

Universitätsspital Zürich
Klinik und Poliklinik für Otorhinolaryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. S. Schmid

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. S. Stöckli

**Resultate der Behandlung des zervikalen Lymphabflusses bei
Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Bereich von
Mundhöhle, Mesopharynx, Hypopharynx und Larynx**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Gabriela Buck
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. S. Schmid
Zürich 2004

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
2	Einleitung	4
3	Material und Methode	5
3.1	Patientengut	5
3.2	Einteilung der Tumorstadien	5
3.2.1	TNM-Klassifikation der Halslymphknotenmetastasen	5
3.3	Einteilung der Halslymphknotengruppen	6
3.4	Einteilung der Neck-Dissection Typen	7
3.4.1	Selektive Neck-Dissection (SND)	7
3.4.2	Modifiziert-radikale Neck-Dissection (MRND)	8
3.4.3	Radikale Neck-Dissection (RND)	9
3.5	Radiotherapie	10
3.5.1	Primäre Radiotherapie	10
3.5.2	Postoperative Radiotherapie	10
3.6	Statistische Analysen	10
4	Resultate	11
4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	11
4.2	Verteilung der Tumorlokalisationen	11
4.3	Verteilung der pT- und pN- bzw. cN-Stadien	12
4.3.1	Primäre Radiotherapie	12
4.3.2	Neck-Dissection	12
4.3.3	Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie	13
4.4	Verteilung der Neck-Dissection Typen	14
4.5	Regionäre Tumorkontrolle	15
4.5.1	Primäre Radiotherapie	15
4.5.2	Primäre Radiotherapie nach cN-Stadien	17
4.5.3	Neck-Dissection	19
4.5.4	Neck-Dissection nach pN-Stadien	21
4.5.5	Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie	23
4.5.6	Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie nach pN-Stadien	25
4.5.7	Vergleich Neck-Dissection ohne RT vs mit RT nach pN-Stadien	27
4.5.8	Vergleich SND vs MRND vs RND ohne RT / mit RT nach pN-Stadien	28
4.5.9	Neck-Dissection im pN0-Stadium	29
4.5.10	Neck-Dissection im pN1-Stadium	30
4.5.11	Neck-Dissection im pN2-Stadium	31
4.5.12	Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie im pN0-Stadium	32
4.5.13	Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie im pN1-Stadium	33
4.5.14	Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie im pN2-Stadium	34
5	Diskussion	35
5.1	Schlussfolgerungen	37
6	Literaturverzeichnis	38
7	Verdankungen	40
8	Curriculum vitae	41

1 Zusammenfassung

Die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes beinhaltet sowohl die Therapie des Primärtumors wie auch des Lymphabflusses, da diese Tumore primär lymphogen metastasieren. Wie bei der Behandlung des Primärtumors gibt es auch für den Lymphabfluss grundsätzlich zwei Therapieansätze: Operation und/oder Radiotherapie. Meistens wird der Lymphabfluss mit der gleichen Modalität behandelt wie der Primärtumor. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Effizienz der Behandlung des Lymphabflusses am Hals bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Mesopharynx, des Hypopharynx und des Larynx zu analysieren.

Wir präsentieren hierbei eine Serie von 512 konsekutiven Patienten, welche zwischen 1990 und 1998 an der ORL-Klinik des Universitätsspitals Zürich im Bereich des zervikalen Lymphabflusses mit alleiniger Radiotherapie, alleiniger Neck-Dissection oder einer kombinierten Therapie behandelt wurden. Primärer Endpunkt war die 5-Jahres regionäre Tumor-Kontrollrate, aufgeschlüsselt einerseits nach der Therapiemodalität und andererseits entsprechend der prätherapeutischen N-Stadien.

Von den 512 Patienten wurden 165 mit primärer Radiotherapie, 178 Patienten mit alleiniger Neck-Dissection und 169 mit Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie behandelt. Die Gruppe der bestrahlten Patienten umfasste vor allem Karzinome im Bereiche des Mesopharynx und Hypopharynx mit insgesamt 68% grosser Tumoren der Stadien T3/4 und fortgeschrittener Halsmetastasierung im Stadium N2 in 50% der Fälle. Die nur operierten Patienten hingegen zeigten den Primärtumor gehäuft in der Mundhöhle, deutlich kleinere Tumore (71% T1/2) und eine weniger fortgeschrittene Lymphknotenmetastasierung (66% N0). Die kombiniert behandelten Patienten wiederum hatten den Primärtumor vornehmlich im Mesopharynx, zeigten aber ebenfalls vornehmlich grosse Tumore (82% T2-4) und eine fortgeschrittene Halsmetastasierung (58% N2).

Die regionäre 5-Jahres-Tumorkontrollrate betrug bei den primär Radiotherapierten 65%, in der Gruppe der Patienten mit alleiniger Neck-Dissection 80% und in der Gruppe mit Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie 89%. Etwa die Hälfte aller Patienten mit einem Lymphknotenrezidiv hatten auch ein Rezidiv des Primärtumors. Aufgeschlüsselt nach den initialen N-Stadien N0, N1 und N2 war die regionäre 5-Jahres-Tumorkontrollrate für die Radiotherapie 88%, 76% und 49%, für die Neck-Dissection 81%, 80% und 78%, und für die kombinierte Therapie 82%, 95% und 85%.

Alle Therapiemodalitäten ergaben bei wenig fortgeschrittener Halsmetastasierung (N0/1) eine sehr gute Tumorkontrolle. Bei fortgeschrittener regionärer Metastasierung (N2) erlitten etwa die Hälfte aller primär bestrahlten Patienten ein Rezidiv, wogegen nach kombinierter Behandlung die Rezidivrate nur etwa 15% betrug. Obwohl es sich nicht um eine prospektive randomisierte Studie handelt, muss angesichts der deutlichen Differenz die Frage aufgeworfen werden, ob die primär kombinierte Behandlung bei fortgeschrittener zervikaler Metastasierung bezüglich Tumorkontrolle nicht effizienter wäre. Dies würde bedeuten, dass Patienten, die wegen des Primärtumors primär einer Radiotherapie zugeführt werden, entweder vor oder nach Bestrahlung eine Neck-Dissection erhalten würden.

2 Einleitung

Die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes beinhaltet sowohl die Therapie des Primärtumors wie auch des Lymphabflusses, da diese Tumore primär lymphogen metastasieren. Wie bei der Behandlung des Primärtumors gibt es auch für den Lymphabfluss grundsätzlich zwei Therapieansätze: Operation und/oder Radiotherapie. Meistens wird der Lymphabfluss mit der gleichen Modalität behandelt wie der Primärtumor.

Bei der operativen Behandlung spricht man von Neck-Dissection. Darunter versteht man die Ausräumung der zervikalen Lymphknotenstationen. Bei klinisch tumorfreien Halslymphknoten wird wegen des hohen Risikos von okkulten Metastasen eine prophylaktische Neck-Dissection und bei klinisch befallenen Halslymphknoten eine therapeutische Neck-Dissection durchgeführt.

Bei der prophylaktischen Neck-Dissection werden selektiv die im Risikogebiet eines entsprechenden Primärtumors liegenden Lymphknoten-Stationen ausgeräumt.

Bei der therapeutischen Neck-Dissection werden sämtliche Lymphknotenstationen einer Halsseite entfernt. Man unterscheidet zwischen modifiziert-radikaler und radikaler Neck-Dissection. Bei der radikalen Neck-Dissection wird der M. sternocleidomastoideus, die V. jugularis interna und der N. accessorius mitreseziert. Bei der modifiziert-radikalen Neck-Dissection wird mindestens eine dieser drei Strukturen erhalten.

Die Bestrahlung des Lymphabflusses wird entweder primär als alleinige Therapie oder postoperativ nach erfolgter Neck-Dissection eingesetzt. Hierbei werden immer alle zervikalen Lymphknotenstationen bestrahlt. Indikation für eine postoperative Bestrahlung nach Neck-Dissection sind der metastatische Befall von mehreren Lymphknoten, der Nachweis von extrakapsulärem Wachstum oder das Notwendigwerden einer Radiotherapie aus Gründen des Primärtumors (grosser Tumor, Resektion knapp oder nicht in sano, perineurale Ausbreitung).

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Resultate der Behandlung des Lymphabflusses am Hals bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Mesopharynx, des Hypopharynx und des Larynx der letzten 10 Jahre zu analysieren. Primärer Endpunkt war die 5-Jahres regionäre Tumorkontrollrate, aufgeschlüsselt einerseits nach der Therapiemodalität und andererseits entsprechend der prätherapeutischen N-Stadien.

3 Material und Methode

3.1 Patientengut

In einer retrospektiven Analyse wurden die Krankengeschichten von insgesamt 512 Patienten ausgewertet, bei denen zwischen Januar 1990 und Dezember 1998 an der Klinik für Otorhinolaryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich im Rahmen einer Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes (Mundhöhle, Mesopharynx, Hypopharynx, Larynx) eine primäre Radiotherapie, eine Neck-Dissection oder eine Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie durchgeführt wurde. Die Daten wurden aus der klinikinternen Datenbank, den Operationsbüchern und den Krankengeschichten entnommen.

Bei 165 Patienten (32%) wurde eine primäre Radiotherapie, bei 178 Patienten (35%) eine Neck-Dissection und bei 169 Patienten (33%) eine Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie durchgeführt.

Bei 279 Patienten wurde eine einseitige und bei 68 Patienten eine beidseitige Neck-Dissection vorgenommen. Insgesamt wurden somit bei 347 Patienten (68%) 415 Neck-Dissections durchgeführt.

3.2 Einteilung der Tumorstadien

Die Einteilung des jeweiligen Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde gemäss den Richtlinien der UICC-Klassifikation [1] (Union Internationale Contre le Cancer) aus dem Jahre 1997 vorgenommen.

Neben der Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium) wurden die regionären Halslymphknoten (N-Stadium) und allfällige Fernmetastasen (M-Stadium) klinisch und radiologisch (CT) bestimmt (cTNM). Die histologische Untersuchung bei operierten Patienten ergab die definitive pTNM-Klassifikation.

3.2.1 TNM-Klassifikation der Halslymphknotenmetastasen

N0	ohne regionale Lymphknotenmetastasen
N1	solitäre Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten, weniger als 3 cm im Durchmesser
N2a	solitäre Metastase von 3 - 6 cm Grösse in einem ipsilateralen Lymphknoten
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, nicht grösser als 6 cm
N2c	bilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen, nicht grösser als 6 cm
N3	Lymphknotenmetastasen über 6 cm in grösster Ausdehnung

3.3 Einteilung der Halslymphknotengruppen

Die für die selektive und modifiziert-radikale Neck-Dissection wichtigen Halslymphknotengruppen werden nach Robbins [2] in sechs dreidimensionale Level unterteilt. Die oberflächliche Begrenzung wird durch die oberflächliche Halsfaszie unterhalb des Platysma gebildet. Die tiefe Begrenzung besteht aus der tiefen Halsfaszie.

