Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie statt. Folglich würde es immer einer beidseitigen Neck dissection und der histologischen Aufarbeitung bedürfen, um eine endgültige Aussage über den gesamten nodulären Status treffen zu können. Doch wie bereits erwähnt, wird die beidseitige Neck dissection nicht in jedem Fall als diagnostische bzw. therapeutische Maßnahme durchgeführt, noch ist das sinnvoll. Vielmehr ist das Ziel der vorliegenden Datenanalyse das Risiko hierfür darzustellen und künftig Kriterien für die Entscheidungsfindung zum operativen Vorgehen zu definieren. Doch inwieweit wird das tatsächliche Patientenkollektiv erreicht? Sind die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des Studiendesigns in der Lage das Risiko bzw. die Kriterien darzustellen? Der Ausschluss von Patienten mit unilateraler Neck dissection fällt teilweise ins Gewicht. Es liegen insbesondere wenige pT1 Hypopharynxkarzinome im Patientenkollektiv vor. Der Anteil reduziert sich um 38,46%. Dies hat eine Auswirkung auf die Frage nach dem unterschiedlichen Metastasierungsverhalten zwischen pT1 zu pT2-4 Tumoren des Hypopharynx. In der Arbeit von Olzowy et al. (2017) wurden auch Patienten mit einseitiger Neck dissection unter der Annahme, dass in der kontralateralen Halsseite keine Metastasen vorlagen, in die Analyse einbezogen. T1-Tumoren des Hypopharynx zeigten dann in 8,3% der Fälle kontralaterale Lymphknotenmetastasen. In der vorliegenden Arbeit ohne Einbeziehung der Patienten mit nur einseitiger Neck dissection liegt der Anteil an kontralateralen Lymphknotenmetastasen bei 12,5%. Betrachtet man nun die supraglottischen Karzinome, kommt es durch das gewählte Studiendesign zu einer Reduktion von 13,04% der Tumore im T1-Stadium. Der Anteil der supraglottischen T1-Tumoren beträgt 33,9% an allen supraglottischen Karzinomen, die mit einer bilaterale Neck dissection im vorliegenden Patientenkollektiv behandelt wurden. Zu einer lymphogenen Metastasierung kam es in 5% der Fälle bei Vorliegen eines T1-Stadiums. Im Vergleich dazu liegt der Anteil der T1-Tumoren der Supraglottis bei Gallo et al. (2000) bei 13,39% im Gesamtkollektiv. Davon wiesen 23,5% der Fälle eine kontralaterale lymphogene Metastasierung auf. Die Gegenüberstellung der Zahlen zeigt eine deutliche Diskrepanz, welche sich jedoch durch die fehlende Einbeziehung von pN0-Stadien bei Gallo et al. (2000) erklären lässt. Dadurch reduziert sich die Gesamtpatientenzahl und gleichzeitig fällt der prozentuale Anteil der kontralateralen lymphogenen Metastasierung stärker aus. Die vermuteten Bias durch nur Einbeziehung von Patienten, die eine bilaterale Neck dissection erhalten haben, sind folglich in beiden Fällen zu vernachlässigen. Insgesamt zeigt die Arbeit, dass Plattenepithelkarzinome der Supraglottis im T1-Stadium zu einer signifikant geringeren nodulären Metastasierung neigen ($p=0.005806$). Dies konnte bisher

in keiner der erwähnten Vergleichsarbeiten nachgewiesen werden. Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx zeigen diesbezüglich keine Signifikanz, jedoch nimmt der prozentuale Anteil an Lymphknotenmetastasen in Stadien größer pT2 zu. Daraus kann eine vorsichtige Empfehlung abgeleitet werden. Bei Vorliegen eines cT1-Tumors des Hypopharynx und der Supraglottis reicht eine unilaterale Neck dissection aus. Es ist jedoch anzufügen, dass auch in T1-Stadien bereits Fälle einer beidseitigen Lymphknotenmetastasierung vorlagen. Daher kann das T-Stadium nur eine Orientierung darstellen und sollte für eine Entscheidung zur unilateralen Neck dissection um weiterführende Spezifitäten des Tumors wie z.B. die genaue anatomische Lage ergänzt werden. Dahingegen besteht für Tumoren ab T2 des Hypopharynx und der Supraglottis anhand der Datenlage eine klare Empfehlung zu einer beidseitigen Neck dissection.

4.2.2. Lymphknotenstatus des Primärtumors in Abhängigkeit zu betroffenen anatomischen Strukturen

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit ist, ob die Beteiligung von spezifischen anatomischen Unterbezirken des Primarius zu einem anderen Metastasierungsverhalten führt. In der Studie wurden folgende Unterbezirke des Primarius erfasst: aryepiglottische Falte, ventrale und laterale Wand des Sinus piriformis und die Mittellinienüberschreitung. Hinsichtlich der Mittellinienüberschreitung wird auf den Abschnitt 4.2.3 verwiesen. Die Entscheidung für die genannten Unterbezirke ergibt sich aus den Lymphabflusswegen im Bereich des Hypopharynx und der Supraglottis. So weisen der Sinus piriformis und die Supraglottis die höchste Dichte an Lymphbahnen im Bereich des Pharynx und Larynx auf (Werner, 2002). Es liegt daher nahe, deren anatomische Strukturen weiter zu unterteilen, um mögliche Auswirkungen auf die lymphogene Metastasierung gezielter analysieren zu können.

Bei Beteiligung der aryepiglottischen Falte in der Lokalisation Hypopharynx liegen signifikant weniger kontralaterale Lymphknotenmetastasen vor ($p=0.02324$). Hinsichtlich der Lokalisation Supraglottis kann dies nicht nachgewiesen werden. Im Gegenteil zeigen sich hier prozentual mehr kontralaterale Lymphknotenmetastasen.

