

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für
Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie
der Medizinischen Fakultät der Martin – Luther – Universität Halle – Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Stefan Plontke)

**Verlauf und Outcome von operierten Patienten mit Oropharynxkarzinom am Städtischen
Klinikum Dessau im Zeitraum von 2000 bis 2011.
Vergleich von klinischem und histopathologischem Staging.**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin – Luther – Universität Halle – Wittenberg

von Anika Theunert
geboren am 14.09.1989 in Halle (Saale)

Betreuer: Prof. Dr. Stephan Knipping

Gutachter: 1. Prof. Dr. Stephan Knipping (Dessau)
2. Prof. Dr. Christoph Arens (Magdeburg)
3. PD Dr. Dr. Konstanze Scheller (Halle)

14.06.2016

15.12.2016

Referat

Einleitung: Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und multimodaler Therapie ist die Prognose von Oropharynxkarzinomen weiterhin ungünstig. Deshalb ist es entscheidend, das klinische Staging weiter zu verbessern. Sowohl das klinische als auch das histopathologische Staging sind essentiell, um Therapiemodalitäten zu planen und eine Prognose des Patienten zu erstellen.

Ziel: Das wesentliche Ziel der vorliegenden Untersuchung bestand darin, die Ergebnisse des klinischen Stagings (cTNM) mit dem histopathologischen Staging (pTNM) bei Patienten mit Oropharynxkarzinom zu vergleichen. Dabei wurde die Übereinstimmung, Über- bzw. Unterschätzung für das T-, N- Stadium und das UICC-Tumorstadium analysiert. Hierbei wurde die Treffsicherheit des diagnostischen Potenzials unter Einsatz der bildgebenden Verfahren aufgezeigt und anhand von zahlenmäßigen Auswertungen die Sicherheit und Effizienz beider Stagingmethoden im Umfang des Patientenkollektivs dargestellt. Auch das Vorhandensein okkult Metastasen wurde betrachtet. Des Weiteren wurde das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der histopathologischen Tumorausdehnung und des regionären Lymphknotenbefalls auf die Gesamtüberlebenszeit untersucht.

Patienten und Methodik: Gegenstand dieser retrospektiven Untersuchung war die Auswertung von archivierten pseudonymisierten Daten bei Patienten mit einem primären PECA des Oropharynx, die eine primär kurativ intendierte OP sowie eine ND des Halses in der Klinik für Hals – Nasen – Ohrenheilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des Städtischen Klinikums Dessau im Zeitraum von 01/2000 bis 12/2011 erhielten. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis 04/2013. Vergleiche des cTNM mit dem pTNM wurden mithilfe von Kreuztabellen dargestellt. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach der Methode von Kaplan – Meier ermittelt. Die statistische Datenprüfung und Auswertung erfolgte unter Verwendung des Programms SPSS 20.0.

Ergebnisse: Zur Auswertung standen insgesamt 84 Patienten (67 Männer, 17 Frauen) zur Verfügung. Bei der CT – Untersuchung stimmte das klinische mit dem histopathologischen T-Stadium in 62,7% der Fälle überein, wobei es in 17,9% der Fälle zu einer klinischen Überschätzung des T-Stadiums kam und in 19,4% der Fälle zu einer klinischen Unterschätzung. Eine Übereinstimmung beim N-Stadium lag in 50% der Fälle vor. Hierbei wurden 22,1% der Fälle klinisch zu hoch eingestuft und 27,9% klinisch unterschätzt. Die Übereinstimmung beim UICC-Tumorstadium lag bei 65,2%, wobei 15,2% der Fälle klinisch überschätzt wurden und 19,7% klinisch einem niedrigeren Tumorstadium zugeteilt wurden. Bei der MRT – Untersuchung stimmte das klinische mit dem histopathologischen T-Stadium in 61,1% der Fälle überein, in 27,8% der Fälle kam es zu einer klinischen Überschätzung des T-Stadiums und in 11,1% der Fälle zu einer klinischen Unterschätzung. Eine Übereinstimmung beim N-Stadium lag in 31,6% der Fälle vor, 47,4% der Fälle wurden klinisch überschätzt und 21,1% der Fälle klinisch einem niedrigeren N-Stadium zugeteilt. Die Übereinstimmung beim UICC-Tumorstadium lag bei 61,1%, wobei 27,8% der Fälle klinisch überschätzt und 11,1% der Fälle klinisch unterschätzt wurden. Mithilfe der Sonographie – Untersuchung wurde das N-Stadium betrachtet. Eine Übereinstimmung zwischen klinischem und histopathologischem N-Stadium lag in 34,6% der Fälle vor, in 42,3% kam es zu einer klinischen Überschätzung und in 23,1% der Fälle zu einer klinischen Unterschätzung. Des Weiteren wurden Überlebenswahrscheinlichkeiten getrennt nach Geschlecht, histopathologischem T- und N-Stadium ermittelt. Je höher das T- bzw. N-Stadium, desto geringer war die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit.

Schlussfolgerungen: Trotz aller Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen ist das klinische Staging im Vergleich zum histopathologischen Staging nur partiell in der Lage, mit klinisch geforderter Akkuratess das TNM-Stadium der Tumorerkrankung zu bestimmen. Bei tendenziell sinkenden Prognosen ist es trotz moderner Multimodaltherapie entscheidend, das prätherapeutische klinische Staging weiter zu verbessern und zu optimieren. Unsere Ergebnisse verweisen auf die Bedeutung der OP und ND als histopathologische Stagingmethode.

Theunert, Anika: Verlauf und Outcome von operierten Patienten mit Oropharynxkarzinom am Städtischen Klinikum Dessau im Zeitraum von 2000 bis 2011. Vergleich von klinischem und histopathologischem Staging., Halle(Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Ätiologie und prädisponierende Faktoren	2
1.3. Anatomie	4
1.4. Stadieneinteilung und TNM – Klassifikation	6
1.5. Klinik und Diagnostik	7
1.5.1. Anamnese	8
1.5.2. Inspektion und manuelle Untersuchung	8
1.5.3. Bildgebende Verfahren	9
1.5.4. Invasive Untersuchungsmethoden	11
1.6. Therapiemodalitäten	11
1.6.1. Operation und Neck dissection	12
1.6.2. Radiotherapie	15
1.6.3. Chemotherapie	17
1.6.4. Komplikationen nach Therapie	17
1.7. Prognose	17
1.8. Nachsorge	18
2. Zielstellung	19
3. Material und Methodik	20
3.1. Auswahl der Patienten	20
3.2. Methodik der Datenerhebung	21
3.3. Methodik des klinischen und histopathologischen Stagings	21
3.4. Statistische Analysen	22
4. Ergebnisse	23
4.1. Patientenkollektiv	23
4.2. Nikotin – und Alkoholkonsum	24
4.3. Tumorlokalisierung	25
4.4. Therapiemodalitäten	26
4.5. Gradingeinteilung	27
4.6. R – Status	28
4.7. Neck dissection	29
4.8. Defektdeckung	30
4.9. Tracheostoma – und PEG – Anlage	30
4.10. Komplikationen nach Therapie	32
4.11. Vergleich des präoperativen klinischen Stagings mit dem postoperativen	

histopathologischen Staging	32
4.11.1. Vergleich der präoperativen klinischen T – Stadien mit den postoperativen histopathologischen T – Stadien	32
4.11.2. Vergleich der präoperativen klinischen N – Stadien mit den postoperativen histopathologischen N – Stadien	36
4.11.3. Vergleich der präoperativen klinischen UICC – Tumorstadien mit den postoperativen histopathologischen UICC – Tumorstadien	39
4.11.4. Genauigkeit des Stagings	42
4.12. Überlebenskurven (Kaplan – Meier – Kurven)	43
4.12.1. Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Oropharynxkarzinom	44
4.12.2. Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Oropharynxkarzinom getrennt nach Geschlecht	45
4.12.3. Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Oropharynxkarzinom in Abhängigkeit vom T – Stadium	46
4.12.4. Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Oropharynxkarzinom in Abhängigkeit vom N – Stadium	47
4.13. Häufigkeit von Rezidiv und Zweitumor	48
5. Diskussion	49
5.1. Allgemeines	49
5.2. Therapiemodalitäten und Komplikationen	50
5.3. Vergleich des klinischen mit dem histopathologischen Staging	54
5.4. Behandlung des klinischen N0 – Halses	62
5.5. Überlebenswahrscheinlichkeiten	67
5.6. Fehleranalyse	69
6. Zusammenfassung	72
7. Literaturverzeichnis	75
8. Thesen	80
Tabellarischer Lebenslauf	
Selbstständigkeitserklärung	
Erklärung über frühere Promotionsversuche	
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
c	klinisch
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
cTNM	klinisch erstelltes TNM – Stadium, klinisches Staging
CUP-Syndrom	Cancer of unknown primary; Krebs bei unbekanntem Primärtumor
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
ERND	erweiterte radikale Neck dissection
Gy	Gray
HNO	Hals – Nasen – Ohrenheilkunde
HNPCC	hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
HPV	Humanes Papillomvirus
IgG1	Immunoglobulin G1
JÜL	Jahres - Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit
LKG	Lymphknotengruppe
M.	Musculus
mm	Millimeter
MRND	modifizierte radikale Neck dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
N	N – Tumorstadium
ND	Neck dissection
OP	Operation
OS	Overall survival, Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit
Pat.	Patient
pTNM	histopathologisch erstelltes TNM – Stadium, histopathologisches Staging
PECA	Plattenepithelkarzinom
PEG	perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

Prof.	Professor
pTNM	pathologisches erstelltes TNM – Stadium, histopathologisches Staging
RNA	Ribonukleinsäure
RND	radikale Neck dissection
SKD	Städtisches Klinikum Dessau
SND	selektive Neck dissection
T	T – Tumorstadium
Tab.	Tabelle
Tis	Carcinoma in situ; Tumoren, die die Basalmembran noch nicht durchbrochen haben
TML	transorale mikroskopische Laserchirurgie
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V.	Vena
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Die Behandlungserfolge in der modernen, interdisziplinär orientierten onkologischen Therapie sind im Wesentlichen in den jeweiligen Krankheitsstadien von einer konsequenten Umsetzung multimodaler Therapiekonzepte abhängig. Voraussetzung dafür ist nicht zuletzt die Akkuratessse des diagnostischen Potenzials unter Einsatz der bildgebenden Verfahren. Die Ergebnisse dieser zielgerichteten prätherapeutischen Diagnostik entsprechen dem klinischen Staging und stellen die Grundlage für die individuelle Therapieplanung sowie der damit verbundenen Prognoseeinschätzung dar. Die Aufgabe des klinischen Stagings besteht in der individuellen Prognoseeinschätzung, ohne deren Bestimmung eine Festlegung einer adäquaten stadiengerechten Therapie nicht möglich ist. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass trotz der Ausweitung und Verbesserung der bildgebenden Verfahren wie der Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie das klinische Staging im Vergleich zum histopathologischen Staging nur bedingt in der Lage ist, mit klinisch geforderter Genauigkeit das TNM – Stadium (Tumorausdehnung (T), regionärer Lymphknotenbefall (N), Fernmetastasen (M)) der Tumorerkrankung zu beurteilen. Dennoch besteht bei frühzeitiger adäquater Behandlung durch ein akkurates klinisches Staging die Möglichkeit auf eine kurative Therapie. Hierin begründet sich die hohe Anforderung an das klinische Staging.

1.1. Epidemiologie

Krebserkrankungen im Bereich des Oropharynx und der Mundhöhle stellen eine heterogene Gruppe von malignen Neubildungen dar. Bezüglich der Inzidenz liegt eine weltweite geographische Variabilität vor. So sind hohe Neuerkrankungsraten in Süd- und Südostasien (Sri Lanka, Indien, Pakistan, Taiwan), Teilen von West – und Osteuropa (Frankreich, Ungarn, Slowakei, Slowenien) sowie Teilen von Lateinamerika und der Karibik zu verzeichnen (Warnakulasuriya, 2009).

In Deutschland besitzen Malignome der Mundhöhle, der Lippe und des Rachens einen Anteil von ca. 5% an der Gesamtzahl aller Tumoren (Howaldt et al., 2000). Darunter finden sich in 10% der bösartigen Neubildungen im Kopf – Hals – Bereich Oropharynxkarzinome.

Im Jahr 2010 verzeichnete Deutschland in der männlichen Bevölkerung 9340 Krebsneuerkrankungen der Mundhöhle und des Rachens. Männer erkrankten rund dreimal häufiger als Frauen an dieser Krebsart (Warnakulasuriya, 2009). Bei der weiblichen Bevölkerung hingegen lag die Inzidenz bei 3490 Fällen. Mit einem Anteil von 3,7% standen diese Tumoren bei den Männern hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit von Krebserkrankungen an sechster Stelle im Gegensatz zu den Frauen mit einem Anteil von 1,5% (15. Stelle). In der männlichen Bevölkerung liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 61 Jahren und sie sind somit früher betroffen als die weibliche Bevölkerung, die ein mittleres Erkrankungsalter von 65 Jahren aufweist. Der Anteil an den durch Malignomerkrankungen

bedingten Sterbefällen bei den Männern lag mit 3816 Fällen deutlich höher als bei den Frauen mit 1204 Sterbefällen. Werden die Inzidenz – und Mortalitätsraten beim männlichen Geschlecht betrachtet, sind diese seit der Jahrtausendwende leicht rückläufig, während bei den Frauen im Alter von 55 bis 64 Jahren ein leichter Anstieg der Erkrankungen – und Sterberaten trotz der jüngsten Fortschritte der Behandlungsmodalitäten zu verzeichnen ist. Rund 40% der Tumoren bei Frauen werden in frühen Stadien entdeckt, bei Männern sind es dagegen nur rund 30% (Robert – Koch – Institut, 2013).

Bösartige Neubildungen im Bereich des Oropharynx sind in 95% der Fälle Plattenepithelkarzinome (PECA). Deutlich seltener sind Adenokarzinome, Azinuszellkarzinome, Mischtumoren, adenoid-zystische Karzinome, Sarkome und Lymphome vertreten (Yates und Phillips, 2001).