Level I : Submentale und submandibuläre Lymphknoten

Begrenzung durch das Corpus mandibulae, den Hinterrand der Glandula submandibularis, das Os hyoideum und die Mittellinie.

Level II : obere juguläre Gruppe

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

Level III : mittlere juguläre Gruppe

Kraniokaudale Begrenzung durch eine Horizontale auf Höhe des Hyoids und des Krikoids. Anterior durch den M. sternohyoideus und posterior durch den Hinterrand des M. sternocleidomastoideus.

Level IV : untere juguläre Gruppe

Dieser liegt zwischen M. sternohyoideus und Hinterrand des M. sternocleidomastoideus, unterhalb des Level III bis zur Klavikula.

Level V : hinteres Halsdreieck

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

Level VI : vorderes Halsdreieck

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

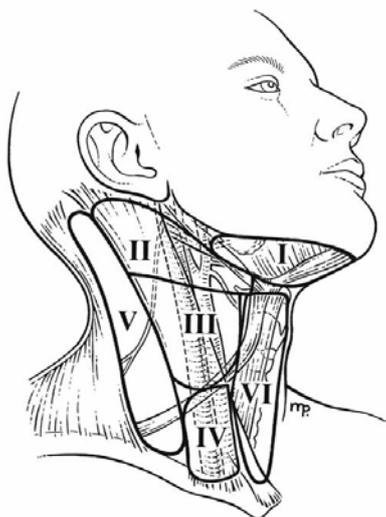


Abb. 1: Einteilung der Halslymphknotengruppen in sechs verschiedene Level

3.4 Einteilung der Neck-Dissection Typen

Unter Neck-Dissection versteht man die Ausräumung von Halslymphknoten. Die Neck-Dissection wird folgendermassen unterteilt: prophylaktische Neck-Dissection bei N0-Stadien und therapeutische Neck-Dissection bei N+-Stadien.

Bei der prophylaktischen Neck-Dissection handelt es sich um die selektive Form. Diese Technik wird vor allem dann durchgeführt, wenn klinisch keine Lymphknotenmetastasen gefunden werden, aber trotzdem zu einem hohen Prozentsatz mit okkulten Lymphknotenmetastasen gerechnet werden muss. In diesen Situationen werden die Lymphknotengruppen entfernt, welche sich im Abflussgebiet des jeweiligen Primärtumors befinden. Für Tumore der Mundhöhle und des Mesopharynx sind dies Level I bis III (supraomohyoidale SND), für Tumore des Hypopharynx und des supraglottischen Larynx die Levels II bis IV (laterale SND).

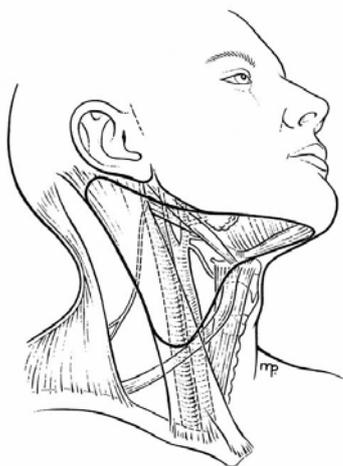
Bei der therapeutischen Neck-Dissection handelt es sich entweder um die modifiziert-radikale (Typ I, II oder III) oder die radikale Neck-Dissection.

3.4.1 Selektive Neck-Dissection (SND)

Bei der selektiven Neck-Dissection (SND) werden nur Lymphknoten bestimmter Level entfernt:

Supraomohyoidale SND	Level I-III
Laterale SND	Level II, III, IV
Posterolaterale SND	Level II, III, IV, V
Anteriore SND	VI
Anterolaterale SND	I-IV

A Level I-III



B Level II-IV

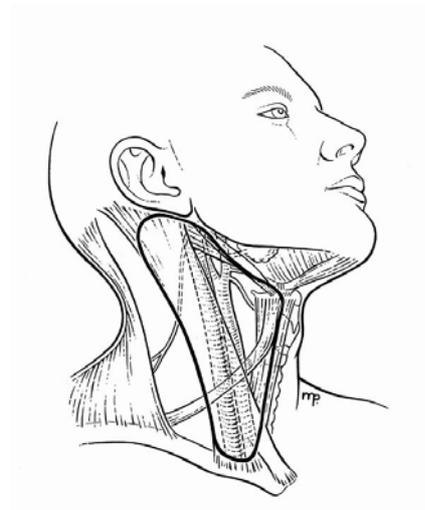


Abb. 2: Selektive Neck-Dissection (SND)

3.4.2 Modifiziert-radikale Neck-Dissection (MRND)

Resektion des lymphknotenhaltigen Gewebes der Level I-V unter Erhalt von N. accessorius und/oder V. jugularis interna und/oder M. sternocleidomastoideus. Je nach Erhalt der genannten Strukturen wird die Neck-Dissection als modifiziert-radikale Neck-Dissection Typ I, II oder III bezeichnet. Die modifiziert-radikale Neck-Dissection beruht auf der Erkenntnis, dass sich das lymphatische Gewebe innerhalb von abgegrenzten Faszienräumen des Halses befindet und die anderen Gewebe des Halses wie Muskeln, Blut-, Nervengefäße, Aerodigestivtrakt und Glandula thyroidea von Faszien umgeben und dadurch von den Lymphknoten getrennt sind.

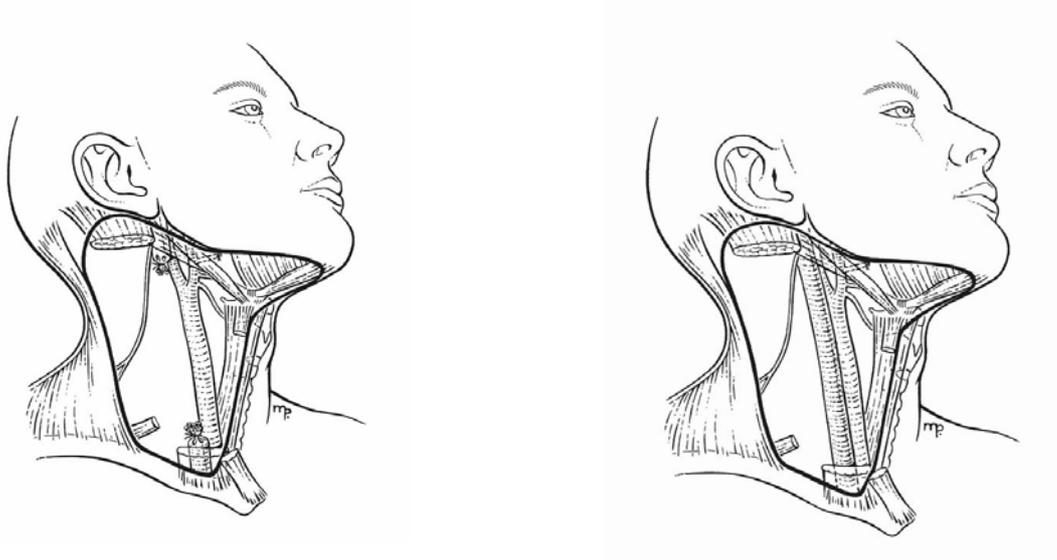


Abb. 3: Modifiziert-radikale Neck-Dissection (MRND)

3.4.3 Radikale Neck-Dissection (RND)

En-bloc-Resektion der ipsilateralen Lymphknotengruppen der Level I-V inklusive des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna und des N. accessorius. Wegen der deutlich grösseren peri- und postoperativen Morbidität wird diese Operation nur bei eindeutiger Tumorerkrankung der genannten Strukturen durchgeführt.

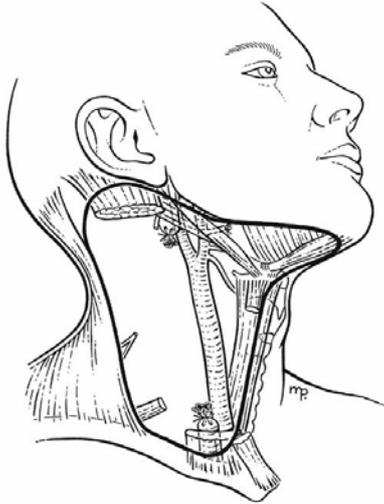


Abb. 4: Radikale Neck-Dissection (RND)

3.5 Radiotherapie

Die Grundlagen der Strahlentherapie beruhen bis heute auf den Richtlinien nach Fletcher [3]. Als Nebenwirkungen treten während der 6-7 Wochen dauernden Strahlentherapie vor allem eine Mukositis auf, ebenso können Schmerzen und Schluckbehinderungen auftreten. In diesem Fall sind Supportivmassnahmen wie Analgetika und Sicherung der Ernährung durch das Legen einer Gastrostomie unerlässlich.

Die Mundtrockenheit gehört zu den Langzeitnebenwirkungen. Therapiedosen von 40-50 Gy auf die Speicheldrüsen (Parotiden, Submandibulär- und Sublingualdrüsen) und die Schleimhäute führen zum sogenannten "Sicca"-Syndrom. Durch den Wegfall des Speichels sind die Zähne ungenügend gegen Karies geschützt, deshalb sind zusätzlich Fluor-Applikationen nötig. Die Gefahr einer späteren Osteomyelitis besteht bei wurzelbehandelten oder an der Wurzel erkrankten Zähnen. Diese müssen vor einer hochdosierten Strahlentherapie entfernt werden.

3.5.1 Primäre Radiotherapie

Bei der primären Radiotherapie wird der Primärtumor, um ihn makroskopisch lokal kontrollieren zu können, mit mindestens 70 Gy bestrahlt. Ist mit okkulten Metastasen zu rechnen, wird der Lymphabfluss mit mindestens 50 Gy bestrahlt. Sind Lymphknoten im Abflussgebiet des Primärtumors befallen, so wird diese Region mit mehr als 54 Gy bestrahlt. Als Kriterien zur Bestrahlung des kontralateralen Neck gilt einerseits die Lage des Primärtumors und andererseits der klinische Befall von Lymphknoten.