Die Beteiligung der einzelnen Wände des Sinus piriformis wird für die Lokalisation Hypopharynx vorgenommen. In nur 3 Fällen liegt eine isolierte Infiltration der ventralen Wand des Sinus piriformis durch den Tumor vor. In allen 3 Fällen können keine kontralateralen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Sind die ventrale und laterale Wand des Sinus piriformis betroffen, weisen 2 von 9 Fällen (22,2%) kontralaterale Metastasen auf. In diesen

Fällen liegt jedoch auch eine Beteiligung des Ösophaguseingangs bzw. eine Mittellinienüberschreitung vor. So lässt sich die kontralaterale Lymphknotenmetastasierung durch die vermehrt kreuzenden Lymphabflusswege im Bereich des Ösophaguseingangs und durch die im Rahmen der Mittellinienüberschreitung erfolgte Mitbeteiligung der kontralateralen Lymphabflusswege erklären (Werner, 2002). Tumore mit Beteiligung nur der lateralen Wand des Sinus piriformis zeigen insgesamt ein signifikant höheres Risiko für Lymphknotenmetastasen. In 41,5% (22/53) der Fälle handelt es sich um ipsilaterale Lymphknotenmetastasen. In den Fällen, in denen bilaterale Lymphknotenmetastasen vorliegen, sind weitere anatomische Strukturen über die laterale Wand des Hypopharynx hinausgehend infiltriert. In diesen Fällen liegen weitere Faktoren wie eine posteriore Mittellinienüberschreitung, die Beteiligung der aryepiglottischen Falte, ein zirkuläres Wachstum oder die Infiltration des Ösophaguseingangs vor. Die Beteiligungen der genannten anatomischen Strukturen stellen ein wichtiges Kriterium dar für die Frage, ob eine ein- oder beidseitige Neck dissection durchgeführt werden sollte.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit der bisherigen Literatur, zeigen sich Unterschiede in den Ergebnissen. So wird eine isolierte Beteiligung der ventralen Wand des Sinus piriformis bisher nicht berücksichtigt. Wie bereits erwähnt lagen hierfür auch in dieser Arbeit nur niedrige Patientenzahlen vor. Olzowy et al. (2017) haben klar lateral gelegene Tumoren analysiert. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zu medial gelegenen Karzinomen. Kontralaterale Lymphknotenmetastasen sind dennoch prozentual seltener bei streng lateralen Tumoren des Hypopharynx (0/10). In den Arbeiten von Aluffi et al. (2006) und Johnson et al. (1994) weisen Tumoren der lateralen Wand des Sinus piriformis signifikant weniger kontralaterale Lymphknotenmetastasen ($p=0.036/p=0.04$) auf. Aluffi et al., (2006) gehen soweit, dass sie die laterale Wand als protektiv gegenüber einer lymphogenen Metastasierung beschreiben.

Wie sieht dieser Aspekt für die mediale Wand des Sinus piriformis bzw. in dieser Arbeit die aryepiglottische Falte aus? Spector et al. (1995a) beschreiben in 56% der Fälle Lymphknotenmetastasen bei Tumoren, die die aryepiglottische Falte infiltrieren. Jedoch unterscheidet die Arbeit nicht zwischen ipsi- und kontralateralen Lymphknotenmetastasen. Koo et al. (2006) konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und einer Infiltration der medialen Wand des Sinus piriformis nachweisen. Bei Johnson et al. (1994) treten bei 14% der medialen gelegenen Hypopharynxkarzinome im Rahmen des Follow-up der nicht operierten kontralateralen Halsseite Lymphknotenmetastasen auf. Dies stellt sich in der Arbeit als signifikant im

Vergleich zu Tumoren der lateralen Wand heraus. Eine kontralaterale Neck dissection war nicht zeitgleich zur primären Therapie durchgeführt worden. Um die Ergebnisse von Johnson et al. (1994) mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen zu können, bedürfte es mehr Informationen. In wie vielen Fällen ist den kontralateralen Metastasen ein Rezidiv des Primarius vorausgegangen? Gab es Fälle mit Sekundärtumoren im Follow-up? Folglich kann diese Arbeit nicht als Vergleich dienen, da von einem Bias auszugehen ist. Amar et al. (2009) beschreiben bei 20,8% der medialen Hypopharynxkarzinome bilaterale Lymphknotenmetastasen. Sie führen als Grund die gekreuzten Lymphabflusswege in diesem Bereich auf. Kowalski et al. (1995) begründen dies mit der anatomischen Nähe zur Epiglottis. Daher seien Tumore der medialen Wand des Sinus piriformis auch als supraglottische Tumore zu werten. Dies ist bei alleinigem Befall nach aktueller Definition nicht korrekt. Nach dem Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information wird die aryepiglottische Falte in einen laryngealen Anteil (C32.1) und in einen pharyngealen Anteil (C13.1) im ICD-10-GM Version 2020 unterteilt ("DIMDI - ICD-10-GM Version 2020," n.d.). Wendt et al. (2004a) beschreiben für den Sinus piriformis und die Supraglottis ein Lymphgefäßsystem mit insgesamt hoher Dichte. Zur Gegenseite kreuzende Lymphgefäße werden insbesondere für die in der Schleimhaut tiefer gelegenen supraglottischen Abflusswege beschrieben. Mukherji et al. (2001) sehen diesen Zusammenhang eher für die oberflächlichen mukösen Lymphwege der Supraglottis. Der Sinus piriformis drainiert nach Wendt et al. (2004a) vielmehr von dorsal nach ventral und von medial nach lateral. Saito et al. (2002) analysierten 22 Halsseiten von 11 Leichen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass der Hypopharynx multidirektionale Lymphabflusswege besitzt. Diese werden auch bei Mukherji et al. (2001) beschrieben. Hier werden sie insbesondere in der Mittellinie der Pharynxhinterwand liegend beschrieben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und der Vergleichspublikationen zeigen klare Unterschiede. In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass lateral gelegene Hypopharynxkarzinome nur kontralaterale Lymphknotenmetastasen aufweisen, sofern noch andere Strukturen betroffen sind. Zu der Annahme, dass laterale Hypopharynxkarzinome weniger kontralaterale Lymphknotenmetastasen aufweisen, kommen auch Aluffi et al. (2006) und Johnson et al. (1994). Dahingegen zeigen medial gelegene Tumoren des Sinus piriformis nach Amar et al. (2009) und Spector et al. (1995a) einen deutlich höheren Anteil an kontralateralen Lymphknotenmetastasen. Dies steht im klaren Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, welche zeigt, dass die Beteiligung der aryepiglottischen Falte vom Hypopharynx aus zu weniger kontralateralen Lymphknotenmetastasen führt. Dieser Aspekt wird in Vergleichspublikationen nicht explizit erwähnt. Es ist davon auszugehen, dass eine Aufteilung