1.2. Ätiologie und prädisponierende Faktoren

Der Entwicklung des Oropharynxkarzinoms liegt ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde, das durch endogene sowie exogene Faktoren getriggert wird. Als Hauptrisikofaktoren sind chronischer Alkohol – und Tabakkonsum bekannt, die in 75% der Fälle ein PECA im Kopf – Hals – Bereich zur Folge haben (Argiris et al., 2008; Zima et al., 2007).

Tabakrauch besitzt mehr als 50 bekannte Karzinogene wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe oder Nitrosamine. Nach Aufnahme der zuletzt genannten Karzinogene in den Organismus werden die Substanzen zu instabilen Produkten umgebaut, die mit der DNA und RNA reagieren können und dadurch ihre genotoxische Wirkung entfalten (Gillison, 2007). Sowohl Tabak als auch Alkohol sind in der Lage das Krebsrisiko zu erhöhen und besitzen zudem einen multiplikativen Effekt. Beim Konsum beider Noxen ist das relative Risiko, an einem PECA der Kopf – Hals – Region zu erkranken, auf das mindestens 15-fache Risiko erhöht im Vergleich zu Nichtrauchern und Nichttrinkern (Chi et al., 2015). Raucher zeigen das sechsfache Risiko im Vergleich zu Nichtrauchern (Robert-Koch-Institut, 2013). Durch eine Rauchentwöhnung kann das Risiko für die Karzinomentstehung im Kopf – Hals – Bereich um 50% innerhalb von 5 Jahren reduziert werden. 10 Jahre nach Rauchentwöhnung entspricht das Risiko für Ex – Raucher dem des lebenslangen Nichtrauchers (Warnakulasuriya, 2009).

Alkohol beeinflusst die Suszeptibilität der Schleimhaut gegenüber chemischen Karzinogenen. So erleichtert Ethanol durch Veränderung der Zellmembran die Aufnahme von Prokarzinogenen bzw. Karzinogenen. Ein chronischer Alkoholabusus führt zu einer Atrophie der Kopfspeicheldrüsen, wodurch es zu einer Funktionseinschränkung mit reduziertem Speichelfluss kommt. Dadurch wird die Schleimhautoberfläche nicht mehr genügend befeuchtet, das schädigende Karzinogen erlangt somit eine höhere Konzentration am Wirkort und eine längere Einwirkzeit. Des Weiteren wird das durch chronische Alkoholfuhr induzierte Cytochrom – P – 450 System verstärkt aktiviert, das wiederum prokarzinogene

Nitrosamine aktiviert (Maier et al., 1990). Auch die Metabolisierung des Ethanol in Acetaldehyd, ein Zwischenprodukt beim Abbau des Ethanol, ist ein bekanntes Karzinogen, das auch als Nebenprodukt bei der Verbrennung von Tabak entsteht (Chi et al., 2015).

Ein Teil der Entwicklung von oropharyngealen Tumoren (30% - 40%) kann durch die oben genannten klassischen Risikofaktoren Rauchen und Alkohol nicht erklärt werden (Preuss et al., 2011). Bei den meist jüngeren Patienten ist eine steigende Inzidenz der durch humane Papillomviren (HPV) verursachten Karzinome zu verzeichnen. Hier stehen sexuelle Risikofaktoren für die Entstehung im Vordergrund. Insbesondere die HPV – Typen 16 und 18 gelten als Hochrisikofaktoren für die Malignomentstehung im Oropharynx. Davon entstehen 90% - 95% durch eine HPV – 16 – Infektion (Chi et al., 2015). Klinisch gibt es Unterschiede zwischen HPV- positiven und HPV- negativen PECA im Kopf – Hals – Bereich. So zeigen HPV- assoziierte Karzinome ein weniger aggressives Verhalten und günstigere Überlebensraten, obwohl sie eine höhere Metastasierungsrate aufweisen (Kluschmann et al., 2009). Auch eine Feldkanzerisierung, die zu syn- bzw. metachronen Zweitkarzinomen führt, scheint nicht üblich zu sein. Im Oropharynx entstehen die HPV- assoziierten Karzinome mit steigender Inzidenz vor allem im Bereich der Tonsillen und des Zungengrundes. Ursächlich hierfür scheint das Kryptenepithel der Tonsillen zu sein, da hier besonders leicht Infektionen möglich sind und die Krypte als Virusreservoir fungieren kann. Der karzinogene Effekt des Virus wird durch Expression der viralen Onkoproteine E6 und E7, die das Tumorsuppressorprotein p53 sowie das Retinoblastomprotein pRb inaktivieren, vermittelt (Argiris et al., 2008). Folglich werden zelluläre DNA – Schäden nicht mehr repariert, die Zelle wird genetisch instabil und proliferiert unkontrolliert.

Auch eine genetische Prädisposition wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. So konnte gezeigt werden, dass das Risiko, an einem Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes zu erkranken für Verwandte ersten Grades von Patienten mit PECA des oberen Atmungs – und Verdauungstraktes um das 3,5-fache ($p < 0,0002$) erhöht ist. Für Zwillinge von Krebspatienten steigt das Risiko sogar um das 14,6-fache an ($p < 0,0001$). Des Weiteren konnte bewiesen werden, dass bei familiär gehäuften Auftreten von Tumoren im Kopf – Hals – Bereich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Zweit – bzw. Drittkarzinomen besteht. Als mögliche genetisch determinierte Ursachen werden eingeschränkte DNA – Reparaturkapazitäten genannt sowie individuell unterschiedliche Enzymaktivitäten, die Prokarzinogene aktivieren (Maier et al., 2002). Auch bei Patienten mit Krebs – assoziierten – Syndromen wie HNPCC, Li – Fraumeni – Syndrom, Fanconi Anämie (500 – 700-fach erhöht) oder Ataxia teleangiectasia steigt das Risiko für die Entwicklung von PECA im Kopf – Hals – Bereich (Argiris et al., 2008; Cohan et al., 2009). Weitere nachgewiesene genetische Risikofaktoren beim Oropharynxkarzinom sind verschiedene Genvariationen im Entgiftungsstoffwechsel der Glutathion-S-Transferase und des Cytochrom-P-450-Enzymkomplexes.

Ein niedrigeres Niveau hinsichtlich der schulischen sowie beruflichen Ausbildung stellt einen indirekten Risikofaktor dar. Einerseits führt ein schlechteres Bildungsniveau oftmals zu einem geringeren Gesundheitsbewusstsein und folglich zu einer ungesünderen Lebensweise, andererseits können die aufgrund des schlechten Ausbildungsniveaus durchzuführenden beruflichen Tätigkeiten mit einer höheren Schadstoffexposition (Zementstaub, Asbestfeinstaub) verbunden sein. So gilt die Berufsgruppe der Bauarbeiter als Hochrisikogruppe für die Entwicklung von Tumoren im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes (Maier et al., 2002).

Ein protektiver Effekt hingegen wird durch regelmäßigen Verzehr von pflanzlichen Lebensmitteln wie Obst und Gemüse erreicht. Hier agieren die Nahrungsmittelinhaltsstoffe wie Vitamin A/E/C, Riboflavin, β -Karotin, Flavone, Selen oder Zink als Antioxidans und besitzen einen positiven Einfluss auf die Zellproliferation, Apoptose und Zelldifferenzierung. Besonders wichtig hinsichtlich des Krebsrisikos ist die ausgewogene Ernährung bei Personen mit chronischem Alkohol – und Tabakkonsum. Da Alkoholiker ihre Kalorienzufuhr bis zu 50% über Ethanol decken, resultieren oft Mangelzustände aufgrund fehlender Zufuhr von tumorprotektiven Vitaminen und Spurenelementen. Hinzukommend scheidet die Niere in dieser Situation vermehrt tumorprotektive Spurenelemente wie Zink und Selen aus (Maier et al., 2002).

Weitere prädisponierende Faktoren sind eine unzureichende Mundhygiene sowie Zahnpflege, mechanische Irritationen, Zustand nach Strahlentherapie, Immunsuppression und ein chronischer Eisenmangel.

1.3. Anatomie

Der Oropharynx als zentrale Struktur der Mundhöhle ist die mittlere Etage des Pharynx und stellt die Verbindung zwischen Mundhöhle, Naso- und Hypopharynx dar. Er wird in vier Unterbereiche gegliedert. Hierzu zählen die Vorderwand mit Zungengrund, hinterem Drittel der Zunge sowie Vallecula epiglottica, die Seitenwand mit Tonsillen, Tonsillarfurchen, Gaumenbögen und Glossotonsillarfurche, die Rachenhinterwand sowie die obere Wand mit vorderer Fläche des weichen Gaumens und Uvula. Nach kaudal reicht der Oropharynx bis auf Höhe des Zungenbeins (Becker, 2000).

Die verschiedenen Muskelsysteme ermöglichen zahlreiche, fein abstufbare Bewegungen. Die Primärfunktion des Oropharynx besteht im Offenhalten des Atemwegs bei geschlossenem Isthmus faucium und der reflektorisch kontrollierten Boluspropulsion und Larynxhochzug. Sekundäre Aufgaben liegen hingegen in der Lautbildung beim Sprechen. Die Formbarkeit des Oropharynx durch die verschiedenen Muskelschlingen zwischen hartem Gaumen, Schädelbasis, Mandibula sowie Zungenbein ermöglicht die Bildung von Resonanzräumen und Verschlussräumen, die zur Bildung von Vokalen und Konsonanten beitragen. Die dorsolaterale Wand wird durch den M. constrictor pharyngis superior gebildet. Der weiche Gaumen endet mit

dem Zäpfchen, das von Muskeln verspannt wird (M. uvulae). Unterschieden wird der M. tensor veli palatini und der M. levator veli palatini. Kaudal geht die Gaumenmuskulatur in die zwei Gaumenbögen über (M. palatopharyngeus und M. palatoglossus), die den Isthmus faucium seitlich begrenzen. Zwischen den Gaumenbögen befindet sich die Fossa tonsillaris mit den Gaumenmandeln. Die beiden Gaumenbögen sind in der Lage das Gaumensegel abwärts zu ziehen, während die Levatoren den Gaumen nach oben bewegen (Lell et al., 2009; Swoboda, 2008; Yates und Phillips, 2001).

Der größte Teil der Innervation des Oropharynx erfolgt über den N. glossopharyngeus und den N. vagus sowohl motorisch als auch sensibel. Der N. trigeminus (V2, V3) innerviert einen großen Teil des weichen Gaumens sensibel.

Die Blutversorgung wird durch zahlreiche Äste der A. carotis externa (Aa. facialis, lingualis, pharyngea ascendens, maxillaris) übernommen. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. facialis und die V. jugularis interna. Verbindungen bestehen zum Plexus pterygoideus und zum Sinus cavernosus (Boenninghaus und Lenarz, 2007).

Das Lymphgefäßsystem des oberen Aerodigestivtraktes setzt sich aus einem engmaschigen oberflächlichen und einem weitmaschigen tief gelegenen Gefäßsystem zusammen. Die Lymphe drainiert entlang relativ konstanten, anatomisch definierbaren und vorhersehbaren Wegen und Lymphknotengruppen. Die angegebenen Abflussrichtungen weisen eine große Variabilität auf und sind als bevorzugte Drainagerichtungen zu deuten. Oropharynxkarzinome besitzen die Eigenschaft bevorzugt in die regionären zervikalen Lymphknoten zu metastasieren. Die peripheren Lymphkolektoren sammeln die Lymphe aus diesem Bereich und drainieren zur ersten Lymphknotenregion. So fließt Lymphe der oropharyngealen Karzinome bevorzugt in die jugulodigastrischen Lymphknoten der Level II bis IV ipsilateral, auch kontralateral, geringer in Level I und V ipsilateral. Der Lymphabfluss der Rachenhinterwand erfolgt zumeist in die retropharyngealen Lymphknoten, deren Lymphe über Kollektoren an die Lymphknoten der Level II und III weitergeleitet werden (Tshering Vogel et al., 2010; Zima et al., 2007). Eine retropharyngeale Tumorausbreitung erhöht die Wahrscheinlichkeit einer kontralateralen Halslymphknotenmetastasierung. Generell besitzen Oropharynxkarzinome ein hohes lymphogenes Metastasierungspotenzial, insbesondere in ipsilaterale jugulodigastrische Lymphknotenlevel. Eine Fernmetastasierung in tumorferne Organe tritt relativ selten auf und erfolgt erst in fortgeschrittenen Tumorstadien.

Eine Krankheitsausbreitung kann in die benachbarten Regionen Richtung Mundhöhle, Nasopharynx, Hypopharynx und Larynx erfolgen. Therapeutisch wichtig ist hierbei die Infiltration der angrenzenden Kompartimente des Halses, Parapharyngeal-, Retropharyngeal- und Prävertebralraum sowie Parotis- und Karotisloge.

Zungengrundkarzinome, etwa 25% der Oropharynxmalignome (Lell et al., 2009), besitzen eine ausgeprägte Tiefeninfiltration.

Karzinome im Bereich des Gaumens und der Uvula haben eine deutlich bessere Prognose, da sie seltener metastasieren. Sie können allerdings in die retropharyngealen Lymphknoten streuen, welche operativ sehr schwer zugänglich sind. Sie neigen zu einem submukösen Wachstum und können dadurch enorme Ausmaße annehmen.

1.4. Stadieneinteilung und TNM – Klassifikation

1943 bis 1952 entwickelte der Franzose Pierre Denoix die TNM – Klassifikation, die der Stadieneinteilung und Beschreibung der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren dient. Seit den 1950er Jahren wird sie durch die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) weitergeführt. Sie gilt als Basis für weiterführende Untersuchungen. Durch die Einordnung des Oropharynxkarzinoms in die einzelnen Kategorien des TNM – Systems kann eine Beurteilung der individuellen Prognose und Therapie erfolgen. Weitere Aufgaben liegen in der Begründung der Notwendigkeit adjuvanter Therapien. Die TNM – Klassifikation berücksichtigt die Ausdehnung des Karzinoms (T1-4), den Grad der lymphogenen Metastasierung (N0-3) und das Auftreten von Fernmetastasen (M0-1). Diese Klassifikation stellt ein duales System mit einer klinischen (cTNM) und einer histopathologischen (pTNM) Klassifikation dar (Wittekind, 2010). Das klinische Staging erfolgt mithilfe der bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT) und erhält den Zusatz „c“. Der Zusatz „p“ vor dem Tumorstadium bedeutet, dass die Klassifikation nach der histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates erhoben wurde. Sie kann sich von der angegebenen klinischen Klassifikation unterscheiden.