3.5.2 Postoperative Radiotherapie

Zur Therapieplanung sind der Befund der Panendoskopie, CT-Bilder, der Operationsbericht und der histologische Befund nötig. Zur Bestimmung der Bestrahlungsdosis wird die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs abgeschätzt, und es werden allenfalls ungünstige Faktoren (positiver Operationsrandschnitt, extrakapsuläre Extension, Weichteilinfiltration) mitberücksichtigt. Hochrisikopatienten werden akzeleriert bestrahlt mit mindestens 66 Gy. Die akzelerierte Fraktionierung bringt eine Verkürzung der gesamten Therapiedauer.

3.6 Statistische Analysen

Die grafischen Darstellungen der regionären Tumorkontrollraten wurden mit dem Programm GraphPad Prism 3.0 erstellt. Die statistischen Vergleiche sämtlicher Kaplan-Meier-Kurven erfolgten mit der Logrank Test Methode.

4 Resultate

Zwischen Januar 1990 und Dezember 1998 wurden an der Klinik für Otorhinolaryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich insgesamt 512 Patienten (100%) wegen eines Plattenepithelkarzinoms des oberen Aerodigestivtraktes behandelt.

Das gesamte Patientengut wurde in 3 Untergruppen unterteilt: 165 (32%) Patienten mit primärer Radiotherapie, 178 (35%) Patienten mit Neck-Dissection und 169 (33%) Patienten mit Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie. Patienten mit Glottiskarzinomen T1/2 wurden von der Studie ausgeschlossen, da bei diesen Tumoren der Lymphabfluss nicht mitbehandelt wird.

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den insgesamt 512 Patienten lag der Anteil der Männer bei 405 (79%) und jener der Frauen bei 107 (21%). Bei der Patientengruppe mit primärer Radiotherapie (165 Patienten) lag der Anteil der Männer bei 140 Patienten (85%), während der Anteil der Frauen bei 25 Patientinnen (15%) lag. Bei der Patientengruppe mit Neck-Dissection (178 Patienten) lag der Männeranteil bei 127 Patienten (71%), der Frauenanteil bei 51 (29%). Bei der Gruppe mit Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie (169 Patienten) lag der Männeranteil bei 138 Patienten (82%), der Frauenanteil bei 31 (18%).

Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 62 Jahre (36-95 Jahre). Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen lag das Durchschnittsalter bei 62 Jahren.

4.2 Verteilung der Tumorlokalisationen

Bei den insgesamt 512 Patienten zeigte sich folgende Verteilung der Primärtumorlokalisation mit prozentualer Verteilung der durchgeführten Therapien:

Primärtumor	n _{total}	n _{RT} (%)	n _{ND} (%)	n _{NDRT} (%)
Mundhöhle	109	9 (8%)	72 (66%)	28 (26%)
Mesopharynx	224	60 (27%)	67 (30%)	97 (43%)
Hypopharynx	81	45 (56%)	13 (16%)	23 (28%)
supraglottischer Larynx	72	33 (46%)	20 (28%)	19 (26%)
glottischer Larynx	29	18 (62%)	8 (28%)	3 (10%)

Tab. 4.2: Verteilung der Tumorlokalisationen

4.3 Verteilung der pT- und pN- bzw. cN-Stadien

Das definitive Staging wurde anhand der histologischen Untersuchung der Operationspräparate vorgenommen. Bei der Patientengruppe, die sich einer primären Radiotherapie unterzogen, wurde das Staging anhand der klinischen und radiologischen Untersuchungen (CT, Ultraschall) sowie einer allfälligen Feinnadelpunktion von Lymphknotenmetastasen durchgeführt. Alle Patienten waren bezüglich Fernmetastasen tumorfrei (M0).

4.3.1 Primäre Radiotherapie

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Aufteilung auf die verschiedenen cT- und cN-Stadien der 165 Patienten, die mit einer primären Radiotherapie behandelt wurden.

cT / cN	cN 0	cN 1	cN 2	cN 3	n	%
cT 1	4	1	3	0	8	5
cT 2	20	5	18	1	44	27
cT 3	18	10	31	2	61	37
cT 4	15	6	29	2	52	31
n	57	22	81	5	165	100
%	35	13	49	3	100	

Tab. 4.3.1: Verteilung der primär bestrahlten Patienten auf die einzelnen cT- und cN-Stadien (n = 165)

4.3.2 Neck-Dissection

Bei den 178 Patienten, die sich einer alleinigen Neck-Dissection unterzogen, wurden bei 39 Patienten eine beidseitige Neck-Dissection vorgenommen. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 217 Hälse behandelt.

pT / pN	pN 0	pN 1	pN 2	n	%
pT 1	39	8	4	51	24
pT 2	68	23	10	101	47
pT 3	23	11	7	41	19
pT 4	14	2	8	24	10
n	144	44	29	217	100
%	66	21	13	100	

Tab. 4.3.2: Verteilung der nur operierten Patienten auf die einzelnen pT- und pN-Stadien (n = 217)

4.3.3 Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie

Von den 169 Patienten, die mit einer Neck-Dissection und einer postoperativen Radiotherapie behandelt wurden, sind 29 Patienten mit einer beidseitigen Neck-Dissection behandelt worden. In dieser Gruppe wurden total 198 Hälse behandelt.

pT / pN	pN 0	pN 1	pN 2	n	%
pT 1	2	10	23	35	18
pT 2	15	17	52	84	42
pT 3	8	7	17	32	16
pT 4	13	12	22	47	24
n	38	46	114	198	100
%	19	23	58	100	

Tab. 4.3.3: Verteilung der postoperativ bestrahlten Patienten auf die einzelnen pT- und pN-Stadien (n = 198)

4.4 Verteilung der Neck-Dissection Typen

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der verschiedenen Neck-Dissection-Typen auf die entsprechenden pN-Stadien.

pN	SND (%)	MRND (%)	RND (%)	n	%
pN0	147 (36%)	26 (6%)	9 (2%)	182	44
pN1	30 (7%)	42 (11%)	18 (4%)	90	22
pN2	33 (8%)	77 (18 %)	33 (8%)	143	34
n	210	145	60	415	100
%	51	35	14	100	

Tab. 4.4: Verteilung der Neck-Dissection-Typen auf die einzelnen Tumorstadien

Insgesamt wurden innerhalb der zwei Gruppen 415 Neck-Dissection durchgeführt. Hiervon 210 (51%) SND, 145 (35%) MRND und 60 (14%) RND.

Die nachfolgende Grafik zeigt die jährliche Verteilung der verschiedenen Neck-Dissection-Typen von 1990 bis 1998.

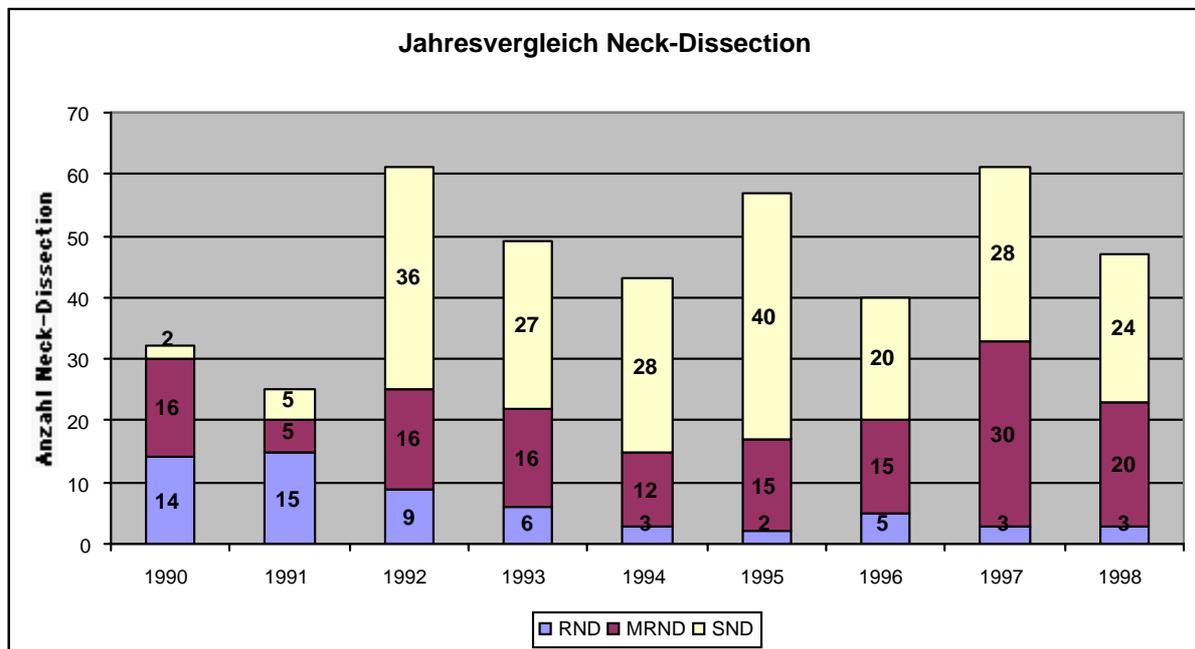


Abb. 5: Jahresverteilung der verschiedenen Neck-Dissection Typen

4.5 Regionäre Tumorkontrolle

4.5.1 Primäre Radiotherapie

In dieser Gruppe fanden sich insgesamt 165 Patienten, 140 Männer (85%) und 25 Frauen (15%). Das Gesamtdurchschnittsalter lag bei 63 Jahren (36-95 Jahre). Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 62 Jahren (40-95 Jahre), das der Frauen bei 63 Jahren (37-89 Jahre).

Der mittlere Follow-up der Patienten betrug 36 Monate (2-114 Monate).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionäre Tumorkontrollrate (Abb. 6) ergab für die Gesamtgruppe aller Patienten eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 65%.