hinsichtlich des Ursprungs des Tumors nicht vorgenommen wurde, da es sich bei der aryepiglottischen Falte um einen Übergang von Hypopharynx in die Supraglottis handelt. Zudem ist die Patientenzahl mit nur einem Fall von kontralateralen Lymphknotenmetastasen bei Beteiligung der aryepiglottischen Falte ausgehend vom Hypopharynx als Vergleich zu gering. Die vorliegenden Daten zur aryepiglottischen Falte können nicht zur Ableitung einer therapeutischen Empfehlung herangezogen werden. Doch woher kommen diese Unterschiede in den Ergebnissen? Die Betrachtung der Lymphabflusswege ist hierfür der entscheidende und nachvollziehbare Faktor. Auch neigen Tumore eines unterschiedlichen histologischen Gradings und biologischen Musters zu unterschiedlicher Metastasierungswahrscheinlichkeit. Publikationen, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben, liefern ähnlich divergente Ergebnisse wie unsere Daten. Kreuzende Lymphwege werden für den Sinus piriformis beschrieben, scheinen jedoch nicht von der medialen Wand sondern von dorsal auszugehen. Die Supraglottis habe eher kreuzende Lymphwege. Ob diese oberflächlich oder in der Tiefe liegen, wird kontrovers diskutiert und ist für ein infiltrativ wachsenden Tumor möglicherweise eher unbedeutend. Die Ergebnisse lassen sich, wie oben erwähnt, auch nicht vollständig anhand der Lymphabflusswege erklären. Es ist daher nötig, in zukünftigen Studien noch weitere Faktoren wie das Grading, die Mitoserate und auch biologische Marker zu erfassen und zu analysieren. Dabei sollte zudem versucht werden, ein noch größeres Studienkollektiv zu generieren, um mögliche Störfaktoren weiter zu minimieren.

4.2.3. Lymphknotenstatus des Primärtumors in Abhängigkeit zur Mittellinienüberschreitung

Hinsichtlich der Auswirkung der Mittellinienüberschreitung auf das Metastasierungsverhalten von Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx und der Supraglottis, kann in allen Lokalisationen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. In 19,2% der Fälle mit Mittellinienüberschreitung zeigen sich kontralaterale Lymphknotenmetastasen. Bei fehlender Mittellinienüberschreitung kommt es in 17,6% der Fälle zu kontralateralen Metastasen. In die einzelnen Lokalisationen aufgeteilt zeigt sich eine prozentuale Risikoerhöhung, aber kein signifikanter Unterschied (Hypopharynx 21,4% zu 14%, Supraglottis 16,7% zu 12%). Koo et al. (2006) und Olzowy et al. (2017) beschreiben in ihren Arbeiten ein signifikant erhöhtes Risiko für kontralaterale Lymphknotenmetastasen bei Überschreitung der Mittellinie bei Hypopharynxkarzinomen. Ist die Mittellinie betroffen liegen bei Olzowy et al. (2017) in 31% der Fälle kontralaterale Metastasen vor. Dahingegen sind es bei fehlender Überschreitung nur

18,2% ($p=0.018$). Koo et al. (2006) berichten in 75% der Fälle über kontralaterale Lymphknotenmetastasen bei Mittellinienüberschreitung. Liegt diese nicht vor, sind es 10% der Fälle ($p=0.010$). Es zeigt sich in den Vergleichspublikationen eine signifikante Risikozunahme für kontralaterale Lymphknotenmetastasen bei Mittellinienüberschreitung von Hypopharynxtumoren. In der vorliegenden Arbeit konnte dahingegen nur eine prozentuale Risikozunahme nachgewiesen werden. Für den Hypopharynx sind, wie bereits in 4.2.2 erwähnt, kreuzende Lymphabflusswege beschrieben (Saito et al., 2002). In der Arbeit von Mukherji et al. (2001) werden diese insbesondere für die Mittellinie der hinteren Pharynxwand beschrieben. Bei den Tumoren des Hypopharynx, die in der vorliegenden Arbeit kontralaterale Lymphknotenmetastasen besitzen und die Mittellinie überschreiten, liegt diese Überschreitung im Bereich der Pharynxhinterwand vor. Olzowy et al. (2017) beschreiben in allen 19 Fällen von Hypopharynxtumoren, die die laterale und posteriore Wand des Sinus piriformis infiltrieren, aber die Mittellinie nicht überschreiten, keine kontralateralen Lymphknotenmetastasen. Anhand der Kombination der Ergebnisse der beiden Arbeiten, kann von einem Risiko für kontralaterale Lymphknotenmetastasen bei Überschreitung der Mittellinie im Bereich der Pharynxhinterwand ausgegangen werden.