Es gibt folgende TNM – Kategorien für das Oropharynxkarzinom (Chi et al., 2015):

T – Primärtumor

- TX Tumorausdehnung kann nicht beurteilt werden
- T1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- T2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
- T3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung auf linguale Fläche der Epiglottis
- T4a Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina med. des Proc. pterygoideus, harten Gaumen oder Unterkiefer
- T4b Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus lat., Lamina lat. des Proc. pterygoideus, Schädelbasis oder A. carotis interna

N – regionäre Lymphknoten

- NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase in solitären, ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2a Metastase(n) in solitären, ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N3 Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

M – Fernmetastasen

- MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

UICC - Tumorstadieneinteilung

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stadium IVA	T4a	N0-1	M0
	T1-4a	N2	M0
Stadium IVB	T4b	N0-3	M0
	T1-4b	N3	M0
Stadium IVC	T1-4b	N0-3	M1

1.5. Klinik und Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich im Wesentlichen auf die Anamnese und klinische Untersuchung sowie alle bildgebenden Verfahren, die für die Einordnung in das Tumorstadium hilfreich sind. Hierzu gehören die Sonographie des Halses, die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) der Kopf – Hals – Region und des Thorax, die Endoskopie der oberen Schluck- und Atemwege unter Narkose und Probeentnahmen sowie Abdomensonographie der Oberbauchorgane zum Ausschluss von Fernmetastasen. Eine Ganzkörperskelettszintigraphie erfolgt nur in Ausnahmefällen, wenn der Verdacht auf eine

Fernmetastasierung besteht. Erlauben die genannten bildgebenden Verfahren keine ausreichende Klärung, kann eine zusätzliche PET (Positronen – Emissions – Tomographie) oder SPECT (Einzelphotonenemissionstomographie) hilfreich sein. Diese nuklearmedizinischen Verfahren sind allerdings sehr aufwändig und nur an einigen Zentren verfügbar. Sie basieren auf dem Nachweis tumorbiologischer Wachstumsaktivität. Die klinische Diagnostik, also die genaue Kenntnis über Tumorausdehnung (T), regionären Lymphknotenbefall (N), Fernmetastasenstatus (M) und Differenzierungsgrad, ist wichtig, um ein exaktes Tumorstaging für eine individuelle, möglichst effiziente sowie optimale Therapieplanung zu erhalten. Ein ungenaues Staging kann wichtige Aspekte der malignen Erkrankung übersehen, was fatale Folgen für die Planung der Therapie, weiterer adjuvanter Behandlungen und die Genesung des Patienten haben kann.

1.5.1. Anamnese

Bei Malignomen des Oropharynx fehlen häufig richtungsweisende Frühsymptome. Somit präsentiert sich eine regionale Halslymphknotenmetastase in 50% - 75% der Fälle als erstes klinisches Zeichen.

Kleine Karzinome unter 1 cm Größe können lange asymptomatisch bleiben. Sie werden oftmals als Zufallsbefund diagnostiziert. Je nach Lokalisation kann die Symptomatik anfangs unspezifisch ausfallen. So bleiben Zungengrundtumoren und Tumoren im Bereich der Pharynxhinterwand lange symptomarm und damit unentdeckt, weshalb sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine erhebliche Ausdehnung aufweisen können, sodass sie mit Atemwegsproblemen bei der Erstdiagnose in Erscheinung treten können. Sie werden häufig erst in späten Tumorstadien diagnostiziert. Patienten fallen durch ein vorhandenes Globusgefühl oder Dysphagie auf. Auch Tonsillentumoren bleiben häufig klinisch okkult. Sie können dann auch in Form eines CUP – Syndroms in Erscheinung treten. Ist das Malignom im Bereich des weichen Gaumens lokalisiert, so kann es zum Kloßgefühl oder geschlossenem Näseln (Rhinophonia clausa) kommen.

Treten Beschwerden doch frühzeitig auf, so äußern sie sich häufig als Odynophagie. Weitere typische Krankheitssymptome bei fortgeschrittenem Wachstum können einseitige Größenzunahme der Tonsille sein, Indurationen des Zungengrundes, Hypoglossusparesie durch direkte Tumordinfiltration, Trismus durch Infiltration der pterygoidalen Muskulatur, Foeter ex ore, blutig tingiertes Sputum und Otalgie.

1.5.2. Inspektion und manuelle Untersuchung

Die visuelle Befunderhebung und Palpation des suspekt erscheinenden Befundes dienen einer ersten orientierenden Befundeinschätzung und gehören zur notwendigen Diagnostik. Mit der einfachen Spiegeluntersuchung sind Tumoren im Bereich des weichen Gaumens und der

Tonsillen leicht zu erkennen. Durch die palpatorische Untersuchung sind die schwieriger einsehbaren Zungengrundtumoren und Tumoren im Bereich der Vallecula epiglottica besser zu diagnostizieren. Bei der Palpation des Halses erscheinen auffällige Lymphknoten derb, hart und schlecht verschiebbar. Die Palpation ist lediglich auf oberflächlich gelegene Tumoren begrenzt, was zu einer Unterschätzung größerer und tiefer gelegener Karzinome in über 50% der Fälle führen kann (Zima et al., 2007). Verdächtig für das Vorliegen von präkanzerösen Läsionen sind hyperkeratotische, meist als Leukoplakien imponierende Veränderungen, Erythroplakien und nicht heilende Ulzerationen, die länger als drei Wochen bestehen. Hier kann bereits ein invasives malignes Wachstum vorliegen. Schleimhautveränderungen, die länger als drei Wochen bestehen, bedürfen zum Ausschluss eines Malignoms einer bioptischen Abklärung.

1.5.3. Bildgebende Verfahren

Ein sicherer Nachweis und eine stadiengerechte Zuordnung des Oropharynxkarzinoms setzt neben der subtilen klinischen Untersuchung und der histologischen Sicherung die Bildgebung voraus. Ihre Aufgabe besteht darin, das klinische Staging zu vervollständigen, d.h. den Tumor in seiner Größe (T), lokalen Tumorausdehnung zu anderen, oft lebensnotwendigen Strukturen sowie den Befall regionärer Lymphknoten (N) und eine mögliche Fernmetastasierung (M) darzustellen. Durch dieses klinische Staging wird die Stadienzuordnung des Tumors in das TNM – Klassifikationssystem ermöglicht. Hierzu kommen vor allem die bildgebenden Verfahren wie Sonographie, CT und MRT zum Einsatz. Die komplexen anatomischen Verhältnisse im Kopf – Hals – Bereich erschweren die radiologische Beurteilung. Anhand der Darstellung der bildgebenden Verfahren sowie des klinischen Befundes kann eine stadiengerechte, für den Patienten bestmögliche Therapie geplant werden.

Unter anderem ist die Bestimmung des Lymphknotenstatus von besonderer Bedeutung, da die lymphogene Metastasierung beim Oropharynxkarzinom frühzeitig erfolgt. So liegen zum Zeitpunkt der Diagnose in 50% - 75% der Fälle bereits befallene Lymphknoten vor. Bei 15% - 20% der Fälle gibt es einen doppelseitigen Befall (Becker, 2000; Werner et al., 2002a). Fernmetastasen treten in 4% - 26% der Fälle auf. Hierbei sind vor allem Lunge, Haut, Leber, Skelett und Gehirn typische Lokalisationen (Hasegawa et al., 2015). Die erhebliche lymphogene Metastasierungshäufigkeit verdeutlicht die immense Wichtigkeit der genauen klinischen Halslymphknotenuntersuchung. Zweitkarzinome im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes treten in bis zu 15% der Fälle auf.

Bei der Diagnostik der Halslymphknotenmetastasen gilt die B – Bild – Sonographie als Goldstandard. Sie dient der ersten Übersicht, ob eine Lymphknotenbeteiligung vorliegt. Eine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Gewebeveränderungen ist allerdings durch die Sonographie nicht definitiv möglich. Der Vorteil der kosteneffektiven Ultraschalldiagnostik als nicht invasives Verfahren liegt in der guten Zugänglichkeit sowie der

einfachen Handhabung. Limitationen hingegen liegen in der Darstellung der tiefen Halsweichteile wie z.B. der retropharyngealen Region. Ebenfalls kritisch zu sehen ist, dass die individuellen Kompetenzen der Untersucher zu unterschiedlichen Bewertungen führen können. Ihr Einsatz ist auf oberflächlich gelegene Strukturen beschränkt.

Die Stärke der CT liegt in der Abgrenzung von tumorösen Prozessen vor allem im Bereich der natürlichen knöchernen Begrenzungen. So ist die Beurteilung der Infiltration von Unterkiefer, Maxilla und Schädelbasis möglich. Weitere Vorteile liegen in der extrem kurzen Untersuchungszeit mit 5-20 Sekunden, den geringeren Untersuchungskosten im Vergleich zur MRT, der besseren Zugänglichkeit bzw. Verfügbarkeit und den geringeren Raten an Artefakten, die durch Patientenbewegungen und Zahnersatzmaterial entstehen. Das Mehrzeilen – Spiral – CT ermöglicht in gleicher Zeit engere Schichtkollimationen und dadurch eine bessere Ortsauflösung. Dadurch gelingen die mehrdimensionalen Darstellungen von Tumoren und eine genaue Abgrenzung zu umgebenden anatomischen Nachbarstrukturen. Auch bei der Beurteilung der Ansprechbarkeit bezüglich Therapie und Rezidiverkennung ist die CT das wohl wichtigste bildgebende Verfahren. Nachteilig sind die Strahlenbelastung, die intravenöse Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels und die Artefaktentstehung durch Zahnfüllungen und nichtherausnehmbare Prothesen (Becker, 2000; Tshering Vogel et al., 2010; Yates und Phillips, 2001). In 85% der Fälle zeigen PECA nach Kontrastmittelgabe eine Anreicherung in der CT (Lenz et al., 2000).

Die Vorteile der MRT liegen in der besseren Darstellung der Tumorausdehnung im Weichteilgewebe, da sich Infiltrationen des Knochenmarks, perineurales Tumorwachstum, Befall der Meningen und des Zerebrums hoch sensitiv nachweisen lassen. Sie ist deshalb der CT in der Darstellung kleiner Tumoren und Definition der Tumorgrenzen im Weichteilgewebe häufig überlegen. Das paramagnetische Kontrastmittel Gadolinium – DTPA reichert sich in dem gut durchbluteten Tumorgewebe an und verbessert so den Kontrast zwischen signalarmer Muskulatur und dem dadurch signalstärkeren Tumoranteilen. Des Weiteren beeinträchtigen Metallartefakte die Bildqualität häufig weniger und eine Strahlenbelastung ist nicht vorhanden. Nachteile hingegen sind die höheren Kosten im Vergleich zur CT, die geringere Verfügbarkeit sowie die höhere Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten bei Patienten mit Hustenanfällen, Schluckstörungen sowie Dyspnoe und oft tolerieren Patienten die langen Untersuchungszeiten von 20 – 30 Minuten nicht. Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT sind ferromagnetische Herzschrittmacher und metallischen Fremdkörper (z.B. intrazerebrale Gefäßclips).

Sowohl CT als auch MRT werden bei der Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt, wobei die CT vor allem aufgrund der besseren Verfügbarkeit sowie der geringeren Untersuchungskosten als Standarduntersuchung genutzt wird. Für die Rezidivdiagnostik sind beide bildgebenden Verfahren geeignet.

Zeichen für Malignität in der Bildgebung sind Weichteilasymmetrie, Raumforderungen durch infiltratives bzw. destruktives Wachstum, fehlende Abgrenzbarkeit von fetthaltigen Räumen und Infiltration von Nachbarstrukturen. Indirekte Merkmale sind eine nachweisbare Strukturinhomogenität mit Nekrosezeichen, Lymphknotenvergrößerungen > 10 mm Größe, Lymphknotenmetastasen mit typisch zentral gelegener Nekrose und eine abnorme Kontrastmittelanreicherung. Eine geringfügigere Bedeutung liegt in der Form des Lymphknotens. Seine ovale Form und das Vorhandensein eines Fetthilus gelten als Zeichen einer möglichen benignen Lymphknotenvergrößerung. Auch heute ist es immer noch schwierig zwischen nicht vergrößerten, grenzwertig vergrößerten metastatischen Lymphknoten ohne zentrale Nekrose oder extrakapsulärer Ausbreitung und vergrößerten reaktiven oder inflammatorischen Lymphknoten zu unterscheiden (Niederhagen et al., 2000).

1.5.4. Invasive Untersuchungsmethoden

Zum Ausschluss eines synchronen Zweitkarzinoms, das in 15% der Fälle auftreten kann, sind eine Panendoskopie mit Rhinoskopie, Laryngoskopie, Pharyngoskopie, Epipharyngoskopie, starrer Ösophagoskopie, Bronchoskopie, Inspektion diverser Rezessi sowie Gewebeprobeentnahme zur histologischen Diagnosesicherung notwendig. Hierbei wird auch die Tumorausdehnung exakt bestimmt. Die bildgebende Diagnostik wird bevorzugt vor einer Tumorbiopsie durchgeführt, um Artefakte wie durch Gewebeeinblutungen zu vermeiden. Die Unterscheidung zwischen Karzinom und lymphatischem Gewebe gelingt durch die Biopsie und kann bei Sonographie-, CT- und MRT- Untersuchungen im Rahmen des klinischen Stagings zu nicht eindeutigen Ergebnissen führen.