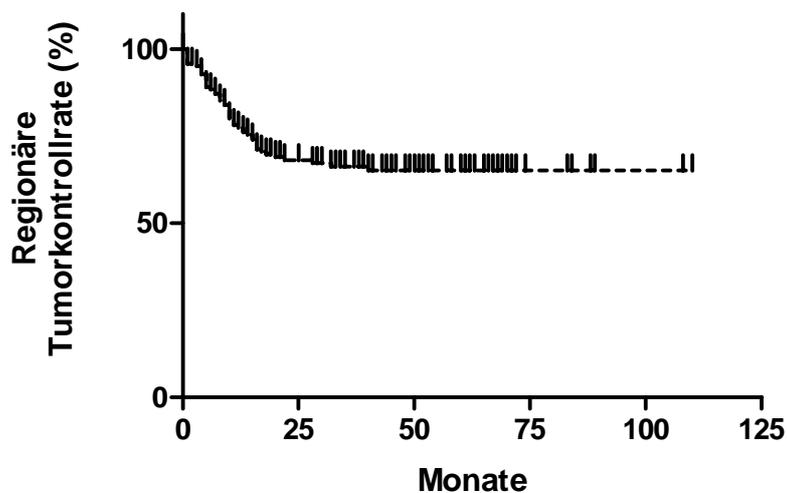


Abb. 6: 5-Jahres regionäre Tumorkontrolle aller primär Radiotherapierten (n=165)

Nach durchschnittlich 10 Monaten (1-40 Monate) erkrankten insgesamt 52 Patienten (32%) an einem Rezidiv der Halslymphknoten. Wobei von diesen 52 Patienten 28 (17%) Patienten auch an einem Rezidiv des Primärtumors erkrankten. Damit sind nur 24 (15%) Patienten an einem alleinigen Halslymphknotenrezidiv erkrankt.

Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate betrug in diesem Kollektiv 72%.

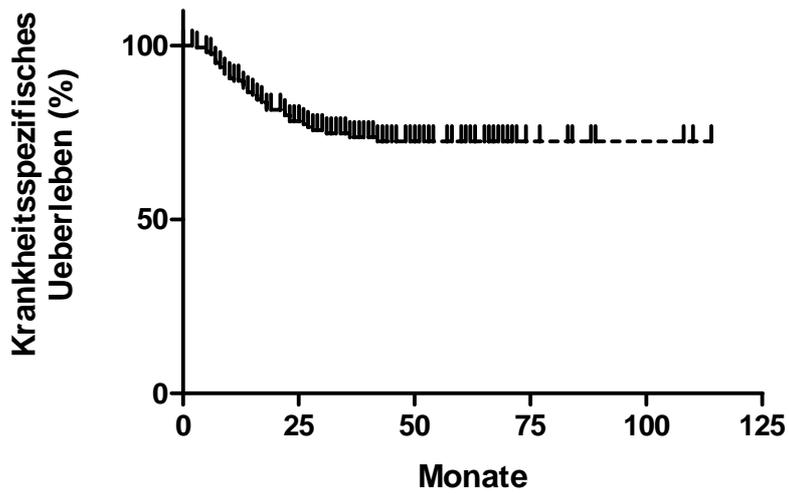


Abb. 7: 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate der primär Radiotherapierten

4.5.2 Primäre Radiotherapie nach cN-Stadien

Bei den cN0-Stadien kam es bei insgesamt 6 Patienten (11%) zu Halslymphknoten-Rezidiven, davon sind bei 5 Patienten (9%) auch Rezidive des Primärtumors aufgetreten. 1 Patient (2%) ist nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv erkrankt.

Bei 5 Patienten (23%) sind im cN1-Stadium Halslymphknoten-Rezidive aufgetreten, davon bei 2 Patienten (9%) auch ein Primärtumor-Rezidiv. 3 Patienten (14%) sind nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv erkrankt.

Bei den cN2-Stadien sind mit 37 Patienten (46%) die höchste Halslymphknoten-Rezidivrate aufgetreten. Hiervon sind 19 Patienten (24%) auch an einem Rezidiv des Primärtumors erkrankt. 18 Patienten (22%) sind nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv erkrankt.

4 Patienten (80%) sind mit einem cN3-Stadium an Halslymphknoten-Rezidiven erkrankt, 2 Patienten (40%) auch an einem Rezidiv des Primärtumors, während 2 Patienten (40%) nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv erkrankten.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionäre Tumorkontrolle (Abb. 8) ergab für das N0-Stadium eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 88,2%, für das N1-Stadium 75,5% und für das N2-Stadium 48,6%. Diese Differenzen waren statistisch signifikant. Der p-Wert war $< 0,001$ bei N0 zu N1, N0 zu N2 und N1 zu N2.

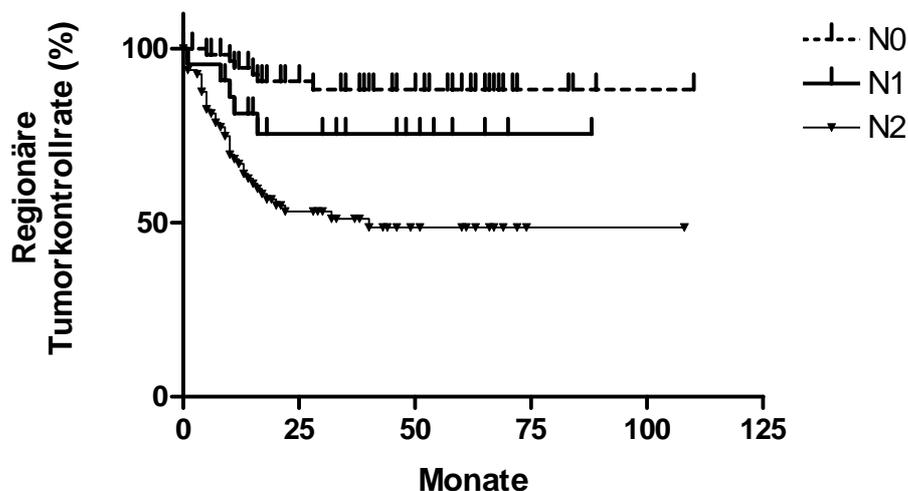


Abb. 8: 5-Jahres regionäre Tumorkontrolle nach cN-Stadien

Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate war für N0 91,0%, für N1 80,1% und für N2 61,5 %. Die Gruppe der Patienten mit cN3-Stadium wurde aufgrund der geringen Anzahl nicht evaluiert. Diese Differenzen waren statistisch signifikant. Der p-Wert war $< 0,001$ bei N0 zu N1, N0 zu N2 und N1 zu N2.

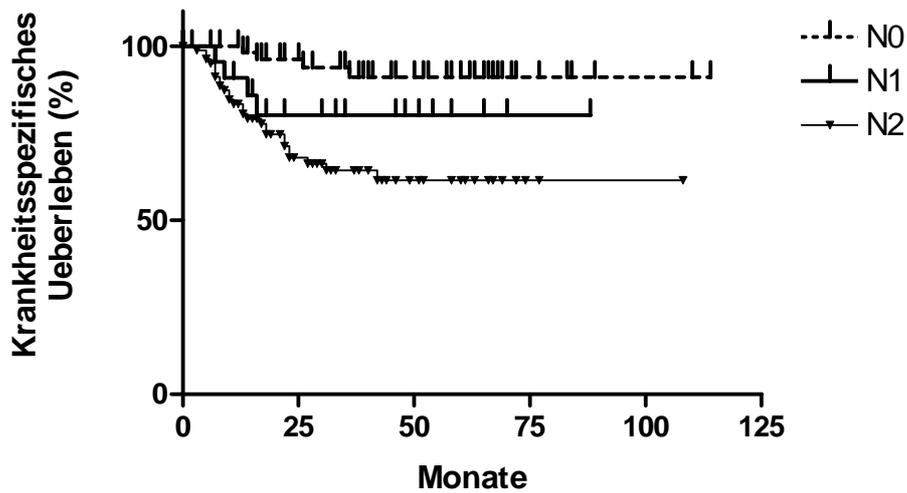


Abb. 9: 5-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate nach cN-Stadien

4.5.3 Neck-Dissection

Hierzu gehörten gesamthaft 178 Patienten, 127 Männer (71%) und 51 Frauen (29%). Das Gesamtdurchschnittsalter (38-90 Jahre) lag bei 62 Jahren, ebenso jenes der Männer (38-84 Jahre) und jenes der Frauen (44-90 Jahre). Der Durchschnitts-Follow-up betrug 45 Monate (1-124 Monate).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionäre Tumorkontrollrate (Abb. 10) ergab für die Gesamtgruppe aller Patienten, die mit alleiniger Neck-Dissection behandelt wurden, eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 80,3%.

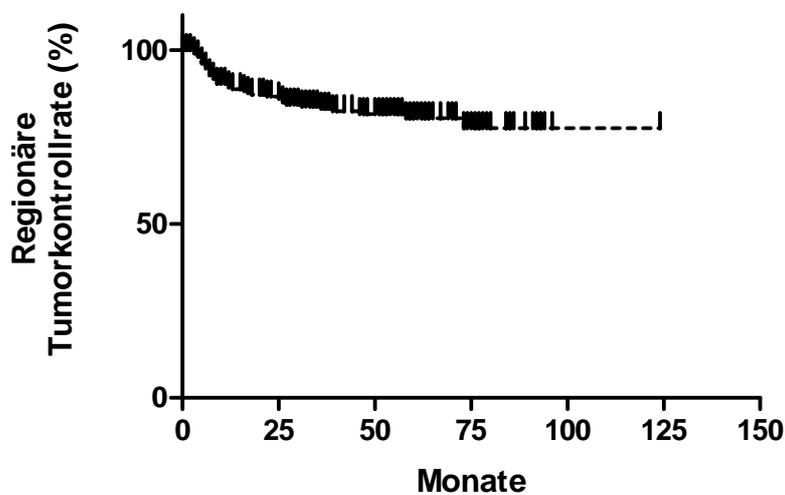


Abb. 10: 5-Jahres regionäre Tumorkontrolle aller Patienten mit Neck-Dissection (n=178)

Nach durchschnittlich 17 Monaten (3-73 Monate) erkrankten insgesamt 37 Patienten (21%) an Halslymphknoten-Rezidiven. Hiervon sind 14 Patienten (8%) auch an einem Rezidiv des Primärtumors erkrankt. Damit sind insgesamt nur 23 (13%) der Patienten an einem alleinigen Halslymphknotenrezidiv erkrankt.

Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate ergab in diesem Kollektiv 87,0%.