Wie verhält sich das noduläre Metastasierungsverhalten bei Mittellinienüberschreitungen im Bereich der Supraglottis? Die vorliegende Arbeit konnte, wie bereits oben erwähnt, keinen Unterschied feststellen. Auch Yilmaz et al. (2015), Amar et al. (2009) und Gallo et al. (2000) stellen in ihren Publikationen hinsichtlich der Mittellinienüberschreitung bei supraglottischen Tumoren keine Risikozunahme für kontralaterale Lymphknotenmetastasen fest. Einzig Redaelli de Zinis et al. (2002) sprechen von einer signifikanten Risikozunahme für kontralaterale Metastasen, wenn die supraglottischen Tumoren zentral liegen ($p<0.0001$). Die vorliegenden Informationen dieser Arbeit geben keine Auskunft, ob es sich in diesen Fällen um ein mittellinienüberschreitendes Wachstum handelt. Dass die erwähnten Arbeiten oftmals keinen signifikanten Unterschied im supraglottischen Bereich zeigen, lässt sich anhand des dichten und früh kreuzenden Lymphabflusses erklären (Mukherji et al., 2001; Wendt et al., 2004a). Dies zeigt sich in der Arbeit von Oztürkcan et al. (2009), welche eine generelle Risikozunahme für bilaterale Lymphknotenmetastasen im Bereich der Supraglottis beschreiben. Dies wird in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nachgewiesen. Selbst bei einer fehlenden Mittellinienüberschreitung in der Supraglottis kommt es in 12% (3/25) der Fälle zu kontralateralen Metastasen.

Es lässt sich festhalten, dass eine Mittellinienüberschreitung von Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx eine Auswirkung auf das Metastasierungsverhalten hat. Insbesondere die

Überschreitung der hinteren Pharynxwand führt aufgrund der kreuzenden Lymphabflusswege zu mehr kontralateralen Metastasen. Bei supraglottischen Plattenepithelkarzinomen hat eine fehlende Mittellinienüberschreitung keinen protektiven Effekt auf das noduläre Metastasierungsverhalten. Hier besteht vielmehr ein generell erhöhtes Risiko für bilaterale Lymphknotenmetastasen.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es aus den retrospektiv gesammelten Daten zur nodulären Metastasierung bei Hypopharynx- und Supraglottiskarzinomen Hinweise für das therapeutische Handeln zu erzielen. Dazu wird verschiedenen Fragestellungen nachgegangen.

1. Ergeben sich durch die konsequente Einbeziehung von Patienten, bei denen eine beidseitige Neck dissection im Rahmen der chirurgischen Therapie durchgeführt wurde, unterschiedliche Zusammenhänge hinsichtlich des nodulären Metastasierungsverhaltens?

Die Analyse zeigt, dass durch die Einbeziehung ausschließlich von Patienten mit beidseitiger Neck dissection und der Lokalisation Hypopharynx und Supraglottis neue Erkenntnisse zum nodulären Metastasierungsverhalten abgeleitet werden konnten. Das pathologische N-Stadium gibt eine klare Auskunft über den Lymphknotenstatus des Halses bei Plattenepithelkarzinomen. Das klinische N-Stadium ist aufgrund der hohen Anzahl an okkulten Metastasen nicht verlässlich. Es bietet vielmehr eine Orientierung. Zudem fehlt noch ein verlässliches nicht-invasives diagnostisches Verfahren zur Detektion der lymphogenen Metastasierung. Bisher weist die Halssonographie die höchste Spezifität und Sensitivität auf. Dennoch ist sie nicht in der Lage Mikrometastasen zu detektieren.

2. Hat bei einem Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx oder der Supraglottis die Beteiligung spezifischer Unterbezirke des Primarius Auswirkung auf die lymphogene Metastasierungsneigung?

Zunächst kann festgestellt werden, dass Plattenepithelkarzinome des Sinus piriformis bei Beteiligung der **lateralen Wand** signifikant eher Lymphknotenmetastasen aufweisen ($p=0.03867$). Dabei handelt es sich in 41,5% um ipsilaterale Lymphknotenmetastasen. In keinem Fall war die laterale Wand isoliert betroffen (pT1), wenn eine bilaterale Metastasierung vorlag. Die isolierte Beteiligung der **ventralen Wand** zeigte in keinem der Fälle eine beidseitige Lymphknotenmetastasierung. Signifikant weniger kontralaterale Lymphknotenmetastasen konnten bei Beteiligung der **aryepiglottischen Falte** vom Hypopharynx ausgehend nachgewiesen werden ($p=0.01055$). Eine Infiltration der aryepiglottischen Falte ausgehend von der

Supraglottis wies wiederum mehr kontralaterale Lymphknotenmetastasen auf ($p=0.2475$). Jedoch können die Erkenntnisse zur aryepiglottischen Falte aufgrund der geringen Patientenzahl und des fließenden Übergangs vom Hypopharynx in die Supraglottis an dieser Stelle nicht zur Ableitung einer therapeutischen Empfehlung genutzt werden. Eine **Mittellinienüberschreitung** zeigte entgegen der Vergleichsarbeiten in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Metastasierungsverhalten. Jedoch war der prozentuale Anteil von kontralateralen Lymphknotenmetastasen bei Vorliegen einer Mittellinienüberschreitungen im Bereich des Hypopharynx und der Supraglottis höher (21,4%;16,7%). Dies zeigte sich insbesondere im Falle einer posterioren Mittellinienüberschreitung im Bereich des Hypopharynx.