1.6. Therapiemodalitäten

Da sich vor allem PECA im Oropharynx befinden, beziehen sich die Therapieempfehlungen auf diese Tumorentität. Bei anderen Entitäten bedarf es einer Einzelfallentscheidung. Durch das zuvor genannte klinische Staging, also die Einordnung des Oropharynxkarzinoms in die einzelnen Kategorien des TNM – Systems, kann eine Planung der Therapiemodalitäten erfolgen. Für die Behandlung ist eine enge Zusammenarbeit eines erfahrenen, multidisziplinären Teams bestehend aus Kopf – Hals – Chirurgie und/oder Mund – Kiefer – Gesichts – Chirurgie, Radiologie, Onkologie, Strahlentherapie, Pathologie, Logopädie, zum Teil Neurochirurgie und Onkopsychologie notwendig. Generelle Hauptziele der individuellen Therapieplanung sind bei einer kurativen Zielsetzung Heilung im Sinne einer vollständigen, ausreichend radikalen Tumorentfernung, Organerhalt, Verhinderung therapieassoziiert Morbiditäten, Erhalt funktioneller Strukturen, Lebensqualitätsverbesserung sowie kosmetisch günstige Ergebnisse (Tshering Vogel et al., 2010; Yao et al., 2007). Bei einer palliativ intendierten Behandlung

werden vor allem Lebensqualitätsverbesserungen, Schmerzlinderungen sowie ein verlängertes Überleben angestrebt.

Zu den therapeutischen Optionen in der Behandlung des Oropharynxkarzinoms zählen neben den chirurgischen Maßnahmen die Strahlen- und Chemotherapie sowie deren Kombinationen. Bei der Wahl einer individuellen, optimalen Therapie hilft das Tumorboard, bei dem die individuellen Behandlungsmöglichkeiten unter Berücksichtigung des körperlichen Zustands interdisziplinär diskutiert werden.

1.6.1. Operation und Neck dissection

Die chirurgische Tumoresektion mit adjuvanter Radiotherapie bzw. (Radio-) Chemotherapie stellt eine tragende Therapiesäule dar. Die Indikation zum operativen Vorgehen richtet sich nach Tumorlokalisation, -größe (T), regionärem Lymphknotenstatus (N), der Nähe des Tumors zum Knochen (Maxilla und Mandibula), dem Fernmetastasierungsstatus (M) sowie der Histologie (Typ, Differenzierungsgrad, Infiltrationstiefe), den vorherigen Behandlungen im Operationsgebiet und der Kompetenz des Behandlungsteams. Auch patientenbezogene Faktoren wie Alter, Karnofsky – Index, Wahrscheinlichkeit der Komplikationsrate und Patientencompliance werden beachtet. Zusammenfassend betrachtet werden frühzeitig diagnostizierte Tumoren (T1 und T2) mit kurativem Therapieansatz durch eine Operation (OP) oder eine Strahlentherapie behandelt. Die Wirksamkeit beider Therapiemodalitäten ist vergleichbar, wobei die OP oft bevorzugt wird, um toxische Spätschäden der Radiotherapie zu vermeiden. Die Strahlentherapie ist allerdings mit einer geringeren Morbiditätsrate assoziiert. Lokal fortgeschrittene Tumoren (T3 und T4) bedürfen einer multimodalen Therapie bestehend aus OP, Radiotherapie sowie Chemotherapie. Ziel der chirurgischen Therapie bei kurativer Zielsetzung ist eine vollständige Tumorentfernung (R0 – Resektion) einschließlich der Entfernung von Lymphknotenmetastasen unter Schonung vitaler und funktionell relevanter Strukturen. Auch die individuelle Zumutbarkeit und Lebensqualität mit postoperativer Morbidität wird berücksichtigt. Es gibt für die unterschiedlichen T – Stadien folgende Empfehlung für das operative Vorgehen beim Oropharynxkarzinoms (Bootz und Howaldt, 2008):

- Tis Exzision
- T1 Transorale, ausnahmsweise transzervikale Resektion bei Befall des Zungengrundes, primärer Defektverschluss selten notwendig
- T2 Transzervikale (laterale Pharyngektomie) oder transorale Resektion, evtl. plastische Rekonstruktion mit reanastomosiertem Unterarmklappen oder anderen Transplantaten
- T3 Transzervikale Resektion (laterale Pharyngektomie), Rekonstruktion mit freien oder gestielten Lappenplastiken

T4 Oft nicht unter Organ- bzw. Funktionserhalt operabel. Transzervikale Resektion (laterale Pharyngektomie), Laryngektomie evtl. notwendig. Plastische Rekonstruktion. In ausgewählten Fällen: transorale Resektion.

Die verschiedenen operativen Methoden unterscheiden sich neben der Basistechnik in der Wahl der schneidenden Instrumente (z.B. Skalpell, Laser, elektrisches Messer) und ihrem Zugangsweg. Das Spektrum an operativen Verfahren reicht von der Tonsillektomie über die transorale mikroskopische Laserchirurgie (TML) bis hin zur klassischen En – Bloc – Resektion mit Unterkieferresection und anschließender plastischer Deckung. Eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie vervollständigt das Behandlungskonzept. Auch bei inoperablen Tumoren kann eine chirurgische Behandlung zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen (palliative Chirurgie).

Entsteht durch die operative Behandlung ein Resektionsdefekt, muss dieser unter funktionellen Aspekten verschlossen werden. Hierzu steht eine große Vielzahl an unterschiedlichen Transplantaten und Rekonstruktionsmethoden zur Auswahl. Es gibt gestielte und freie Lappen. Zur Rekonstruktion kommt bevorzugt als freies Transplantat der Unterarm-lappen und als gestielter Lappen der Pectoralis – major – Lappen zum Einsatz. Ihre Anwendung wird dann notwendig, wenn ein primärer Wundverschluss nicht mehr möglich ist und es zu funktionellen sowie ästhetischen Einschränkungen kommt. Mithilfe der Defektdeckung sollen postoperativ bestmögliche Ergebnisse für ein aspirationsfreies Schlucken, eine funktionstüchtige Mastikation, ein bestmögliches Sprechvermögen und kosmetische Aspekte erzielt werden (Bootz und Keiner, 2005; Shah und Gil, 2009; Swoboda, 2008). Eine Stigmatisierung des Patienten durch mögliche Verstümmelungen, funktionelle Einschränkungen bei Nahrungsaufnahme, Atmung und Sprache ist möglich. Der Zungengrund ist wichtig beim Schluckakt, sodass ausgedehnte Resektionen zu einer chronischen Aspiration und damit zur Notwendigkeit der Ernährung über eine Magensonde oder PEG und dauerhafter Tracheotomie führen können. Die ästhetischen und funktionellen Einbußen wirken sich unmittelbar auf die subjektive Wahrnehmung der Lebensqualität aus (Dietz et al., 2009; Günzel und Schimmer, 2012).

Die OP des Primärtumors wird häufig von einer Neck dissection (ND) begleitet. Sie beschreibt die operative Ausräumung der entsprechenden Halslymphknotenlevel. Art und Umfang des Eingriffes sind abhängig von Anzahl, Größe und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sowie der Lokalisation des Primärtumors. Es gibt verschiedene Lymphknotenlevel in der Kopf – Hals – Region, die je nach Primärtumorlokalisierung befallen sein können (Werner et al., 2002a):

Level 1	submentale/submandibuläre LKG
Level 2	kraniojuguläre LKG

Level 3	mediojuguläre LKG
Level 4	kaudojuguläre LKG
Level 5	hinteres Halsdreieck
Level 6	vorderes Kompartiment

Von besonderer Bedeutung beim Oropharynxkarzinom sind vor allem Level II – IV, da sie am häufigsten betroffen sind.

Eine therapeutische ND bezeichnet die Entfernung der Lymphknoten bei nachgewiesenem Befall und wird oft radikal (MRND bei Knoten < 3cm Größe) durchgeführt.

Es gibt verschiedene Formen der ND. Bei der von George Crile beschriebenen klassischen radikalen ND (RND) werden die Lymphknoten der Level I – V unter Mitnahme des N. accessorius, der V. jugularis interna sowie des M. sternocleidomastoideus ausgeräumt. Das Resektionsgebiet erstreckt sich von der Unterkante des Unterkiefers bis zur Klavikula, von der lateralen Kante des M. sternocleidomastoideus bis zum Zungenbein sowie zum kontralateralen vorderen Bauch des M. digastricus medial bis zur anterioren Kante des M. trapezius. Diese Form wird heutzutage aufgrund der signifikant erhöhten funktionellen und kosmetischen Morbiditätsrate nur noch selten durchgeführt.

Die erweiterte radikale ND (ERND) beschreibt die Entfernung der Level I – V unter zusätzlicher Mitnahme einer oder mehrerer Lymphknotengruppen und/oder nicht lymphatischer Strukturen wie der A. carotis, des N. hypoglossus, des N. vagus oder der paravertebralen Muskulatur.

Bei der modifizierten radikalen ND (MRND) werden alle Regionen ausgeräumt, die auch bei der RND erfasst werden. Allerdings verbleiben ein oder mehrere nicht lymphatische Strukturen wie N. accessorius, V. jugularis interna und M. sternocleidomastoideus. Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen von ausgedehnten zervikalen Lymphknotenmetastasen wird oft eine MRND durchgeführt (therapeutische ND).

Bei der selektiven ND (SND) werden einzelne Lymphknotenlevel reseziert unter Erhalt der nicht lymphatischen Strukturen (N. accessorius, V. jugularis interna und M. sternocleidomastoideus) (Bootz und Howaldt, 2008; Werner et al., 2001). Welche Lymphknotengruppen dabei entfernt werden, richtet sich nach dem Metastasierungsverhalten der einzelnen Primärtumoren. Level I – III bzw. II – IV werden vielfach beim Oropharynxkarzinom entfernt (Ferlito et al., 2006b; Werner et al., 2001). Die SND verursacht nachweislich geringere Morbiditätsraten und bessere funktionelle Ergebnisse ohne dabei die Prognose der Patienten negativ zu beeinflussen (Teymoortash und Werner, 2013).

Eine elektive ND wird bei hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von zervikalen Lymphknotenmetastasen angewendet. Sie wird in den meisten Fällen selektiv (SND) durchgeführt.

Folgende ND – Formen werden bei den unten genannten N – Stadien empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2002):

- N0 SND, evtl. Beobachtung
- N1 SND oder MRND
- N2 SND oder MRND, selten RND
- N3 RND, evtl. MRND oder ERND

Mortalität und Morbidität sind bei diesen Eingriffen maßgeblich vom chirurgischen Ausmaß sowie von patientenbezogenen Faktoren, wie z.B. Vorerkrankungen des Herzens und der Lunge oder Immunsuppression, abhängig.

Der immense prognostische Einfluss von Halslymphknotenmetastasen auf das Überleben verdeutlicht den Stellenwert der Behandlung des Lymphabflussgebietes. Bei 50% - 70% der an einem Oropharynxkarzinom erkrankten Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Lymphknotenmetastasen nachzuweisen (Tshering Vogel et al., 2010). Wird durch das klinische Staging (Sonographie, CT, MRT) eine Lymphknotenmetastasierung (cN+) festgestellt, so ist eine Ausräumung der Halslymphknoten dringend indiziert. Kontrovers diskutiert wird hingegen das Behandlungskonzept bei klinisch fehlendem Verdacht auf das Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung (cN0). Abhängig von Tumorlokalisation und bekanntem Risiko für eine kontralaterale Metastasierung (z.B. Zungengrund, Uvula, mittellinienüberschreitende Tumoren) erfolgt eine uni- bzw. bilaterale ND zeitgleich zur OP des Primärtumors. Auch eine zweizeitige Entfernung der Lymphknoten ist möglich. Bei klinischem Verdacht auf eine kontralaterale Metastasierung, bei mittellinienüberschreitenden Tumoren sowie bei hohem Risiko für eine kontralaterale Metastasierung ist eine beidseitige Neck dissection indiziert.

Durch die operative Exploration erfolgt das histopathologische Staging, also die histologische Sicherung der Tumorformel durch Zuordnung des Karzinoms in die TNM – Klassifikation. Hierdurch kann das klinische Staging korrigiert werden, um eine effektive, stadiengerechte Therapie zu gewährleisten und die Prognose des Patienten besser einzuschätzen.

1.6.2. Radiotherapie

Die Radiotherapie gilt neben der operativen Therapie als zweiter kurativer Therapieansatz beim Oropharynxkarzinom. Sie wird entweder als alleinige Therapiemaßnahme oder in Kombination mit der OP prä- oder postoperativ oder in Kombination mit der Chemotherapie eingesetzt. Die primäre Strahlentherapie stellt vor allem eine Option für ältere, zahnlose Patienten mit einem höheren OP – Risiko dar. Liegen internistische Kontraindikationen für eine operative Therapie vor, so kann in den frühen Tumorstadien I und II neben einer chirurgischen Therapie auch eine primär kurativ intendierte alleinige Radiotherapie durchgeführt werden. Die Therapieauswahl

ist davon abhängig, welcher Ansatz organerhaltend und patientenschonend ist. Dabei werden Nebenwirkungen, Lebensqualität, Wünsche und Ressourcen des Patienten berücksichtigt. In fortgeschrittenen Tumorstadien kann eine kombinierte Radiochemotherapie neoadjuvant zur Verkleinerung des Tumolvolumens oder eine adjuvante Radio(-chemo)therapie indiziert sein. Bei Inoperabilität und fortgeschrittenen Tumoren werden die definitive Radio- oder Radiochemotherapie als Methode der Wahl angewandt. Die Behandlung setzt einen ausreichenden Karnofsky – Index voraus. Liegt histopathologisch nachgewiesen kein Halslymphknotenbefall vor oder ist nur ein einziger Lymphknoten befallen, so muss unter Berücksichtigung des Ausmaßes der präoperativen Diagnostik, der ND, der Sicherheitsränder und dem Vorliegen von Risikofaktoren über eine etwaige Nachbestrahlung interdisziplinär diskutiert werden. Es gibt folgende verschiedene Indikationen zur Durchführung einer adjuvanten, postoperativen Radiotherapie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2002):

- R1/2 (R1: mikroskopischer Residualtumor an den Schnittändern, R2: makroskopischer Tumor)
- pT4
- pN2-3, extrakapsuläres Wachstum, Lymphgefäßinvasion
- fakultativ bei pT2-3, pN0-1

Die Radiotherapie sollte nicht später als vier Wochen nach der OP begonnen werden und 11 Wochen danach abgeschlossen sein. Die Bestrahlung erfolgt unter Einbeziehung der zervikalen Lymphabflusswege mit einem Sicherheitsabstand von rund 2cm. Durchgeführt wird die adjuvante Radiotherapie heute meist in Mehrfeldertechnik mit individuell angepassten Feldern. Das Zielvolumen der pathologisch nicht befallenen bzw. diagnostisch unauffälligen Lymphabflusswege sollte beidseits circa 50 Gy betragen. Die histopathologischen betroffenen Abschnitte der Lymphwege können nach der ND zusätzlich mit höheren Dosen von 56 Gy bis 60 Gy bestrahlt werden. Der Primärtumorsitz erhält eine Strahlendosis von mindestens 60 Gy bis maximal 70 Gy, bei Vorhandensein von Risikofaktoren besser 63 Gy (Argiris et al., 2008; Fietkau et al., 2007). Auch ausgedehnte, inoperable Oropharynx Tumoren können durch eine dosisintensivierte und zeitverkürzte Bestrahlung kurativ behandelt werden. Bei beidseitigem Lymphknotenbefall wird eine beidseitige Bestrahlung mit hohen Dosen aufgrund begrenzter Toleranz des Patienten (Myelonbelastung) schwierig. Intensitätsmodulierte Radiotherapien (IMRT) führen zu einer Entlastung der umgebenden Strukturen und ermöglichen kleinvolumig höhere Dosen zu applizieren. Eine Alternative zur perkutanen, großvolumigen Radiotherapie stellt die interstitielle Therapie des Primärtumors dar. Bei jeder Radio- oder Radiochemotherapie sind Zahnsanierungen vor Therapiebeginn erforderlich. Eine

Unterbrechung der Radiotherapie ist stets zu vermeiden, da sie zu einer schlechteren Tumorkontrolle führt.