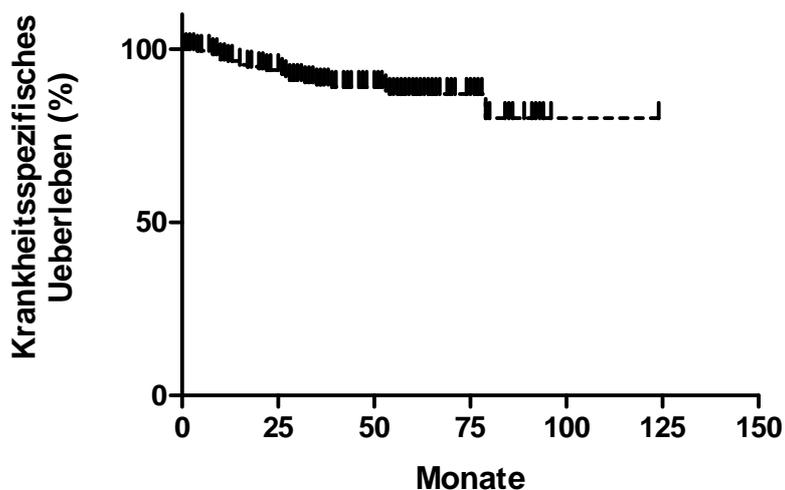


Abb. 11: 5-Jahres krankheitsspezifisches Überleben der Patienten mit Neck-Dissection

4.5.4 Neck-Dissection nach pN-Stadien

In der Patientengruppe mit pN0-Stadien erkrankten insgesamt 19 Patienten (13%) an Halslymphknoten-Rezidiven, wovon 6 Patienten (4%) auch an einem Rezidiv des Primärtumors erkrankten. 13 Patienten (9%) sind nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv erkrankt.

Die Rezidivrate von Halslymphknoten betrug bei der Patientengruppe mit pN1-Stadien 11 (25%), hiervon sind 4 Patienten (9%) auch an einem Primärtumor-Rezidiv erkrankt, während 7 Patienten (16%) nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv erkrankten.

7 Patienten (24%) mit einem pN2-Stadium erkrankten an einem Rezidiv der Halslymphknoten, davon 4 (14%) auch an einem Rezidiv des Primärtumors. 3 Patienten (10%) sind nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv erkrankt.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionale Tumorkontrolle (Abb. 12) ergab für das N0-Stadium eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 81,4%, für das N1-Stadium eine von 79,8% und für das N2-Stadium eine von 77,5%. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

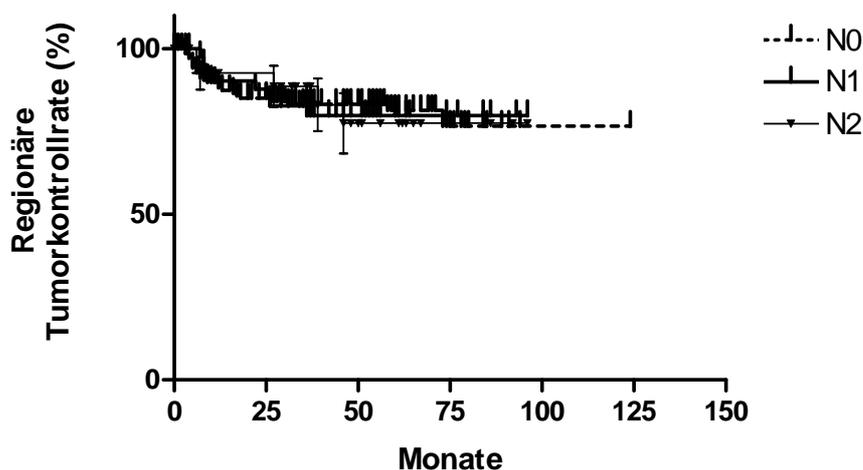


Abb. 12: 5-Jahres regionale Tumorkontrolle Neck-Dissection-Gruppe nach pN-Stadien

Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate war für N0 88,4%, für N1 89,9% und für N2 75,1%. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

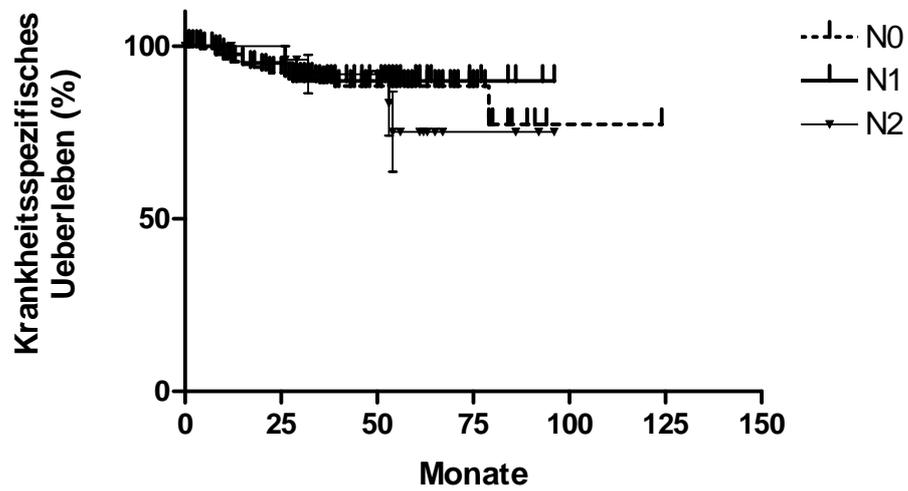


Abb. 13: 5-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate nach pN-Stadien

4.5.5 Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie

In dieser Gruppe waren insgesamt 169 Patienten, 138 Männer (82%) und 31 Frauen (18%). Das Durchschnittsalter der Frauen (42-83 Jahre) betrug 61 Jahre, ebenso jenes der Männer (45-85 Jahre) sowie das Gesamtdurchschnittsalter (42-85 Jahre). Der durchschnittliche Follow-up betrug 47 Monate (1-127 Monate).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionäre Tumorkontrollrate (Abb. 14) ergab für die Gesamtgruppe aller Patienten, die mit Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie behandelt wurden, eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 89,4%.

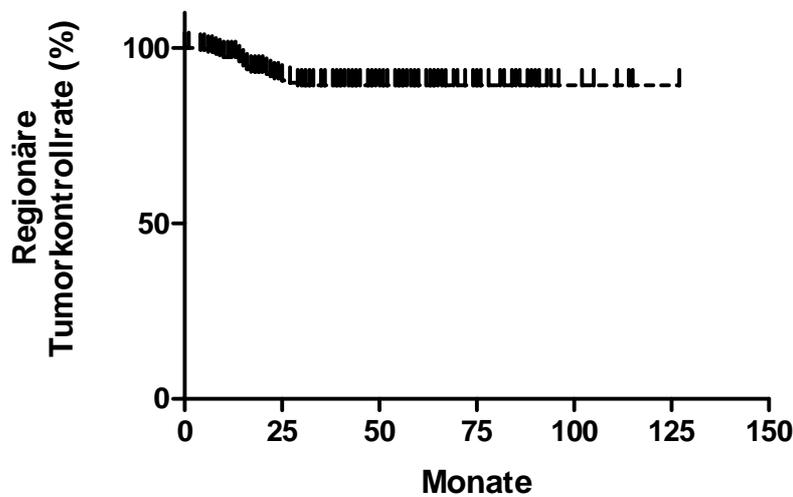


Abb. 14: 5-Jahres regionäre Tumorkontrolle Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie

Nach durchschnittlich 11 Monaten (1-24 Monate) sind insgesamt 21 Patienten (12%) an einem Rezidiv der Halslymphknoten erkrankt. Davon sind 12 (7%) Patienten auch an einem Rezidiv des Primärtumors erkrankt. Nur 9 (5%) Patienten sind an einem alleinigen Halslymphknotenrezidiv erkrankt.

Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate betrug in dieser Gruppe 89,4%.

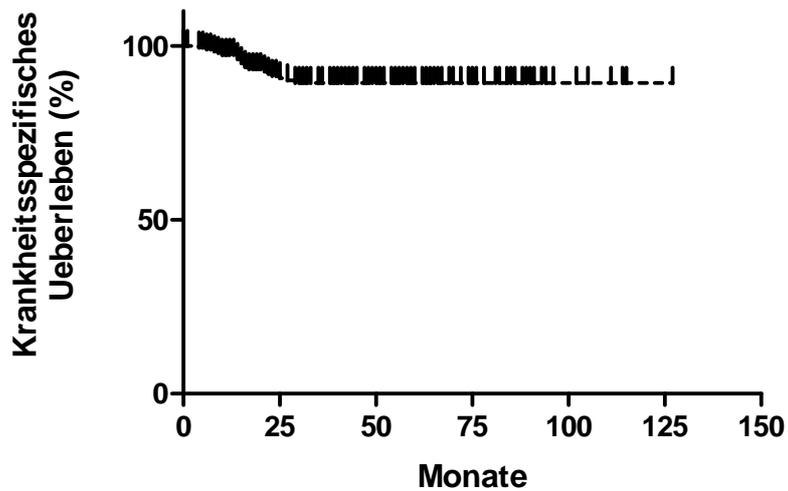


Abb. 15: 5-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie

4.5.6 Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie nach pN-Stadien

2 Patienten (5%) mit einem pN0-Stadium erkrankten nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv. In der Gruppe der pN1-Stadien erkrankten 3 Patienten (6%) an einem Rezidiv der Halslymphknoten, wobei 1 Patient (2%) auch an einem Rezidiv des Primärtumors erkrankte. 2 Patienten (4%) erkrankten nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv.

Von 16 Patienten (14%) in der Gruppe mit pN2-Stadien erkrankten 5 Patienten (4%) nur an einem Halslymphknoten-Rezidiv, während 11 Patienten (10%) auch an einem Primärtumor-Rezidiv erkrankten.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionäre Tumorkontrolle (Abb. 16) ergab für das N0-Stadium eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 82,1%, für das N1-Stadium eine von 95,0% und für das N2-Stadium eine von 85,4%. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

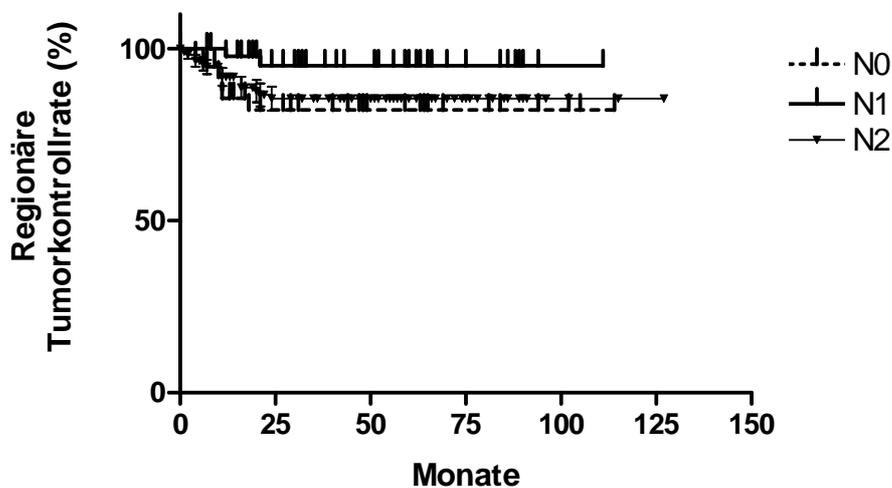


Abb. 16: 5-Jahres regionäre Tumorkontrolle Neck-Dissection-Gruppe mit postoperativer Radiotherapie nach pN-Stadien

Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate betrug für N0 84,1%, für N1 97,7% und für N2 87,6%. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

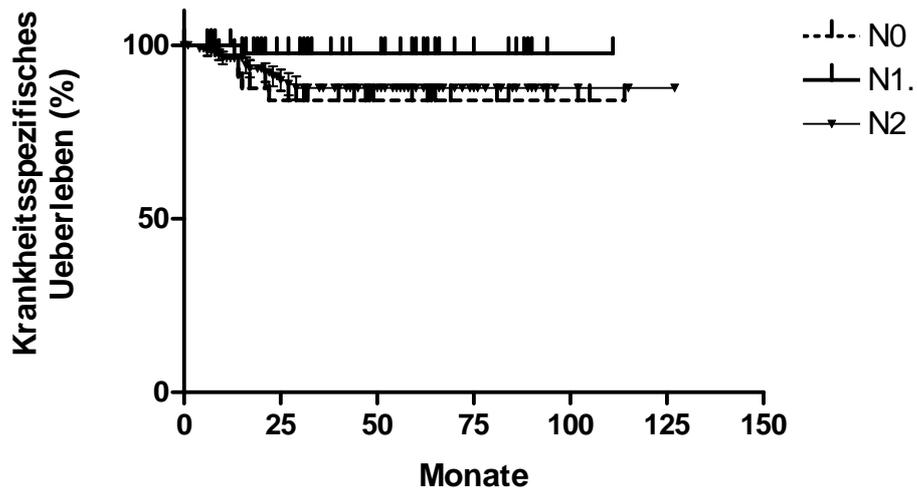


Abb. 17: 5-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate Neck-Dissection mit Radiotherapie nach pN-Stadien

4.5.7 Vergleich Neck-Dissection ohne RT vs mit RT nach pN-Stadien

Um den Effekt einer zusätzlichen postoperativen Radiotherapie abschätzen zu können, wurden in der Tabelle 4.5.7. die Resultate nach alleiniger Neck-Dissection aufgeteilt nach pN-Stadien denen nach Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie zusammenfassend gegenübergestellt.

pN-Stadien	ohne RT		mit RT	
	n (%)	Rez. (%)	n (%)	Rez. (%)
N0	144 (66,3%)	19 (13,2%)	38 (19,2%)	2 (5,3%)
N1	44 (20,3%)	11 (25,0%)	46 (23,2%)	3 (6,5%)
N2	29 (13,4%)	7 (24,1%)	114 (57,6%)	16 (14,0%)
total	217 (100%)	37 (17,1%)	198 (100%)	21 (10,6%)

Tab. 4.5.7: Vergleich Neck-Dissection ohne RT vs mit RT nach pN-Stadien

4.5.8 Vergleich SND vs MRND vs RND ohne RT / mit RT nach pN-Stadien

Die nachfolgenden Tabellen zeigen eine Übersicht der Rezidivraten einerseits nach Neck-Dissection Typen andererseits nach pN-Stadien gegliedert. Damit soll die Effizienz von verschiedenen Neck-Dissection Typen unabhängig der Radiotherapie nach N-Stadien geordnet verglichen werden.

pN-Stadien	SND – RT		MRND – RT		RND – RT	
	n	Rez. (%)	n	Rez. (%)	n	Rez. (%)
pN0	123	17 (13,8%)	17	2 (11,8%)	4	0
pN1	18	4 (22,2%)	19	4 (21,1%)	7	3 (42,8%)
pN2	9	2 (22,2%)	15	5 (33,3%)	5	0
Total	150	23 (15,3%)	51	11 (21,6%)	16	3 (18,8%)

Tab. 4.5.8a: Vergleich SND vs MRND vs RND ohne Radiotherapie nach pN-Stadien

pN-Stadien	SND + RT		MRND + RT		RND + RT	
	n	Rez. (%)	n	Rez. (%)	n	Rez. (%)
pN0	24	1 (4,2%)	9	1 (11,1%)	5	0
pN1	12	1 (8,3%)	23	1 (4,3%)	11	1 (9,1%)
pN2	24	5 (20,8%)	62	7 (11,3%)	28	4 (14,3%)
Total	60	7 (11,7%)	94	9 (9,6%)	44	5 (11,4%)

Tab. 4.5.8b: Vergleich SND vs MRND vs RND mit Radiotherapie nach pN-Stadien

4.5.9 Neck-Dissection im pN0-Stadium

Im pN0-Stadium wurden insgesamt 144 alleinige Neck-Dissection vorgenommen. Hiervon 123 (85%) SND, 17 (12%) MRND und 4 (3%) RND.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionäre Tumorkontrollrate (Abb. 18) ergab im pN0-Stadium eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 84,9% für SND, 80% für MRND und 100% für RND. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

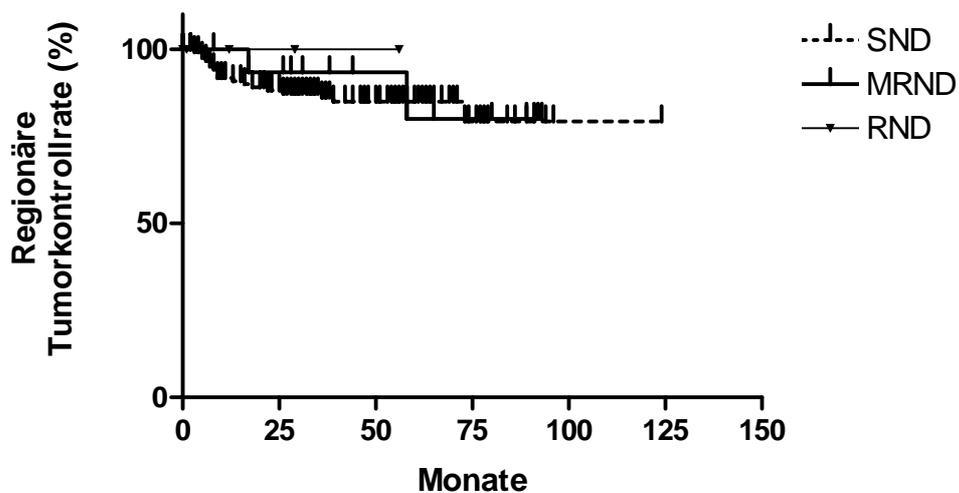


Abb. 18: 5-Jahres regionäre Tumorkontrollrate Neck-Dissection im pN0-Stadium

4.5.10 Neck-Dissection im pN1-Stadium

Insgesamt wurden 44 alleinige Neck-Dissection im pN1-Stadium durchgeführt: 18 (41%) SND, 19 (43%) MRND und 7 (16%) RND.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionale Tumorkontrollrate (Abb. 19) ergab im pN1-Stadium eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 73,2% für SND und 78,6% für MRND. Der maximale Follow-up in der Gruppe der RND betrug 46 Monate und ergab eine tumorfremie Rate von 0%. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

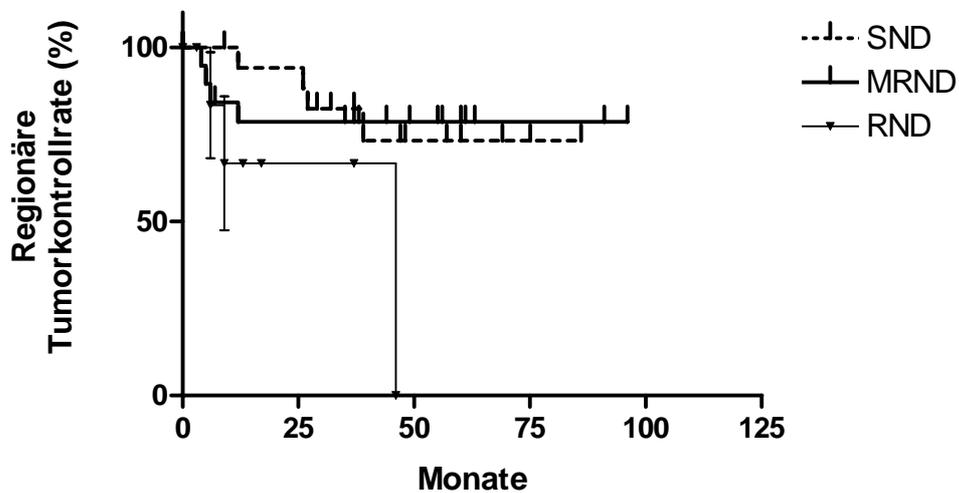


Abb. 19: 5-Jahres regionale Tumorkontrollrate Neck-Dissection im pN1-Stadium

4.5.11 Neck-Dissection im pN2-Stadium

Im pN2-Stadium wurden insgesamt 29 alleinige Neck-Dissection durchgeführt. Hiervon 9 (31%) SND, 15 (52%) MRND und 5 (17%) RND.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionäre Tumorkontrollrate (Abb. 20) ergab im pN0-Stadium eine 5-Jahres tumorfreie Rate von 77,8% für SND, 51,9% für MRND und 100% für RND. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

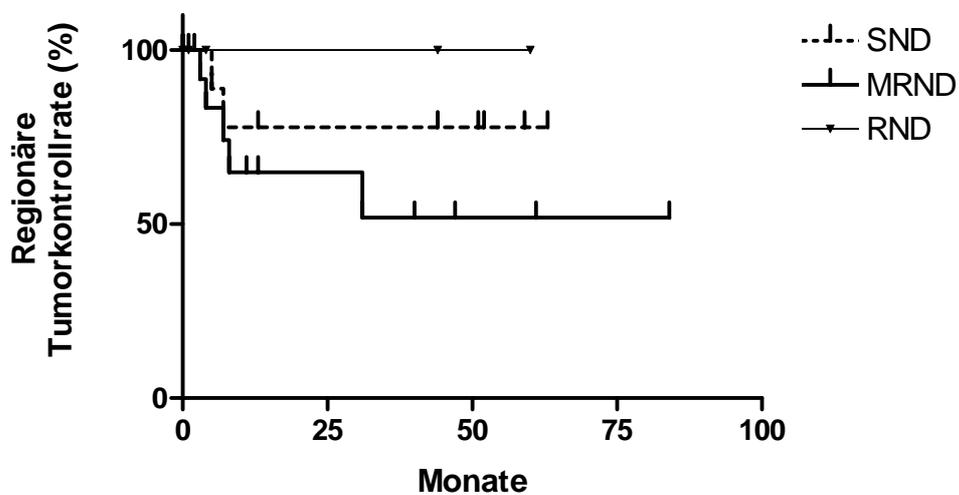


Abb. 20: 5-Jahres regionäre Tumorkontrollrate Neck-Dissection im pN2-Stadium

4.5.12 Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie im pN0-Stadium

Im pN0-Stadium wurden insgesamt 38 Neck-Dissection durchgeführt. Hiervon 24 (63%) SND, 9 (24%) MRND und 5 (13%) RND.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionale Tumorkontrolle (Abb. 21) ergab im pN0-Stadium eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 95,8% für SND, 88,9% für MRND und 100% für RND. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