3. Zeigen Karzinome des Hypopharynx oder der Supraglottis im Stadium T1 ein anderes Metastasierungsverhalten als in den Stadien T2-T4?

Es konnte gezeigt werden, dass Tumore des Hypopharynx und auch der Supraglottis im **Stadium T1** signifikant weniger nodulär metastasieren ($p=0.002719/p=0.005806$). In 63% (19/33) der T1-Tumoren des Gesamtkollektivs lagen keine Lymphknotenmetastasen vor. Bezogen auf die T1-Tumoren der Supraglottis liegt dieser Wert bei 75% (15/20). Die Wahrscheinlichkeit für eine kontralaterale noduläre Metastasierung liegt im Stadium T1 im Gesamtkollektiv bei 11,1% (4/23). Auf die Lokalisation Hypopharynx bezogen beträgt das Risiko 12,5% (1/8) und auf die Lokalisation Supraglottis bezogen bei 5% (1/20). Pillsbury and Clark (1997) beschreiben, dass bei einer Metastasierungswahrscheinlichkeit von weniger als 15% und einem klinisch unauffälligen Halslymphknotenstatus (cN0) auf eine elektive Neck dissection der Gegenseite verzichtet werden könnte. Die vorliegenden Daten würden diese Empfehlung bei T1-Tumoren des Hypopharynx und der Supraglottis unterstützen. Die Berücksichtigung von **lokalisationsübergreifenden Tumoren** konnte in der vorliegenden Arbeit keinen Unterschied im Metastasierungsverhalten aufzeigen.

4. Haben Karzinome, die sich über mehrere Unterbezirke des Hypopharynx und der Supraglottis erstrecken ein anderes Metastasierungsverhalten, als Tumore, die nur einer Region des Hypopharynx oder der Supraglottis zuzuordnen sind?

Aus den gewonnenen Daten konnten keine aussagekräftigen Aussagen zu Unterschieden im Metastasierungsverhalten gewonnen werden. Dies liegt insbesondere an der geringen Patientenzahl von 19 Fällen.

5. Welche Konsequenzen ergeben sich für die Indikation zur ein- oder beidseitigen Neck dissection bei Karzinomen des Hypopharynx und der Supraglottis?

Zunächst ist festzustellen, dass sich durch die konsequente Einbeziehung nur von Patienten, die eine beidseitige Neck dissection erhalten haben, zum Teil neue Zusammenhänge dargestellt haben. Es wurden jedoch auch bereits bekannte Schlussfolgerungen untermauert.

Eine genaue Betrachtung der infiltrierten Strukturen und deren Lymphabflusswegen ist von Bedeutung für die Risikoabschätzung der Lymphknotenmetastasierung und der Entscheidung zum operativen Vorgehen. Isolierte Beteiligungen von ventraler oder lateraler Wand des Sinus piriformis müssen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung herausgestellt werden. Sie eröffnen die Möglichkeit einer unilateralen Neck dissection im Rahmen des therapeutischen Vorgehens. Eine solche therapeutische Konsequenz ist für die Beteiligung der aryepiglottischen Falte nicht möglich. Die Feststellung der signifikant geringeren Anzahl an kontralateralen Lymphknotenmetastasen bei Infiltration der aryepiglottischen Falte vom Hypopharynx ausgehend ist bisher so nicht in der Literatur beschrieben worden. Die geringe Patientenzahl führt hier zu einer Verzerrung. Eine Mittellinienüberschreitung hat für keine Lokalisation einen signifikanten Unterschied gezeigt. Es konnte nur eine prozentuale Risikozunahme bei Vorliegen einer Mittellinienüberschreitung nachgewiesen werden.

Das T-Stadium hat eine Auswirkung auf die noduläre Metastasierung. Sowohl Tumoren der Supraglottis als auch des Hypopharynx weisen im T1-Stadium insgesamt signifikant weniger Lymphknotenmetastasen auf. Daraus lässt sich ableiten, dass im Rahmen der therapeutischen Entscheidung über die grundsätzliche Durchführung und die Art der Neck dissection das T-Stadium mit einfließen sollte. Eine Indikation zur einseitigen Neck dissection ergibt sich allein hieraus jedoch noch nicht. Allerdings sollte ein einseitiges Vorgehen in solchen Fällen in Abhängigkeit von weiteren Parametern (Grading, Lokalisation des Primarius) grundsätzlich erwogen werden.

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die Komplexität der nodulären Metastasierung von Kopf-Hals-Karzinomen. Bislang existieren insgesamt dennoch nur

erstaunlich wenige Daten, die das Metastasierungsverhalten von Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes beleuchten. Aufgrund der vorliegenden Datenlage bieten primär Fälle, in denen möglichst viele risikoreduzierende Faktoren zusammenkommen, die Möglichkeit zur einseitigen Neck dissection oder gar den Verzicht auf eine Neck dissection insgesamt. Für Karzinome des Hypopharynx lässt sich nach vorliegender Datenlage sagen, dass eine einseitige Neck dissection für streng ventral und/oder lateral gelegene T1-Hypopharynxtumore als Therapie erwogen werden sollte. Eine solche Empfehlung kann bei Mitbeteiligung der Supraglottis nicht mehr ausgesprochen werden. Hier ist aufgrund des Metastasierungsrisikos weiterhin eine beidseitige Neck dissection auch für kleine Tumorstadien zu empfehlen.