1.6.3. Chemotherapie

Die Chemotherapie ist ebenfalls ein fester Bestandteil bei der Behandlung von PECA im Kopf – Hals – Bereich. Sie wird bei kurativem Therapieansatz entweder als Kombinationstherapie simultan mit der Radiotherapie oder auch in Studien als alleinige neoadjuvante Therapie vor einer OP oder Bestrahlung angewandt. Eingesetzt werden in erster Linie platinbasierte Chemotherapeutika wie Cisplatin. Die Monotherapie ist bei palliativer Intention oder bei lokoregionären Rezidiven indiziert und kann zur Lebensqualitätsverbesserung sowie Verlängerung des Überlebens beitragen. Dabei haben sich folgende Substanzen bewährt: Cisplatin, Carboplatin, 5- Fluorouracil, Methotrexat, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vincaalcaloide und Paclitaxel. Voraussetzung ist jedoch ein guter bis mäßiger Allgemeinzustand des Patienten ohne Nieren- und Herzinsuffizienz oder anderer Kontraindikationen.

1.6.4. Komplikationen nach Therapie

In Abhängigkeit ihrer Behandlung entwickeln Patienten akute toxische Effekte und Spätkomplikationen. Als Akutkomplikation der Radio(-chemo)therapie kann eine Mukositis auftreten, eine gesteigerte Sekretion, eine Dysphagie mit gelegentlicher Aspirationsneigung, eine Dysgeusie oder Ageusie, eine Heiserkeit durch ein Larynxödem sowie eine Dermatitis. Die meist nach zwei Wochen auftretende Mukositis mit schmerzhafter Schluckstörung macht die adäquate Nahrungsaufnahme oft unmöglich, weshalb eine PEG – Anlage vor Therapiebeginn in Erwägung gezogen werden muss und eine Mukositisprohylaxe sowie Schmerztherapie erfolgt. Schluckstörungen können permanent vorhanden sein. Als Spätkomplikationen gelten Osteoradionekrose, Zahnkaries, subkutane Fibrosen, Trismus, pharyngeale und ösophageale Stenosen und Myelitis (Argiris et al., 2008).

1.7. Prognose

Trotz zahlreicher Fortschritte in der Behandlung und effektiver Therapiemaßnahmen besitzt das Oropharynxkarzinom gerade in fortgeschrittenen Tumorstadien eine schlechte Langzeitprognose. Sie ist oftmals durch die Entwicklung von Ko – Morbiditäten, Rezidiven, Fernmetastasen und Zweitkarzinomen bedingt. Die Häufigkeit lokoregionärer Rezidive bei Kopf – Hals – Tumoren liegt bei ca. 20% (Fietkau et al., 2007). Die Prognose ist unter anderem auch abhängig von der Lokalisation des Tumors. So besitzen Oropharynxtumoren im Bereich der Rachenhinterwand und des Zungengrundes die schlechteste Prognose. Tonsillenkarcinome

und Tumoren im Bereich des weichen Gaumens haben eine bessere Prognose (Günzel und Schimmer, 2012; Tshering Vogel et al., 2010).

Tumorgröße (T), positiver Halslymphknotenstatus (N+, mehr als vier positive Halslymphknoten), histologischer Differenzierungsgrad, chirurgische Resektionsränder (R1-R2) sowie perineurale Tumorinfiltration und kapselüberschreitende Lymphknotenmetastasen sind wichtige negative prognostische Parameter bezüglich der lokoregionären Rezidivgefahr und Fernmetastasierung. Die Inzidenz von Fernmetastasen liegt bei Patienten mit Kopf – Hals – Tumoren zwischen 4% - 26%. (Hasegawa et al., 2015). Sie verringern nachweislich die Überlebenswahrscheinlichkeiten sowie die lokoregionären Kontrollraten der Patienten (Lehnerdt et al., 2010). Der regionäre Lymphknotenstatus gilt als wichtigster prognostischer Faktor bei PECA des oberen Aerodigestivtrakts (Ambrosch et al., 2001; Teymoortash und Werner, 2013). Es ist nachgewiesen, dass höhere Tumorstadien mit höheren Rezidivraten sowie geringeren Prognosen vergesellschaftet sind. Die Prävalenz okkultur Lymphknotenmetastasen steigt mit höherem T – Stadium an (Furukawa et al., 2014). Hohes Alter des Patienten, ein geringer Differenzierungsgrad des Tumors, ein fortbestehender chronischer Alkohol – und Nikotinkonsum sowie ein niedriger Hämoglobinwert beeinflussen den Therapieerfolg negativ. Zu den neuartigen Prognosefaktoren zählen die Onkoviren HPV – 16 und – 18, die mit einer relativ guten klinischen Prognose vergesellschaftet sind (Lehnerdt et al., 2010). Zu einer Prognoseverbesserung kommt es insbesondere bei Tumorfreiheit innerhalb der ersten zwei Jahre nach Therapie.

1.8. Nachsorge

Die Tumornachsorge dient der frühzeitigen Erkennung von Rezidiven bzw. Zweitkarzinomen. Selbst bei vollständiger Entfernung des Tumors im Gesunden besteht bei der Mehrheit der Patienten durch Fortführung der kanzerogenen Noxen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Zweitkarzinomen. Das jährliche Risiko ein Zweitkarzinom im Bereich der Kopf – Hals – Region zu entwickeln beträgt rund 3% - 5% (Argiris et al., 2008). Die Beurteilung der durch operative Eingriffe veränderten Anatomie bereitet oft große Schwierigkeiten, weshalb sie, wenn möglich, vom Erstoperateur selbst durchgeführt werden sollte. Klinische und endoskopische Untersuchungen, Sonographie des Halses, ggf. ergänzt durch weiterführende Bildgebungen (CT oder MRT) sowie Panendoskopie gehören zum Nachsorgetermin. In 20% der Fälle entsteht ein Rezidiv meistens in den ersten zwei bis drei Jahren nach Erstdiagnose (Wolff et al., 2012). Empfohlen wird im ersten Jahr nach Therapieende ein dreimonatiger Kontrollabstand, im zweiten Jahr ein vier- bis sechsmonatiger Kontrollabstand, im dritten bis fünften Jahr ein halbjährlicher Abstand und ab dem fünften Jahr sind jährliche Abstände indiziert (Bootz und Howaldt, 2008). Des Weiteren umfasst die Nachsorge supportive Maßnahmen wie Logopädie, Lymphdrainage, Physiotherapie und Psychoonkologie.

2. Zielstellung

Unter Staging wird ein Verfahren verstanden, das bei der Beschreibung und Festlegung der Schwere einer individuellen Krebserkrankung durch die Bestimmung der anatomischen Ausdehnung des Primärtumors (T), des möglichen Befalls regionärer Lymphknoten (N) und der Fernmetastasierung (M) hilft. Es erfolgt demnach die klinische Einordnung des Tumors in die einzelnen Kategorien des TNM – Klassifikationssystems. Das Staging dient zur Einschätzung der Erkrankung, der Therapieplanung sowie der individuellen Prognose. Bestehend aus einem klinischen (cTNM) sowie histopathologischen Staging (pTNM), kann das pTNM das cTNM bestätigen, ergänzen und sogar ändern. Ein ungenaues klinisches Staging kann wichtige Aspekte der Tumorerkrankung und wichtige Nebenergebnisse übersehen, wodurch aus therapeutischer Sicht fatale Folgen hinsichtlich der Operationsplanung, weiterer adjuvanter Therapieentscheidungen und der Genesung des Patienten entstehen können. Somit kommt dem korrekten klinischen Staging ein besonders hoher Stellenwert zu, da dieses die Modalitäten der weiteren Behandlungsstrategie bestimmt.

Die Bedeutung eines adäquaten Stagings und insbesondere einer darauf aufbauenden, korrekten Indikationsstellung zur Therapieplanung wird aus den zuvor genannten Fakten ersichtlich. Dieser Überlegung folgend war das wesentliche Ziel der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse des präoperativen klinischen Stagings mit dem definitiven postoperativen histopathologischen Staging bei Patienten mit Oropharynxkarzinom, die eine operative Therapie mit kurativer Intention erhielten, zu vergleichen. Dadurch erstellten wir einen Überblick über die Übereinstimmung, Überschätzung bzw. Unterschätzung zwischen klinischem sowie histopathologischem Stadium. Dabei wurde die Treffsicherheit des diagnostischen Potenzials unter Einsatz der bildgebenden Verfahren aufgezeigt. Auch das Vorhandensein okkulten Metastasen wurde betrachtet. Des Weiteren wurde der Einfluss des histopathologischen Tumorstadiums (pT) und der regionären Metastasierung (pN) auf die Gesamtüberlebenszeit (OS) untersucht.

Für die Beurteilung des Oropharynxkarzinoms entschieden wir uns, da es bekanntermaßen eine frühzeitige, hohe lymphogene Metastasierung besitzt. Dennoch besteht bei frühzeitiger adäquater Behandlung durch ein akkurates klinisches Staging die Möglichkeit auf eine kurative Therapie.

3. Material und Methodik

3.1. Auswahl der Patienten

Es handelte sich um eine retrospektive, pseudonymisierte Untersuchung über einen 13-Jahreszeitraum (2000 bis 2013). Anhand von Patientenakten und Behandlungsunterlagen wurden pseudonymisierte Daten von Patienten mit einem primären PECA des Oropharynx, die eine primär kurativ intendierte OP des Tumors sowie eine ND des Halses erhielten, in der Klinik für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des Städtischen Klinikums Dessau (SKD) von 2000 bis 2011 erfasst. Der Nachuntersuchungszeitraum erstreckte sich bis April 2013.

Für die Aufnahme der Patienten in die retrospektive Analyse galten folgende Kriterien:

Einschlusskriterien

- PECA des Oropharynx als Primärtumor
- Erstdiagnose und Behandlung erfolgten im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2011
 - o OP und ND wurden als Therapiemodalität durchgeführt
 - o OP und ND erfolgten in der Klinik für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des SKD
- kuratives Therapieziel

Ausschlusskriterien

- unvollständige Daten, fehlende Angaben bezüglich OP, ND, pTNM
- erstmalig diagnostizierter Tumor war kein Oropharynxkarzinom
- Rezidivtumoren, Tumoren mit M1 – Situation (Fernmetastasen vorhanden), synchrone oder metachrone Zweittumoren zum Zeitpunkt der Diagnose
- primäre Radiotherapie oder Radiochemotherapie oder Induktionschemotherapie als Behandlungsstrategie
- OP fand an einem anderen Krankenhaus statt
- palliative Therapiemaßnahmen
- andere histologische Klassifizierung als PECA
- CUP – Syndrom
- > 1 Primärtumor

Insgesamt erfüllten 84 von 225 Patienten diese Kriterien. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

3.2. Methodik der Datenerhebung

Gegenstand dieser Arbeit war die retrospektive, pseudonymisierte Auswertung von archivierten Patientenakten der Klinik für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des Städtischen Klinikums Dessau. Diese umfassten sowohl Angaben zum klinischen und histopathologischen Staging als auch weitere für die Studie bedeutende Angaben zu Risikofaktoren (Rauchen und Alkohol), zu prätherapeutischen Daten aus CT – und MRT – Untersuchungen sowie zu Befunden der Sonographieuntersuchungen (anhand Schwarz–Weiß – Ausdrucken und Dokumentationen auf den Untersuchungsbögen), zu Tumorlokalisationsbefunden, zu Befunden des Pathologischen Instituts Dessau (Histologie, Grading), zu OP – Protokollen, zu Therapiemaßnahmen und – erfolg, zu Daten der Bestrahlung und Chemotherapie sowie zu Nebenwirkungen der Behandlung. Insbesondere Arztbriefe, radiologische Befunde und Operationsberichte wurden als Datenquellen verwendet.

Ein weiteres Ziel der Studie war die Bestimmung des Gesamtüberlebens (OS). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach der Methode von Kaplan – Meier ermittelt. Als Beobachtungszeitraum wurde der Zeitraum von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zur letzten Nachuntersuchung, Lost – to – Follow – up oder bis zum Tod des Patienten definiert. Bei nicht Eintreten des Ereignisses „Tod“ bis zum letzten Kontakt wurden die Patienten danach zensiert. Die Daten wurden durch die Auswertung der Nachuntersuchungstermine in der Klinik für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des Städtischen Klinikums Dessau und durch die Auswertung der Ergebnisse des Tumorzentrums Anhalt ermittelt und vervollständigt. Somit konnten Daten in Hinblick auf Leben, Tod und Last– Follow – up bzw. Lost – to – Follow – up ermittelt werden. Nachuntersuchungen wurden durch die Ärzte der Klinik für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des SKD durchgeführt. Dadurch war die Erfassung bezüglich der Rezidive, Zweitkarzinome sowie metastasierender Tumoren möglich.