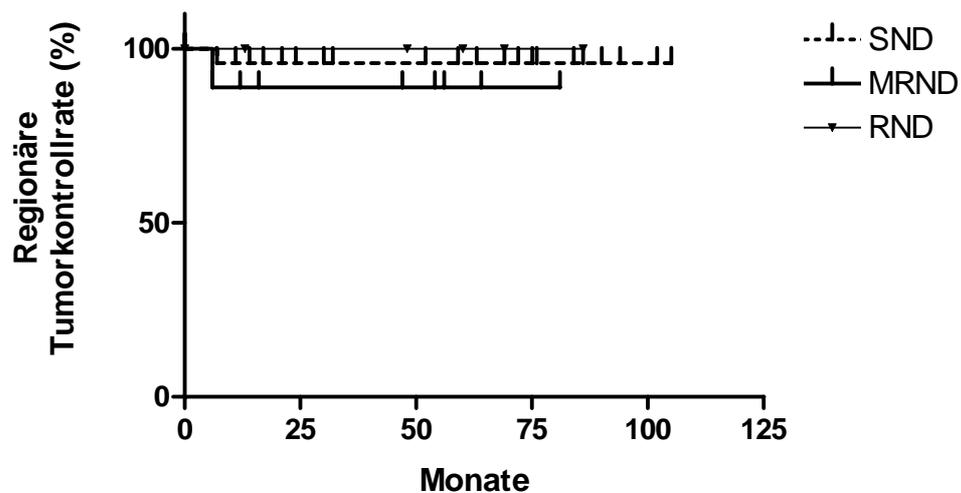


Abb. 21: 5-Jahres regionale Tumorkontrollrate Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie im pN0-Stadium

4.5.13 Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie im pN1-Stadium

Ingesamt wurde im pN1-Stadium 46 Neck-Dissection durchgeführt. Hiervon 12 (26%) SND, 23 (50%) MRND und 11 (24%) RND.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionale Tumorkontrollrate (Abb. 22) ergab im pN1-Stadium eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 91,7% für SND, 94,4% für MRND und 90% für RND. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

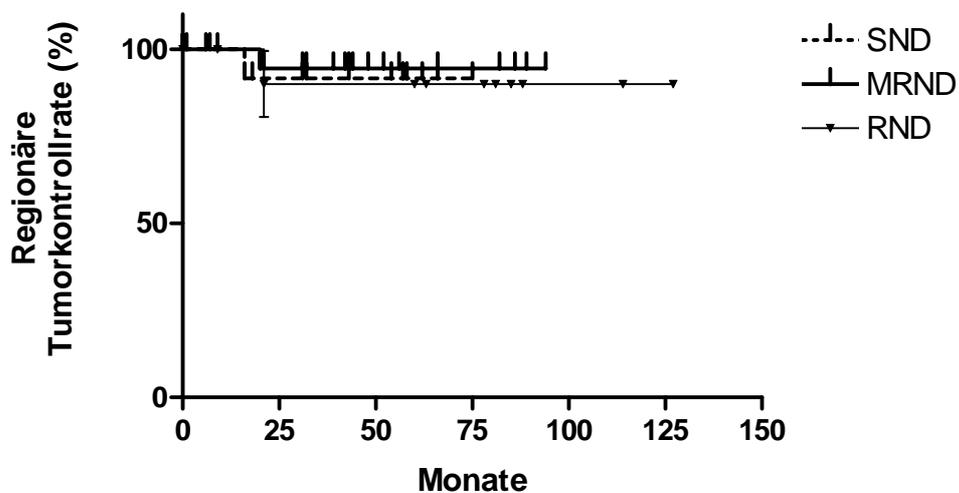


Abb: 22: 5-Jahres regionale Tumorkontrollrate Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie im pN1-Stadium

4.5.14 Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie im pN2-Stadium

Im pN2-Stadium wurden insgesamt 114 Neck-Dissection durchgeführt. Hiervon 24 (21%) SND, 62 (54%) MRND und 28 (25%) RND.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die regionale Tumorkontrollrate (Abb. 23) ergab im pN2-Stadium eine 5-Jahres-tumorfremie Rate von 77,9% für SND, 87% für MRND und 84,2% für RND. Diese Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

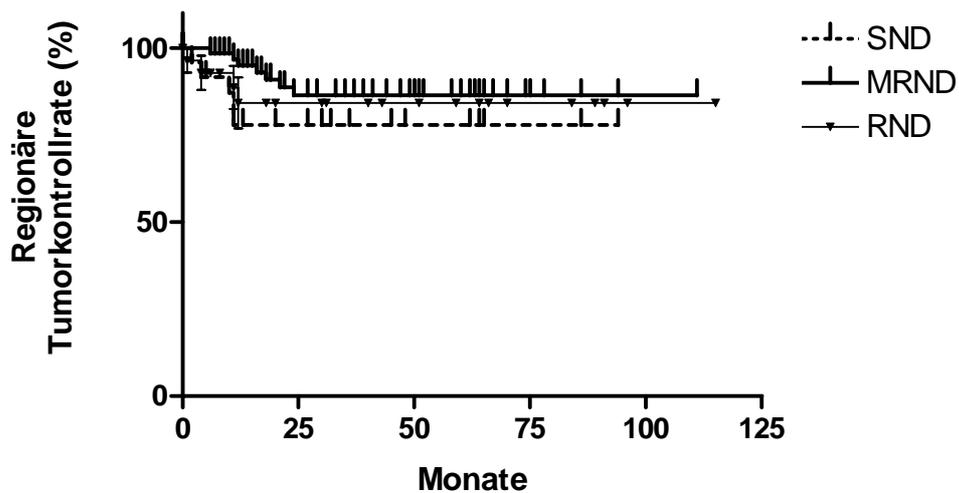


Abb. 23: 5-Jahres regionale Tumorkontrollrate Neck-Dissection mit postoperativer Radiotherapie im pN2-Stadium

5 Diskussion

Die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes beinhaltet sowohl die Therapie des Primärtumors als auch des Lymphabflusses, da diese Tumore primär lymphogen metastasieren. Wie bei der Behandlung des Primärtumors gibt es für den Lymphabfluss grundsätzlich zwei Therapieansätze: Operation und/oder Radiotherapie. Meistens wird der Lymphabfluss mit der gleichen Modalität behandelt wie der Primärtumor. Die meisten Studien zum Outcome dieser Tumore analysieren das krankheitsspezifische Überleben der Patienten, ohne zwischen Therapieversagen am Ort des Primärtumors oder im Bereiche der Halslymphknoten zu unterscheiden. Unsere Erfahrung zeigt aber, dass es sowohl Patienten mit alleinigem Rezidiv des Primärtumors als auch solche mit alleinigem Rezidiv der Halslymphknotenmetastasen gibt. Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Effizienz der Behandlung des Lymphabflusses am Hals bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Mesopharynx, des Hypopharynx und des Larynx zu analysieren.

Wir präsentieren hierbei eine konsekutive Serie von 512 Patienten der letzten zehn Jahre, welche etwa je zu einem Drittel mit alleiniger Radiotherapie, alleiniger Neck-Dissection oder einer kombinierten Therapie behandelt wurden.

Wie in den meisten Serien von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes überwiegen auch in unserer Studie die Männer mit einem Verhältnis von etwa 8:2 gegenüber den Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei beiden Geschlechtern bei 62 Jahren, was ebenfalls der Erfahrung von vielen vorhergehenden Arbeiten entspricht.

Die Primärtumore liegen in dieser Serie am häufigsten im Mesopharynx, gefolgt von der Mundhöhle, Hypopharynx und supraglottischer Larynx waren in etwa gleich häufig. Der glottische Larynx, da nur fortgeschrittene glottische Karzinome eingeschlossen wurden, entsprechend selten. In den meisten Serien ist sonst das Larynxkarzinom mit etwa 40% der häufigste Tumor, wenn auch die kleinen Glottiskarzinome eingeschlossen werden.

Obwohl die Gruppen der drei Therapiemodalitäten bezüglich Grösse und Demographie recht gut übereinstimmen, sind direkte statistische Vergleiche problematisch, da es sich nicht um eine prospektive randomisierte Studie handelt. Die Patientenkollektive sind bezüglich Primärtumorlokalisationen und initialem Staging sehr unterschiedlich und damit eigentlich nicht vergleichbar. So zeigt die Gruppe der bestrahlten Patienten vor allem Karzinome im Bereich des Mesopharynx und Hypopharynx mit insgesamt 68% grosser Tumore der Stadien T3/4 und fortgeschrittener Halsmetastasierung im Stadium N2 in 50% der Fälle. Die nur operierten Patienten hingegen zeigen den Primärtumor gehäuft in der Mundhöhle, deutlich kleinere Tumore (71% T1/2) und eine weniger fortgeschrittene Lymphknotenmetastasierung (66% N0). Die kombiniert behandelten Patienten wiederum hatten den Primärtumor vornehmlich im Mesopharynx, zeigten aber ebenfalls vornehmlich grosse Tumore (82% T2-4) und eine fortgeschrittene Halsmetastasierung (58% N2). Zudem ergibt sich nur bei den operierten Patienten ein histologisch verifiziertes Staging, wogegen man sich bei den bestrahlten Patienten auf das bekanntermassen mit Fehlern behaftete klinische Staging verlassen muss.

Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass die modifiziert-radikale Neck-Dissection mit insbesondere Erhalt des N. accessorius gegenüber der radikalen Neck-Dissection zu einer erheblichen Lebensqualitätverbesserung geführt hat, ohne den onkologischen Outcome zu kompromittieren [4,5,6]. So macht die radikale Neck-Dissection auch in dieser Studie nur 14% aller Neck-Dissection aus. Grundsätzlich sollte der N. accessorius immer erhalten werden, wenn er nicht makroskopisch eindeutig vom Tumor infiltriert wird. Die Minimierung des chirurgischen Halseingriffes ist aber mit der Einführung der selektiven Entfernung der Risikolevel bereits weitergeschritten [7]. Auch in diesem Patientenkollektiv wurden bereits die Hälfte aller Neck-Dissection selektiv durchgeführt.