Weitere Analysen zur nodulären Metastasierung von Kopf-Hals-Karzinomen unterschiedlicher Lokalisationen sind anzustreben. Dadurch kann der onkologische Nutzen einer Neck dissection, die ungeachtet der zunehmend geringeren Morbidität für die Patienten ein zusätzliches invasives Verfahren und operatives Zusatzrisiko darstellt, definiert und künftig berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

- Aluffi, P., Pisani, P., Policarpo, M., Pia, F., 2006. Contralateral cervical lymph node metastases in pyriform sinus carcinoma. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 134, 650–653. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.06.023>
- Amar, A., Dedivitis, R.A., Rapoport, A., Quarteiro, A.L., 2009. Indication of elective contralateral neck dissection in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 75, 493–496.
- Andersen, P.E., Cambronero, E., Shaha, A.R., Shah, J.P., 1996. The extent of neck disease after regional failure during observation of the N0 neck. *Am. J. Surg.* 172, 689–691.
- Barroso Ribeiro, R., Ribeiro Breda, E., Fernandes Monteiro, E., 2012. Prognostic Significance of Nodal Metastasis in Advanced Tumours of the Larynx and Hypopharynx. *Acta Otorrinolaringol. Engl. Ed.* 63, 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2012.07.014>
- Bayer, O., Krüger, M., Koutsimpelas, D., Emrich, K., Rensing, M., Zeissig, S.R., Simon, C., Singer, S., 2015. [Changes in Incidence and Mortality Trends of Head and Neck Cancer in Rhineland-Palatinate, 2000-2009]. *Laryngorhinootologie.* 94, 451–458. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390455>
- Benito, J., Holsinger, F.C., Pérez-Martín, A., Garcia, D., Weinstein, G.S., Laccourreye, O., 2011. Aspiration after supracricoid partial laryngectomy: Incidence, risk factors, management, and outcomes. *Head Neck* 33, 679–685. <https://doi.org/10.1002/hed.21521>
- Bernier, J., Cooper, J.S., Pajak, T.F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E.M., Jacobs, J.R., Jassem, J., Ang, K.-K., Lefèbvre, J.L., 2005. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27, 843–850. <https://doi.org/10.1002/hed.20279>
- Berrino, F., Richiardi, L., Boffetta, P., Estève, J., Belletti, I., Raymond, L., Troschel, L., Pisani, P., Zubiri, L., Ascunce, N., Gubéran, E., Tuyns, A., Terracini, B., Merletti, F., Milan JEM Working Group, 2003. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control CCC* 14, 213–223.
- Brandstorp-Boesen, J., Sørum Falk, R., Boysen, M., Brøndbo, K., 2017. Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer. *PLoS ONE* 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179371>
- Buckley, J.G., MacLennan, K., 2000. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 22, 380–385.
- Byers, R.M., 1985. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am. J. Surg.* 150, 414–421.
- Cağlı, S., Yüce, I., Yiğitbaşı, O.G., Güney, E., 2007. Is routine bilateral neck dissection absolutely necessary in the management of N0 neck in patients with supraglottic carcinoma?

Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg. 264, 1453–1457.
<https://doi.org/10.1007/s00405-007-0384-z>

Chan, J.Y.W., Wei, W.I., 2013. Current management strategy of hypopharyngeal carcinoma. *Auris. Nasus. Larynx* 40, 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2011.11.009>

Chiesa Estomba, C.M., Betances Reinoso, F.A., Lorenzo Lorenzo, A.I., Fariña Conde, J.L., Araujo Nores, J., Santidrian Hidalgo, C., 2016. Functional outcomes of supraglottic squamous cell carcinoma treated by transoral laser microsurgery compared with horizontal supraglottic laryngectomy in patients younger and older than 65 years. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 36, 450–458. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-864>

Clayman, G.L., Stewart, M.G., Weber, R.S., el-Naggar, A.K., Grimm, E.A., 1994. Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Relationship to survival. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 120, 743–748.

DeSanto, L.W., Magrina, C., O’Fallon, W.M., 1990. The “second” side of the neck in supraglottic cancer. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 102, 351–361. <https://doi.org/10.1177/019459989010200409>

Di, B., Li, X., Song, Q., Liu, S., Tao, Z., Xiao, S., 2014. [Clinicopathologic features and risk factors of bilateral cervical lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 49, 404–409.

Die Onkologie - Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - | Wolfgang Hiddemann | Springer, n.d. DIMDI - ICD-10-GM Version 2020 [WWW Document], n.d. URL <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-c30-c39.htm> (accessed 12.3.20).

el-IPH: Plattenepithelkarzinom · Pathologie für Zahnmediziner [WWW Document], n.d. URL <https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/zahn/171> (accessed 10.1.17).

Ferlito, A., Rinaldo, A., Silver, C.E., Gourin, C.G., Shah, J.P., Clayman, G.L., Kowalski, L.P., Shaha, A.R., Robbins, K.T., Suárez, C., Leemans, C.R., Ambrosch, P., Medina, J.E., Weber, R.S., Genden, E.M., Pellitteri, P.K., Werner, J.A., Myers, E.N., 2006. Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol.* 42, 14–25.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.03.009>

Ferlito, A., Shaha, A.R., Buckley, J.G., Rinaldo, A., 2001. Selective neck dissection for hypopharyngeal cancer in the clinically negative neck: should it be bilateral? *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 121, 329–335.