3.3. Methodik des klinischen und histopathologischen Stagings

Wie bereits erwähnt, ist die TNM – Klassifikation ein duales System, das das anatomische Ausmaß des Tumorbefalls auf den Gesamtorganismus beschreibt. Alle Patienten unseres Kollektivs durchliefen im Rahmen des klinischen Stagings bildgebende Verfahren wie die Sonographie des Halses und/oder CT- und/oder MRT- Untersuchung der Kopf – Hals – Region. Das präoperative klinische Tumorstadium wurde aus den Befunden der radiologischen Abteilung des SKD sowie aus extern angefertigten radiologischen Befunden entnommen. Die Bildgebung (Sonographie und/oder CT und/oder MRT) erfolgte zum größten Teil am SKD. Nur in Einzelfällen wurden Befunde von externen Untersuchern mitgebracht, welche in die Arbeit miteinbezogen wurden. Die radiologischen Befunde wurden von verschiedenen Untersuchern mit unterschiedlichem Ausbildungsstand erhoben. Die Untersuchungen erfolgten nach den

Vorgaben der Klinik für Radiologie, jedoch wurden aufgrund des retrospektiven Studiendesigns bezüglich der Schichtdicke und Rekonstruktionen bei der CT - bzw. MRT - Bildgebung keine standardisierten Protokolle verwendet. Das cTNM wurde bezüglich der Tumorgröße (T) mit den histopathologischen Befunden nach der Tumorresektion (pT) verglichen. Gleichzeitig erfolgte ein Vergleich des klinisch oft schwer zu beurteilenden Halslymphknotenbefalls (N) mit der definitiven histopathologischen Beurteilung (pN) des ND – Präparates. Das histopathologische Staging gründete sich auf dem abschließenden postoperativen histologischen Gutachten und den Operationsberichten. Es sicherte die endgültige Tumorformel.

Die in dieser Arbeit verwendete TNM – Klassifikation für die prätherapeutische klinische und postoperative histopathologische Klassifikation von Oropharynx Tumoren erfolgte unter Anwendung der 7. Auflage der UICC – Klassifikation aus dem Jahr 2010 (Chi AC, Day TA, Neville BW, 2015). Die Operationsberichte und histopathologischen Ergebnisse wurden erforderlichenfalls reevaluiert, um Änderungen der TNM – Klassifikation Rechnung zu tragen. Die Daten hierfür lieferten die Patientenakten, Originalaufnahmen und Befunde mit Angaben über Größe, Lokalisation und Infiltrationsverhalten sowie Operationsberichte und histopathologische Gutachten zur definitiven Diagnosesicherung.

3.4. Statistische Analysen

Die statistische Datenprüfung und Auswertung erfolgte unter Verwendung des Programms SPSS 20.0. Vergleiche des präoperativen klinisch erstellten Stagings (cTNM) mit dem postoperativen histopathologischen Staging (pTNM) wurden mithilfe von Kreuztabellen dargestellt. Es wurde die Übereinstimmung des Stagings, Überschätzung und Unterschätzung für das T – und N – Stadium sowie das UICC – Tumorstadium analysiert. Die Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan – Meier – Kurven graphisch veranschaulicht. Mithilfe dieser Kurven wurde die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses „Tod“ angegeben. Zensierte Fälle waren die Fälle, bei denen das Ereignis nicht eingetreten war. Hierzu zählten Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums überlebten oder bei denen ein Lost – Follow – up zu verzeichnen war. Es erfolgte keine Berechnung der p – Werte, da die Überlebenskurven nur eine zusätzliche Information darstellen sollten. Das eigentliche Hauptziel der Arbeit lag im Vergleich des cTNM mit dem pTNM.

Um eine effektive und nachvollziehbare Auswertung zu ermöglichen, wurden die gewonnenen Ergebnisse der 84 Patienten in einen vorgefertigten Dokumentationsbogen eingetragen.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Von den zwischen 2000 bis 2011 in der Klinik für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des Städtischen Klinikums Dessau primär operativ behandelten Patienten mit einem Oropharynxkarzinom wurden insgesamt 84 Patienten in die Auswertung einbezogen. Davon waren 67 Patienten männlichen und 17 Patienten weiblichen Geschlechts. Das entsprach einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 3,9:1. Abbildung 1 zeigt die prozentuale Verteilung zwischen beiden Geschlechtern.

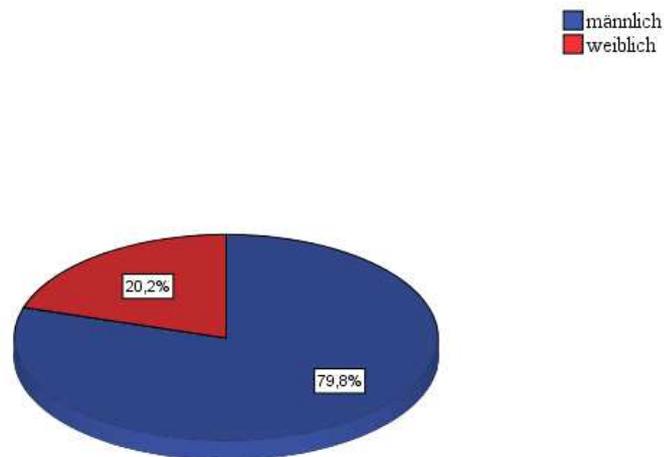


Abb. 1: Prozentualer Anteil weiblicher und männlicher Patienten mit Oropharynxkarzinom im Gesamtkollektiv (n=84).

Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose eines Oropharynxkarzinoms lag bei den Männern bei 55,6 Jahren. Die Frauen erkrankten im Durchschnitt mit 60 Jahren etwas später. Die Altersspanne der Männer erstreckte sich von 36 Jahren bis zu 74 Jahren. Die jüngste Patientin erkrankte mit 39 Jahren und die Älteste mit 84 Jahren. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Oropharynxkarzinoms getrennt nach Geschlecht.

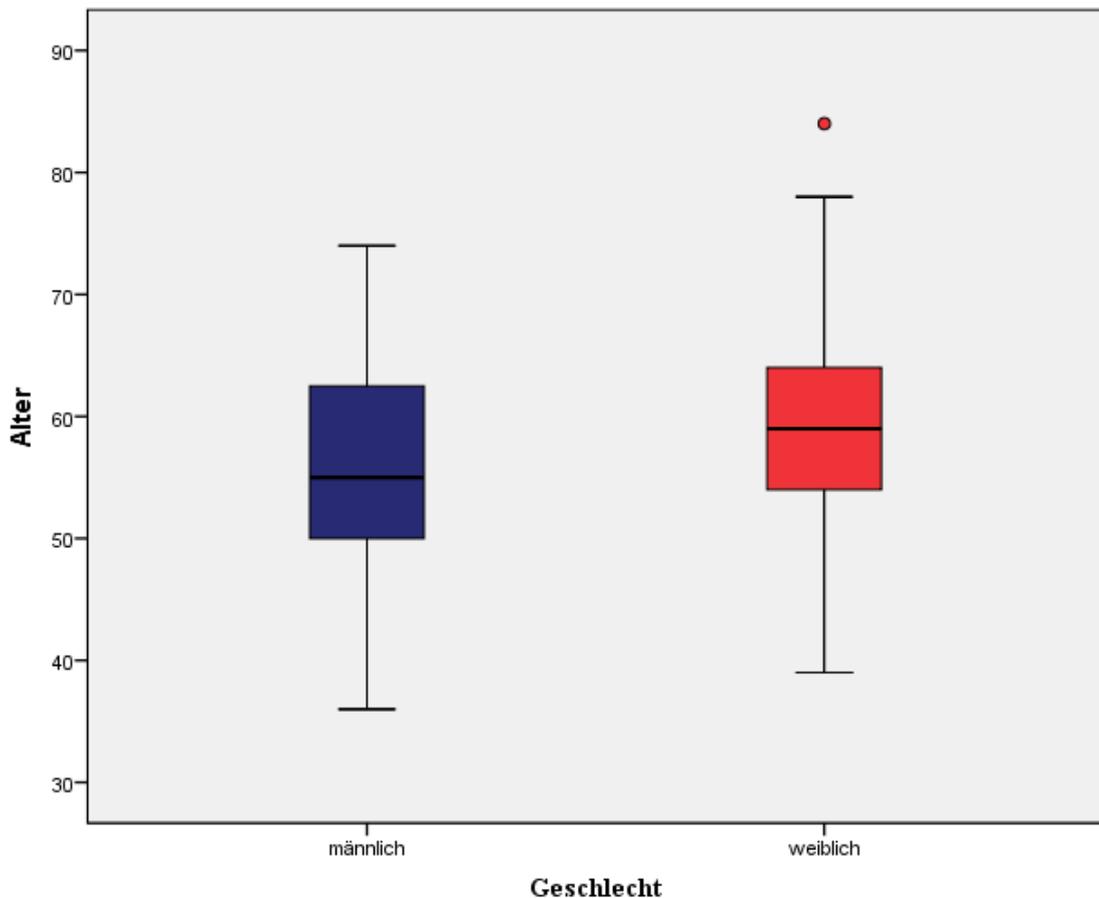


Abb. 2: Altersverteilung getrennt nach Geschlecht bei Erstdiagnose eines Oropharynxkarzinoms im Gesamtkollektiv (n=84).

4.2. Nikotin – und Alkoholkonsum

Der Konsum von Alkohol und Nikotin, beides Risikofaktoren für die Entstehung eines Oropharynxkarzinoms, wurde bei der Anamneseerhebung erfragt und dokumentiert. Tabelle 1 stellt die Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren Rauchen und Alkohol sowie des kombinierten Alkohol- und Nikotinkonsums dar. Der prozentuale Anteil der Patienten, die weder Nikotin noch Alkohol konsumierten und eine Alkoholabhängigkeit in der Vergangenheit negierten, lag bei 11,9% (10/84) der Fälle. Davon waren 50% (5/10) Männer und 50% (5/10) Frauen. Raucher ohne regelmäßigen Alkoholkonsum waren 8,3% (7/84) der Patienten, in der Verteilung 28,6% (2/7) Frauen und 71,4% (5/7) Männer. Einen alleinigen regelmäßigen Alkoholkonsum oder in der Vergangenheit eine Alkoholabhängigkeit wurde von 14,3% (12/84) der Patienten bejaht. Davon waren 25% (3/12) der Patienten weiblichen Geschlechts und 75% (9/12) männlichen Geschlechts. Eine Kombination beider Risikofaktoren Nikotinkonsum und regelmäßiger Alkoholkonsum lag bei 65,5% (55/84) der Patienten des Gesamtkollektivs vor. Unterschiede im Konsumverhalten bestanden zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht, denn 12,7% (7/55) der Patienten mit Alkohol – und Nikotinkonsum waren Frauen und 87,3% (48/55) Männer.

Tab. 1: Risikofaktoren bei Erstdiagnose eines Oropharynxkarzinoms im Gesamtkollektiv (n=84).

	Häufigkeit	Prozent (%)
kein Nikotin und kein Alkoholkonsum	10	11,9
Nikotin	7	8,3
Alkohol	12	14,3
Nikotin und Alkohol	55	65,5
<i>Gesamt</i>	84	100,0

4.3. Tumorlokalisation

Die Lokalisation der 84 Primärtumoren wurde den anatomischen Bezirken auf Basis der klinischen und histopathologischen Untersuchungsbefunde zugeordnet. Die prozentuale Verteilung der Tumorlokalisation wird in Abbildung 3 dargestellt. Teilweise war eine präzise Zuordnung besonders großer Tumoren, welche nicht nur eine Region betrafen, unmöglich. Diese Fälle wurden als „multifokal“ gekennzeichnet. Die häufigste Tumorlokalisation mit 72/84 war die Tonsillenregion, gefolgt vom weichen Gaumen mit 3/84. Zungengrund sowie Rachenhinterwand waren mit jeweils 2/84 der Fälle ähnlich häufig beteiligt. Bei 2/84 der Patienten war der Tumorsitz multifokal im Oropharynx lokalisiert, sodass mehr als einer der vier Unterbezirke des Oropharynx betroffen waren. 3/84 der Patienten wiesen einen Mehretagentumor auf, bei dem Nasopharynx bzw. Hypopharynx involviert waren.