Die regionäre 5-Jahres Tumorkontrolle zeigte für alle Modalitäten ein gutes Ergebnis mit Kontrollraten zwischen 65 und 89%. Mehr als die Hälfte der Patienten mit einem Lymphknotenrezidiv zeigten auch ein Rezidiv des Primärtumors. Eliminiert man die Patienten mit Rezidiv des Primärtumors, so konnte eine regionäre Tumorkontrolle am Hals mit der Radiotherapie in 82%, mit alleiniger Neck-Dissection in 86% und mit kombinierter Behandlung in 95% erreicht werden. Insgesamt sind das hervorragende Ergebnisse und sprechen für die Effizienz der Behandlung der Lymphknotenmetastasen. Die Stärken und Schwächen der verschiedenen Therapiemodalitäten zeigten sich aber erst bei der Aufteilung in die verschiedenen N-Stadien. Im Stadium N0 ergaben sich in allen drei Gruppen Kontrollraten von 81-88% und damit keine signifikanten Unterschiede. Damit kann ausgesagt werden, dass der N0-Hals sowohl mit einer Bestrahlung als auch mit einer Neck-Dissection mit hoher Wahrscheinlichkeit kurativ behandelt werden kann. Die kombinierte Behandlung erbringt keine besseren Ergebnisse, so dass diese in diesem Stadium nicht nötig ist. Im Stadium N1 sind die Ergebnisse nach alleiniger Neck-Dissection und Radiotherapie mit Kontrollraten von 80 und 76% vergleichbar. Die kombinierte Behandlung ergibt mit einer Kontrollrate von 95% auf den ersten Blick das bessere Ergebnis, doch zeigt sich dieser Unterschied in der statistischen Analyse als nicht signifikant. Somit kann auch der N1-Hals mit einer monomodalen Behandlung effizient behandelt werden. Bei fortgeschrittener Metastasierung des Stadiums N2 zeigte sich nun aber eine unbefriedigende Kontrollrate von nur 49% nach alleiniger Radiotherapie. Die kombinierte Behandlung war mit 85% äusserst effizient. In einer Arbeit von Smeele [8] wurde ebenfalls bei 77 Patienten mit Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie eine 2-Jahres regionäre Kontrollrate von 75,6% beschrieben. In der Arbeit von Richards [9] wird gar eine regionäre Kontrollrate von 91% bei Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung nach Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie beschrieben. Jones [10] vergleicht in seiner Arbeit die Therapiemodalitäten zwischen den 60er bis Ende 80er Jahre und von 1990 bis 1996. In den 90er Jahren wurde jeder der 717 Patienten mit postoperativer Radiotherapie behandelt, dadurch wurde die Lymphknotenrezidivrate stark gesenkt. Goffinet [11] postulierte in seiner Arbeit ebenfalls, dass bei initialem N+-Stadium eine Kombination von Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie für die Patienten in der besten regionären Tumorkontrollrate resultiert. Obwohl dies keine Ergebnisse von direkten prospektiv randomisierten Vergleichen sind, lässt die Deutlichkeit der Ergebnisse in der Literatur und in unserer Studie keine Zweifel offen, dass bei fortgeschrittener Metastasierung kombinierte Behandlung die besten Ergebnisse erbringt. Bei zu bestrahlenden Primärtumoren würde das bedeuten, dass vor oder nach der Radiotherapie noch eine Neck-Dissection durchgeführt würde. Unterstützt wird diese These von Arbeiten, bei denen nach erfolgter Radiotherapie bei allen Patienten noch eine Neck-Dissection durchgeführt wurde. Sie zeigten, dass die Rate noch vorhandener vitaler Tumorzellen überraschend hoch ist und mit dem initialen N-Stadium korreliert [12]. Ob dies gegenüber der heutigen Strategie mit primärer Radiotherapie und allfälliger Salvage Neck-Dissection zu einer verbesserten Tumorkontrolle führen würde, müsste in einer prospektiven Studie evaluiert werden.

Sehr interessant war der direkte Vergleich der verschiedenen Neck-Dissection Typen bei verschiedenen N-Stadien. Es zeigte sich, dass alle Ergebnisse vergleichbar und statistisch nicht unterschiedlich waren. Somit ist auch bei fortgeschrittener Metastasierung eine radikale Neck-Dissection der modifiziert-radikalen nicht überlegen. Der Sinn der Neck-Dissection ist es demnach, entsprechend dem Staging die befallenen oder potentiell befallenen Level zu entfernen, wobei zur Verbesserung der Funktion und Lebensqualität des Patienten wichtige Strukturen wie insbesondere der Nervus accessorius in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erhalten werden können, ohne das onkologische Outcome zu kompromittieren.

5.1 Schlussfolgerungen

Die regionäre 5-Jahres Tumorkontrolle zeigte für alle Modalitäten ein gutes Ergebnis mit Kontrollraten zwischen 65% und 89%. Die Effizienz der verschiedenen Therapiemodalitäten zeigte sich erst bei der Aufteilung in die verschiedenen N-Stadien. Bei der Behandlung von N0-Stadien mit der Modalität des Primärtumors ergaben sich in allen drei Gruppen Kontrollraten von 81-88% und somit keine signifikanten Unterschiede. Dies zeigt, dass der N0-Hals sowohl mit Radiotherapie als auch mit Neck-Dissection mit hoher Wahrscheinlichkeit kurativ behandelt werden kann. Im N1-Stadium sind die Ergebnisse mit Radiotherapie und alleiniger Neck-Dissection mit Kontrollraten von 76% und 80% vergleichbar. Mit der kombinierten Behandlung lag die Kontrollrate bei 95%, was sich in der statistischen Analyse als nicht signifikanter Unterschied erwies. Es ist zu diskutieren, ob in einer prospektiv angelegten Studie bei N1-Stadien die Radiotherapie nach Neck-Dissection von Vorteil ist. Bei fortgeschrittener Metastasierung im Stadium N2 zeigt sich bei alleiniger Radiotherapie eine unbefriedigende Kontrollrate von 49% und bei alleiniger Neck-Dissection 76%. Die effizienteste Kontrollrate mit 84% zeigte sich bei Neck-Dissection und postoperativer Radiotherapie. In einer prospektiven Studie sollte evaluiert werden, ob eine Neck-Dissection nach einer primären Radiotherapie bei Patienten mit N2-Stadium die regionäre Kontrollrate steigern könnte.

6 Literaturverzeichnis

- [1] TNM Klassifikation maligner Tumore
Springer-Verlag, 5. Auflage 1997

- [2] Robbins K.T., Medina J.E., Wolfe G.T. et al.
Standardizing neck dissection terminology
Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1991; 117: 601-605

- [3] Gilbert H. Fletcher, Textbook of Radiotherapy, 3rd. Edition, 1980, Lea & Febiger
Philadelphia

- [4] England R.J., Stafford N.D.
Conservative neck surgery in squamous cell carcinoma
Surg. Oncol. 1998 Jul-Aug; 7(1-2); 91-4

- [5] Eicher S.A., Weber R.S.
Surgical management of cervical lymph node metastases
Curr. Opin. Oncol. 1996 Mai; 8 (3): 215-20

- [6] Mann W., Wolfensberger M., Fuller U., Beck C.
Radical versus modified neck dissection. Cancer-related and functional viewpoints
Laryngorhinotologie 1991 Jan; 70(1): 32-5

- [7] Robert M. Byers, MD
Neck Dissection: Concepts, Controversies, and Technique
Seminars in Surgical Oncology 7:9-13 (1991)

- [8] Smeele L.E. Leemans C.R. Langendijk J.A., et.al.
Positive surgical margins in neck dissection specimens in patients with head and neck
squamous cell carcinoma and the effect of radiotherapy
Head Neck 2000 Sept;22(6): 559-63

- [9] Richards B.L., Spiro J.D.
Controlling advanced neck disease: efficacy of neck dissection and radiotherapy
Laryngoscope 2000 Jul; 110(7): 1124-7

- [10] Jones A.S., Houghton D.J., Beasley N.J.P., Husband D.J.
Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s
Clin. Otolaryngol. 1998. 23,319-325
- [11] Goffinet D.R., Fee W.E. Jr., Goode R.L.
Combined surgery and postoperative irradiation in the treatment of cervical lymph
nodes
Arch. Otolaryngol. 1984 Nov; 110(11):736-8
- [12] Wang S.J., Wang M.B., Yip H., Calcaterra T.C.
Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers
with advanced cervical metastases
Laryngoscope 2000 Nov; 110(11): 1794-7

7 Verdankungen

Prof. Dr. med. S. Schmid danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit, an seiner Klinik meine Doktorarbeit zu schreiben.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich PD Dr. med. S. Stöckli für die zahlreichen Ratschläge und Auskünfte, die grosse Hilfsbereitschaft, die gute Betreuung und sein stetes Interesse an dieser Arbeit aussprechen.

Frau PD Dr. med. P. Huguenin, Dept. Medizinische Radiologie, Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie, für die Erläuterungen zur Radiotherapie.

Frau D. Schüler vom Kantonalen Krebsregister des Kanton Zürich für das Recherchieren von einzelnen Patientendaten.

Frau M. Pirker für die Überlassung der verwendeten Zeichnungen.

Danken möchte ich ganz herzlich Elmar Wagner für das Gegenlesen dieser Arbeit.

Dr. med. U. Hürlimann danke ich für die Benützung seines Computers.

8 Curriculum vitae

Name	Buck
Vorname	Gabriela
Geburtsdatum	10. Dezember 1960
Heimatort	Zürich

besuchte Schulen:

1968 - 1974	Primarschule in Zürich
1974 - 1977	Sekundarschule in Zürich
1977 - 1980	Handelsschule des kaufmännischen Vereins Zürich
1984	Columbia University New York, USA American Language Program
1991 - 1994	AKAD, Maturitätsschule für Erwachsene, Zürich Eidg. Matura Typ D

berufliche Tätigkeiten

1977 - 1980	Kaufm. Lehre an der ETH Zürich
1980 - 1994	diverse Anstellungen im kaufmännischen Bereich (Medien, Werbung)

Universität Zürich

1994 - 1995	Studium der Biochemie
1995 - z.Zt.	Studium der Humanmedizin