Fujiwara, K., Koyama, S., Donishi, R., Fukuhara, T., Miyake, N., Takeuchi, H., 2018. Preoperative predictors of difficult hypopharyngeal exposure by retractor for transoral robotic surgery. *Int. J. Clin. Oncol.* <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1335-y>

Gale, N., Poljak, M., Zidar, N., 2017. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol.* 11, 23–32. <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0788-z>

Galli, J., Cammarota, G., Calò, L., Agostino, S., D'Ugo, D., Cianci, R., Almadori, G., 2002. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope* 112, 1861–1865. <https://doi.org/10.1097/00005537-200210000-00030>

Gallo, O., Fini-Storchi, I., Napolitano, L., 2000. Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3). *Head Neck* 22, 386–392.

Ganly, I., Patel, S.G., Matsuo, J., Singh, B., Kraus, D.H., Boyle, J., Wong, R.J., Lee, N., Pfister, D.G., Shaha, A.R., Shah, J.P., 2009. Predictors of outcome for advanced-stage supraglottic laryngeal cancer. *Head Neck* 31, 1489–1495. <https://doi.org/10.1002/hed.21113>

Hashibe, M., Brennan, P., Chuang, S.-C., Boccia, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M.P., Dal Maso, L., Daudt, A.W., Fabianova, E., Fernandez, L., Wünsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R.B., Herrero, R., Kelsey, K., Koifman, S., La Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., Lence, J.J., Mates, D., Matos, E., Menezes, A., McClean, M.D., Muscat, J., Eluf-Neto, J., Olshan, A.F., Purdue, M., Rudnai, P., Schwartz, S.M., Smith, E., Sturgis, E.M., Szeszenia-Dabrowska, N., Talamini, R., Wei, Q., Winn, D.M., Shangina, O., Pilarska, A., Zhang, Z.-F., Ferro, G., Berthiller, J., Boffetta, P., 2009. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 18, 541–550. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0347>

Head and Neck: Laryngeal squamous cell carcinoma [WWW Document], n.d. URL <http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/LarynSquamCellID5367.html> (accessed 10.1.17).

Helliwell, T.R., 2003. acp Best Practice No 169. Evidence based pathology: squamous carcinoma of the hypopharynx. *J. Clin. Pathol.* 56, 81–85.

Hung, L.-T., Huang, H.-I., Wang, L.-W., Yang, M.-H., Chu, P.-Y., 2017. Oncologic results and quality of life in patients with squamous cell carcinoma of hypopharynx after transoral laser microsurgery. *Lasers Surg. Med.* <https://doi.org/10.1002/lsm.22742>

Johnson, J.T., Bacon, G.W., Myers, E.N., Wagner, R.L., 1994. Medial vs lateral wall pyriform sinus carcinoma: implications for management of regional lymphatics. *Head Neck* 16, 401–405.

Jones, T.M., De, M., Foran, B., Harrington, K., Mortimore, S., 2016. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J. Laryngol. Otol.* 130, S75–S82. <https://doi.org/10.1017/S0022215116000487>

Kayhan, F.T., Kaya, K.H., Altintas, A., Sayin, I., 2014. Transoral robotic supraglottic partial laryngectomy. *J. Craniofac. Surg.* 25, 1422–1426. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000572>

Koo, B.S., Lim, Y.C., Lee, J.S., Kim, Y.-H., Kim, S.-H., Choi, E.C., 2006. Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. *The Laryngoscope* 116, 1268–1272. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000225936.88411.71>

Kowalski, L.P., Santos, C.R., Magrin, J., Scopel, A., 1995. Factors influencing contralateral

- metastasis and prognosis from pyriform sinus carcinoma. *Am. J. Surg.* 170, 440–445.
- Larsson, L.G., Sandström, A., Westling, P., 1975. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res.* 35, 3308–3316.
- Lee, D.J., Lee, H.M., Kim, J.H., Park, I.S., Rho, Y.S., 2017. Heavy alcohol drinking downregulates ALDH2 gene expression but heavy smoking up-regulates SOD2 gene expression in head and neck squamous cell carcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 15, 163. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1225-1>
- Lefebvre, J.L., Chevalier, D., Luboinski, B., Kirkpatrick, A., Collette, L., Sakhmoud, T., 1996. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 88, 890–899.
- Licitra, L., Bernier, J., Grandi, C., Locati, L., Merlano, M., Gatta, G., Lefebvre, J.-L., 2003. Cancer of the larynx. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 47, 65–80.
- Magnano, M., Bongioannini, G., Lerda, W., Canale, G., Tondolo, E., Bona, M., Viora, L., Gabini, A., Gabriele, P., 1999. Lymphnode metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: multivariate analysis of prognostic variables. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* CR 18, 79–83.
- Martin, A., Jäckel, M.C., Christiansen, H., Mahmoodzade, M., Kron, M., Steiner, W., 2008. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *The Laryngoscope* 118, 398–402. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31815aeda3>
- Menvielle, G., Luce, D., Goldberg, P., Leclerc, A., 2004. Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *Int. J. Epidemiol.* 33, 799–806. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh090>
- Mozet, C., Dietz, A., 2010. [Laryngeal neoplasms]. *Laryngorhinootologie.* 89, 295–315. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253572>
- Mukherji, S.K., Armao, D., Joshi, V.M., 2001. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. *Head Neck* 23, 995–1005.
- Murakami, Y., Ikari, T., Haraguchi, S., Okada, K., Maruyama, T., Tateno, H., Fujimura, A., Urao, Y., Nakayama, N., 1987. A rationale for bilateral neck dissection in hypopharyngeal cancer surgery--a histological analysis of metastatic nodes in the neck. *Keio J. Med.* 36, 399–406.
- Olzowy, B., Hillebrand, M., Harréus, U., 2017. Frequency of bilateral cervical metastases in hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 203 cases after bilateral neck dissection. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 274, 3965–3970. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4724-3>
- Online-Jahresbericht des Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen [WWW Document], 2016. URL <https://www.landeskrebsregister.nrw/krebs-in-nrw/online-jahresbericht/> (accessed 2.21.20).