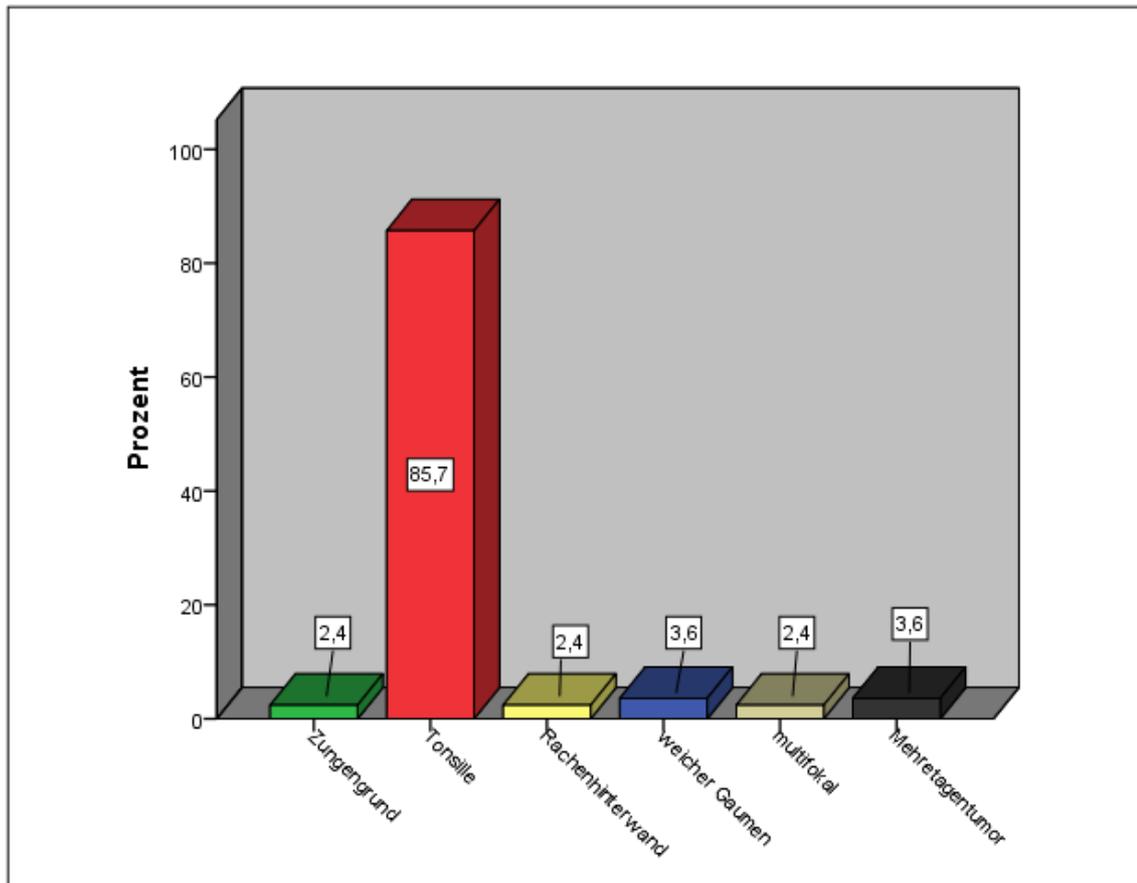
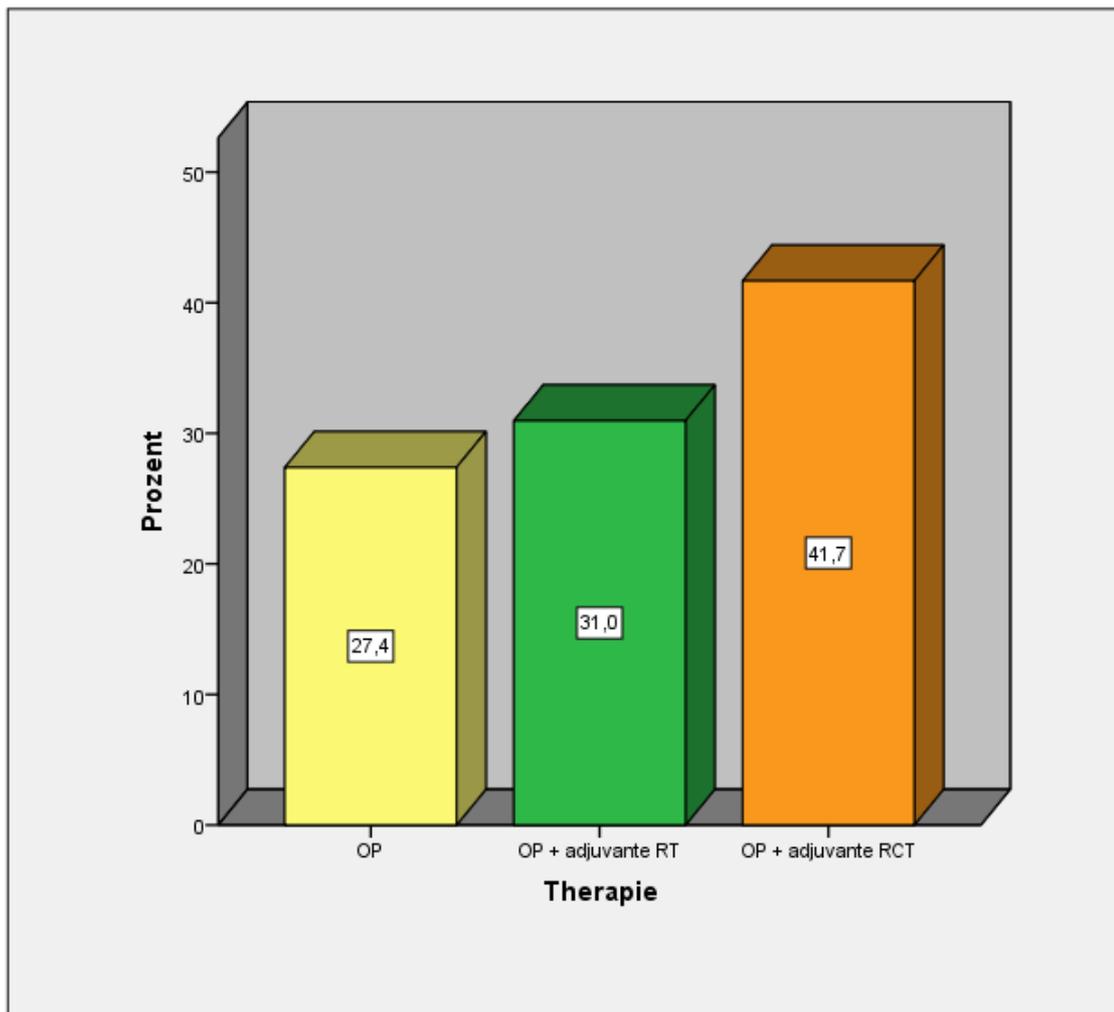


Abb. 3: Tumorlokalisation des Oropharynxkarzinoms im Gesamtkollektiv (n=84).

4.4. Therapiemodalitäten

Vor jeder geplanten Tumorbehandlung wurde ein interdisziplinäres Tumorkonsil durchgeführt und die individuelle Therapieplanung besprochen. Bei allen 84 Patienten des Gesamtkollektivs bestand die Behandlung in einer operativen Therapie des Primärtumors. 72,6% (61/84) der Patienten erhielten zusätzlich zur OP eine adjuvante Therapie bestehend aus einer Radiotherapie oder Radiochemotherapie. 27,4% (23/84) der Patienten wurden einer alleinigen primären operativen Tumorresektion unterzogen. 31,0% (26/84) der Patienten erhielten zusätzlich eine adjuvante Radiotherapie. Bei 41,7% (35/84) der Fälle war die Kombination einer Operation mit einer adjuvanten Radiochemotherapie die Therapie der Wahl. Die Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie erfolgte in der Klinik für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des Städtischen Klinikums Dessau. Abbildung 4 fasst die Therapiemodalitäten des Gesamtkollektivs zusammen.



Legende: OP = Operation
 RT = Radiotherapie
 RCT = Radiochemotherapie

Abb. 4: Therapiemodalitäten bei Patienten mit Oropharynxkarzinom im Gesamtkollektiv (n=84).

4.5. Gradingeinteilung

Neben der exakten Bestimmung des T – und N – Stadiums ist die Gradingeinteilung von Bedeutung. Unter Grading versteht man den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes, also das Ausmaß der Abweichung von normalen Gewebsstrukturen. Das Grading gibt Informationen über die Wachstumsgeschwindigkeit und über die Malignität der Karzinome. Die folgende histopathologische Gradingeinteilung wird bei Kopf – Hals – Tumoren angewandt:

- G1 gut differenziert
- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert

Der Differenzierungsgrad erlaubt eine gewisse Aussage bezüglich des Malignitätsgrades und auch der Prognose. So besitzen G1 und G2 klassifizierte Tumore eine niedrige Malignität (low grade) und als G3 eingestufte Karzinome eine hohe Malignität (high grade).

Die Grading – Werte wurden aus den histopathologischen Befunden des Pathologischen Instituts Dessau entnommen. Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit des histologischen Gratings. Am häufigsten war ein mäßiger Differenzierungsgrad G2 mit einer Anzahl von 51/84 (60,7%) vertreten, gefolgt vom schlecht differenzierten Stadium G3 mit 31/84 (36,9%) und dem Differenzierungsgrad G1 mit einer Anzahl von 2/84 (2,4%).

Tab. 2: Histologischer Differenzierungsgrad beim Oropharynxkarzinom im Gesamtkollektiv (n=84).

	Häufigkeit	Prozent (%)
G1 gut differenziert	2	2,4
G2 mäßig differenziert	51	60,7
G3 schlecht differenziert	31	36,9
<i>Gesamt</i>	84	100,0

4.6. R – Status

Das Fehlen (R0) oder das Vorhandensein von Residualtumor (R1 = mikroskopischer Residualtumor, R2 = makroskopischer Residualtumor) nach Behandlung wird durch die R – Klassifikation beschrieben. Der R – Status spiegelt dabei den Effekt der Behandlung wieder. Aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung ist sie insbesondere nach chirurgischer Therapie unerlässlich und daher auch ein wichtiger Bestandteil der Tumorklassifikation neben der Erfassung der Tumorausbreitung durch die TNM – Klassifikation.

Tabelle 3 stellt die Häufigkeitsverteilungen hinsichtlich des R – Status im Gesamtkollektiv (n=84) dar. Die Mehrheit (85,7%) der operativen Tumorresektionen wurden R0 reseziert. Das heißt, bezogen auf den Primärtumor, dass kein Residualtumor nach der operativen Resektion mehr verblieben war.

Tab. 3: R – Status beim Oropharynxkarzinom im Gesamtkollektiv (n=84).

	Häufigkeit	Prozent (%)
R 0	72	85,7
R 1	12	14,3
R 2	0	0
Gesamt	84	100,0

4.7. Neck dissection

Bei insgesamt 98,8% (83/84) der Patienten wurde eine ND des Halses durchgeführt und das ND – Präparat anschließend histopathologisch beurteilt. Bei einem Patienten kam es während der operativen Versorgung des Primärtumors zum OP – Abbruch. Der Tumor zeigte sich als inoperabel und nichtresektabel, wodurch bei diesem Patienten keine Daten bezüglich der ND vorhanden waren. Da allerdings das klinisch erstellte T – Stadium und das postoperative, histopathologische T – Stadium vorhanden waren, konnte dieser Patient in die Untersuchung einbezogen werden.

Insgesamt wurden bei 83 Patienten 109 ND durchgeführt. Das Spektrum der ND – Formen im Patientenkollektiv beinhaltete mit 38,5% (42/109) die klassische RMND und die SND mit 61,5% (67/109). Die SND umfasste von der Ausräumung einzelner LK – Level bis zu mehreren Levels zahlreiche Kombinationen. Insgesamt waren 38,8% (26/67) der SND bilateral durchgeführt worden. Einen Überblick über die Seitenlokalisierung der ND gibt Tabelle 4. Rein kontralaterale ND wurden nicht durchgeführt.

Tab. 4: Lokalisation der Neck dissection.

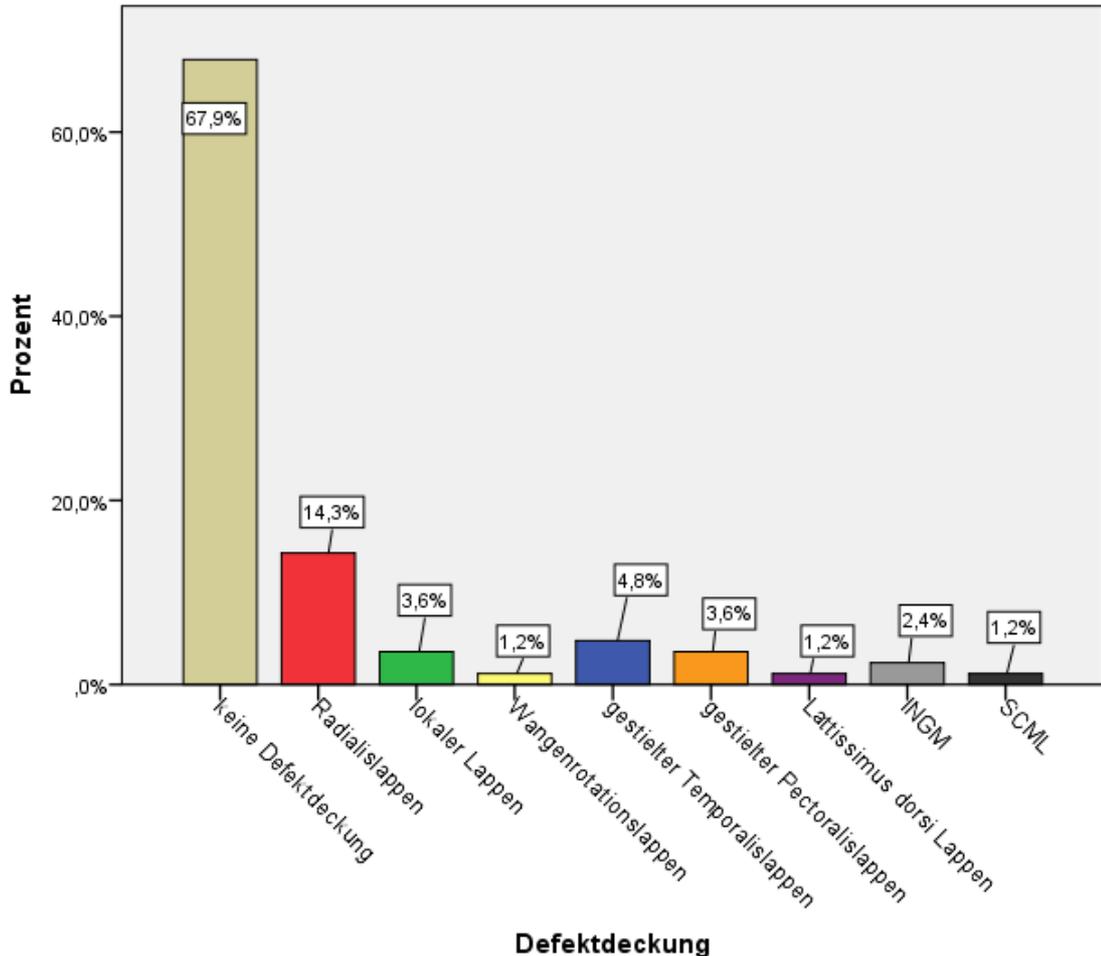
		ND-Lokalisation		Gesamt
		<i>Unilateral</i>	<i>bilateral</i>	
Neck dissection	<i>radikal modifiziert</i>	42	0	42
	<i>Selektiv</i>	41	26	67
Gesamt		83	26	109

Legende:

ND = Neck dissection

4.8. Defektdeckung

Bei 67,9% (57/84) und damit der Mehrheit der Patienten war keine Defektdeckung erforderlich. Abbildung 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Arten von Defektdeckungen.