Oztürkcan, S., Katılmış, H., Ozdemir, I., Tuna, B., Güvenç, I.A., Dündar, R., 2009. Occult contralateral nodal metastases in supraglottic laryngeal cancer crossing the midline. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 266, 117–120. <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0721-x>

Pamejier, F.A., Mukherji, Balm, van der Laan, 1998. Imaging of squamous cell carcinoma of the hypopharynx.

Park, Y.M., Kim, W.S., Byeon, H.K., De Virgilio, A., Jung, J.S., Kim, S.-H., 2010. Feasibility of transoral robotic hypopharyngectomy for early-stage hypopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 46, 597–602. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.05.003>

Pillsbury, H.C., Clark, M., 1997. A Rationale for Therapy of the N0 Neck. *The Laryngoscope* 107, 1294–1315. <https://doi.org/10.1097/00005537-199710000-00004>

Pracy, P., Loughran, S., Good, J., Parmar, S., Goranova, R., 2016. Hypopharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J. Laryngol. Otol.* 130, S104–S110. <https://doi.org/10.1017/S0022215116000529>

Redaelli de Zinis, L.O., Nicolai, P., Tomenzoli, D., Ghizzardi, D., Trimarchi, M., Cappiello, J., Peretti, G., Antonelli, A.R., 2002. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 24, 913–920. <https://doi.org/10.1002/hed.10152>

RKI - DEGS1: Erste Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland [WWW Document], n.d. URL https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/degs_w1_node.html (accessed 2.2.19).

Saito, H., Sato, T., Yamashita, Y., Amagasa, T., 2002. Topographical analysis of lymphatic pathways from the meso- and hypopharynx based on minute cadaveric dissections: possible application to neck dissection in pharyngeal cancer surgery. *Surg. Radiol. Anat. SRA* 24, 38–49.

Sessions, D.G., Lenox, J., Spector, G.J., 2005. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *The Laryngoscope* 115, 1402–1410. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000166896.67924.B7>

Spector, J.G., Sessions, D.G., Emami, B., Simpson, J., Haughey, B., Fredrickson, J.M., 1995a. Squamous cell carcinomas of the aryepiglottic fold: therapeutic results and long-term follow-up. *The Laryngoscope* 105, 734–746. <https://doi.org/10.1288/00005537-199507000-00012>

Spector, J.G., Sessions, D.G., Emami, B., Simpson, J., Haughey, B., Harvey, J., Fredrickson, J.M., 1995b. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: a nonrandomized comparison of therapeutic modalities and long-term results. *The Laryngoscope* 105, 397–406. <https://doi.org/10.1288/00005537-199504000-00012>

Spector, J.G., Sessions, D.G., Haughey, B.H., Chao, K.S., Simpson, J., El Mofty, S., Perez, C.A., 2001. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary

malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *The Laryngoscope* 111, 1079–1087. <https://doi.org/10.1097/00005537-200106000-00028>

Tabakatlas Deutschland 2015: Neue Daten, neue Fakten [WWW Document], 2015. URL <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/dkfz-pm-15-49-Tabakatlas-Deutschland-2015-Neue-Daten-neue-Fakten.php> (accessed 2.21.20).

Tuyns, A.J., Estève, J., Raymond, L., Berrino, F., Benhamou, E., Blanchet, F., Boffetta, P., Crosignani, P., del Moral, A., Lehmann, W., 1988. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int. J. Cancer* 41, 483–491.

Varghese, B.T., Sebastian, P., Mathew, A., 2009. Treatment outcome in patients undergoing surgery for carcinoma larynx and hypopharynx: a follow-up study. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 129, 1480–1485. <https://doi.org/10.3109/00016480902748520>

Wendt, T.G., Iro, H., Waldfahrer, F., 2004a. *Die Onkologie - Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - | Wolfgang Hiddemann | Springer.*

Wendt, T.G., Iro, H., Waldfahrer, F., 2004b. *Die Onkologie - Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - | Wolfgang Hiddemann | Springer [WWW Document].* URL <http://www.springer.com/de/book/9783662066706> (accessed 10.11.17).

Wenig, B.M., 2002. Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: Precursors and Problematic Variants. *Mod. Pathol.* 15, 229–254. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880520>

Werner, J.A., 2002. *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-55923-5>

Wiegand, S., 2016. Evidence and evidence gaps of laryngeal cancer surgery. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 15. <https://doi.org/10.3205/cto000130>

Wiegand, S., Esters, J., Müller, H.-H., Jäcker, T., Roessler, M., Werner, J.A., Sesterhenn, A.M., 2010. Is it necessary to dissect levels I and IIB in hypopharyngeal cancer? *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 130, 747–752. <https://doi.org/10.3109/00016480903384168>

Wycliffe, N.D., Grover, R.S., Kim, P.D., Simental, A., 2007. Hypopharyngeal cancer. *Top. Magn. Reson. Imaging TMRI* 18, 243–258. <https://doi.org/10.1097/RMR.0b013e3181570c3f>

Yılmaz, T., Süslü, N., Atay, G., Günaydın, R.Ö., Bajin, M.D., Özer, S., 2015. The effect of midline crossing of lateral supraglottic cancer on contralateral cervical lymph node metastasis. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 135, 484–488. <https://doi.org/10.3109/00016489.2014.986759>



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Decher, Jan Carsten Karl

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Noduläre Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx und der Supraglottis“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Mönchengladbach, den 10.11.2021

Ort, Datum

Jan Carsten Karl Decher

Unterschrift Doktorandin/Doktorand