Legende: INGM = infrahyoidaler neurovaskulär gestielter Muskelfaszienlappen
SCML = Sternocleidomuskelfaszienlappen

Abb. 5: Art der Defektdeckung nach Tumorresektion beim Oropharynxkarzinom im Gesamtkollektiv (n=84).

4.9. Tracheostoma – und PEG – Anlage

Im Gesamtkollektiv erhielten 40/84 der Patienten ein Tracheostoma, 44/84 der Patienten hingegen keins. Der prozentuale Anteil der Tracheostoma – Anlage im Gesamtkollektiv wird in Abbildung 6 veranschaulicht.

Bei 29 der 84 Patienten wurden Daten bezüglich der Kanülenverweildauer dokumentiert. Hierbei erhielten 44,8% (13/29) ein dauerhaftes Tracheostoma und bei 55,2% (16/29) lag die Kanülenverweildauer unter einem halben Jahr.

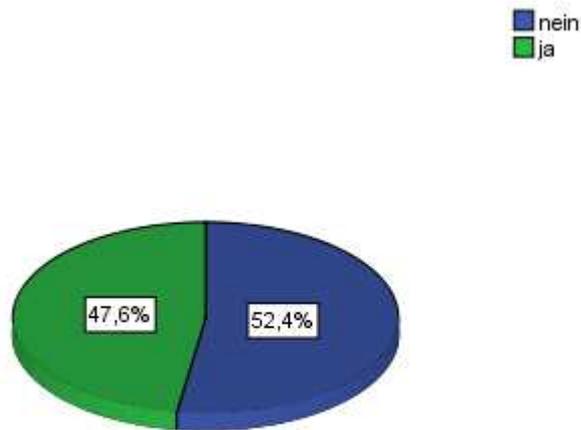


Abb. 6: Prozentualer Anteil einer Tracheostoma – Anlage bei Patienten mit Oropharynxkarzinom im Gesamtkollektiv (n=84).

In der Abbildung 7 wird der prozentuale Anteil der PEG – Anlagen im gesamten Patientenkollektiv (n= 84) dargestellt. 52 Patienten wurden mit einer PEG versorgt, wohingegen 32 der Patienten keine PEG – Anlage erhielten.

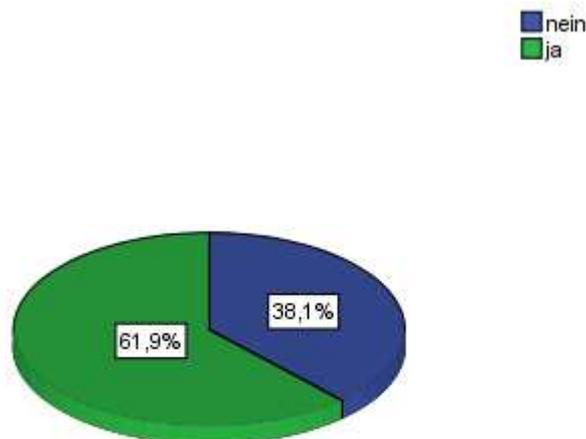


Abb. 7: Prozentualer Anteil einer PEG – Anlage bei Patienten mit Oropharynxkarzinom im Gesamtkollektiv (n=84).

4.10. Komplikationen nach Therapie

Als zunehmend wichtiges Ziel der onkologischen Therapie wird nicht nur ein möglichst langes und tumorfreies Überleben angestrebt, sondern insbesondere auch eine möglichst gering eingeschränkte Lebensqualität durch die Behandlung. Bei 14,3% (12/84) der Patienten waren Komplikationen nach den verschiedenen zuvor genannten Therapiemodalitäten dokumentiert. Davon gingen jeweils 1/12 der Komplikationen auf Wundheilungsstörungen sowie 1/12 auf persistierende Speichelaspirationen zurück. Bei 3/12 der oben genannten Fälle kam es zu Schmeckstörungen nach Beendigung der Behandlung und 6/12 der Patienten klagten über anhaltende Schluckstörungen. Als Spätreaktion trat bei 1/12 der Patienten eine Osteoradionekrose auf. Sie entsteht durch die Einwirkung ionisierender Strahlung in höheren Dosen.

4.11. Vergleich des präoperativen klinischen Stagings mit dem postoperativen histopathologischen Staging

Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es einen Vergleich des präoperativen klinischen mit dem postoperativen histopathologischen Staging bei Patienten mit einem PECA des Oropharynx vorzunehmen. Deshalb waren bei der Auswertung des untersuchten Datenmaterials die T – und N – Werte der TNM – Klassifikation von besonderer Bedeutung. Das klinische Staging erfolgte nach der TNM – Klassifikation maligner Tumore der UICC, 7. Auflage. Sie ist unter „1.4. Stadieneinteilung und TNM – Klassifikation“ dargestellt. Dabei wurde das klinische Staging mittels bildgebender Verfahren (Sonographie und/oder CT und/oder MRT) ermittelt. Das histopathologische T – bzw. N – Stadium gründete sich auf dem abschließenden postoperativen histologischen Gutachten des Instituts für Pathologie des Städtischen Klinikums Dessau.

4.11.1. Vergleich der präoperativen klinischen T – Stadien mit den postoperativen histopathologischen T – Stadien

Zu einer Übereinstimmung zwischen beiden Stagingmethoden kam es, wenn die klinisch erstellte Tumorgroße (cT1-4) mit dem anschließenden postoperativen histopathologischen Befund (pT1-4) exakt übereinstimmte. War dies nicht der Fall, wurde das klinische Ergebnis der Überschätzung bzw. Unterschätzung zugeordnet. Die folgenden Kreuztabellen stellen den Vergleich des klinisch erstellten cT – Stadiums mit dem histopathologischen pT – Stadium dar.

Tabelle 5 zeigt die Beziehung zwischen dem klinischen und histopathologischen Staging in Hinblick auf das T – Stadium. Das cT – Stadium wurde hier bei 67 Patienten durch eine CT – Untersuchung ermittelt.

Tab. 5: Vergleich des mittels CT ermittelten präoperativen klinischen T – Stadiums mit dem postoperativen histopathologischen T – Stadium (n= 67 Pat.).

		pT				Gesamt
		pT 1	pT 2	pT 3	pT 4	
cT (CT)	cT 1	<u>11</u>	4	0	0	15
	cT 2	3	<u>13</u>	3	3	22
	cT 3	0	2	<u>10</u>	3	15
	cT 4	1	2	4	<u>8</u>	15
Gesamt		15	21	17	14	67

Legende: cT = klinisch erstelltes T – Stadium, präoperativ
pT = histopathologisch erstelltes T – Stadium, postoperativ
CT = Computertomographie

Insgesamt erhielten aus dem Gesamtkollektiv (n= 84 Patienten) 68 Patienten eine CT – Untersuchung des Kopf – Hals – Bereiches. Bei einem Patienten war die CT – Beurteilung der TumorgroÙe (cT) aufgrund von Artefakten nicht möglich, sodass bei 67 Patienten eine Auswertung bezüglich des T – Stadiums erfolgen konnte.

15 der 67 Patienten wurden klinisch in das cT1 – Stadium eingeteilt. Davon gab es in 11 der 15 Fälle (73,3%) eine exakte Übereinstimmung zwischen dem klinisch erstellten cT1 – Stadium und dem histopathologisch gesicherten pT1 – Stadium. Klinisch als cT1 - Stadium klassifiziert wurden 4 der 15 Patienten, durch das histopathologische Staging aber als pT2 – Stadium eingestuft, sodass diese 4 Patienten durch das klinische Staging zu niedrig hinsichtlich des T – Stadiums klassifiziert wurden.

Insgesamt 22 der 67 Patienten wurden klinisch als cT2 – Stadium klassifiziert. Davon gab es bei 13/22 (59,1%) der Fälle eine exakte Übereinstimmung zwischen dem klinisch erstellten cT2 – Stadium und dem histopathologisch gesicherten pT2 – Stadium. Somit wurden beim klinischen Staging 3/22 Patienten im Vergleich zum histopathologischen Stadium zu hoch eingestuft, 6/22 Patienten hingegen zu niedrig klassifiziert.

Klinisch als cT3 klassifiziert wurden insgesamt 15 der 67 Patienten. Eine korrekte Übereinstimmung des klinischen und histopathologischen T3 – Stadiums gab es bei 10/15 (66,7%) der Patienten. Demnach wurden klinisch 2/15 (13,3%) der Patienten im Vergleich zum histopathologischen Stadium klinisch zu hoch klassifiziert, 3 Patienten durch die klinische Untersuchung zu niedrig eingestuft.

Insgesamt wurden 15 der 67 Patienten klinisch als cT4 eingestuft. Davon gab es bei 8/15 (53,3%) der Patienten eine exakte Übereinstimmung zwischen klinischem und histopathologischen T4 – Stadium. Durch das klinische Staging zu hoch eingestuft wurden 7/15 (46,7%).

Abbildung 8 zeigt zusammenfassend für die CT – Untersuchung die prozentuale Verteilung der Übereinstimmungen, Über- und Unterschätzungen des klinischen Stagings in Hinblick auf das T– Stadium.

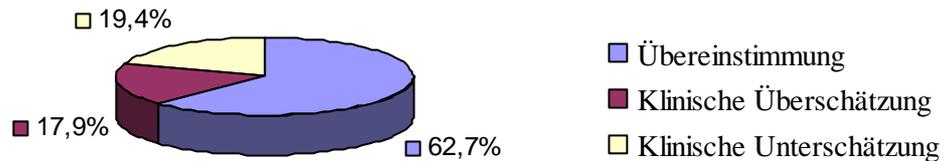


Abb. 8: Prozentualer Anteil an Übereinstimmung, Überschätzung und Unterschätzung des klinischen Stagings (Computertomographie) in Hinblick auf das T – Stadium (n= 67 Pat.).

Insgesamt gab es bei der Bestimmung aller T – Stadien bei 42/67 (62,7%) der Patienten eine exakte Übereinstimmung zwischen klinischem und histopathologischem T – Stadium. Bei 13/67 (19,4%) der Patienten wurde das klinische Staging im Vergleich zum histopathologischen eher zu niedrig eingestuft (Unterschätzung) und bei 12/67 (17,9%) Patienten wurde das klinische Staging zu hoch eingestuft (Überschätzung).

Tabelle 6 veranschaulicht den Vergleich zwischen dem mittels MRT erstellten klinischen T – Stadium mit dem histopathologischen T – Stadium. Insgesamt erhielten aus dem Gesamtkollektiv (n= 84 Patienten) 19 Patienten eine MRT – Untersuchung des Kopf – Hals – Bereiches. Bei einem Patienten konnte aufgrund von Artefakten keine Beurteilung der Tumorgöße (cT) erfolgen, sodass bei 18 Patienten eine Auswertung des T – Stadiums erfolgte.

Tab. 6: Vergleich des mittels MRT ermittelten präoperativen klinischen T – Stadiums mit dem postoperativen histopathologischen T – Stadium (n= 18 Pat.).

		pT				Gesamt
		pT 1	pT 2	pT 3	pT 4	
cT (MRT)	cT 1	<u>3</u>	1	0	0	4
	cT 2	1	<u>4</u>	0	0	5
	cT 3	0	1	<u>3</u>	1	5
	cT 4	1	0	2	<u>1</u>	4
Gesamt		5	6	5	2	18

Legende: cT = klinisch erstelltes T – Stadium, präoperativ
pT = histopathologisch erstelltes T – Stadium, postoperativ
MRT = Magnetresonanztomographie

Insgesamt lag bei 11/18 (61,1%) der Fälle eine korrekte Übereinstimmung des T – Stadiums zwischen klinischem und histopathologischem Stagingverfahren vor. In 2/18 (11,1%) der Fälle wurde das T – Stadium klinisch unterschätzt, in beiden Fällen jedoch nur um 1 T – Stadium. In 5/18 (27,8%) der Fälle wurde das T – Stadium hingegen klinisch überschätzt, jeweils viermal um eine T – Stufe. Die größte Differenz um drei T – Stufen betraf einen Patienten, der gemäß der Histologie als pT1 klassifiziert wurde, klinisch aber als cT4 eingestuft wurde.

Abbildung 9 veranschaulicht zusammenfassend für die MRT – Untersuchung die prozentuale Verteilung an Übereinstimmungen, Über- und Unterschätzungen des klinischen Stagings in Hinblick auf das gesamte T – Stadium.

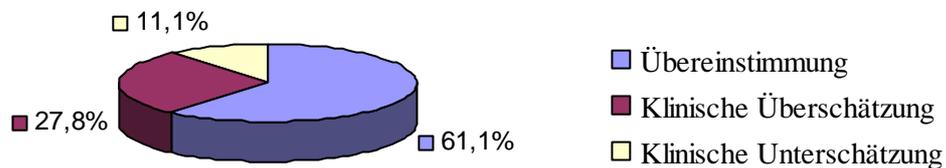


Abb. 9: Prozentualer Anteil an Übereinstimmung, Überschätzung und Unterschätzung des klinischen Stagings (Magnetresonanztomographie) in Hinblick auf das T – Stadium (n= 18 Pat.).

4.11.2. Vergleich der präoperativen klinischen N – Stadien mit den postoperativen histopathologischen N – Stadien

Die nachfolgenden Kreuztabellen vergleichen das klinisch erstellte cN – Stadium mit dem histopathologischen pN – Stadium. Wie weiter oben bereits erwähnt wurde ein Untersuchungsergebnis als übereinstimmend gewertet, wenn metastasensuspekte Lymphknoten der jeweiligen präoperativen klinischen Untersuchung (cN0-3) mit den postoperativen histopathologischen Befunden (pN0-3) exakt übereinstimmten. Bei fehlender Übereinstimmung wurde das Untersuchungsergebnis als Über- bzw. Unterschätzung gewertet.

Tabelle 7 zeigt den Vergleich des cN – Stadiums, ermittelt durch die Sonographie des Halses, mit dem pN – Stadium. Bei 26 der 84 Patienten gab es für die Sonographie auswertbare Daten. Bei den übrigen Patienten fehlten diesbezügliche vollständige Angaben.

Tab. 7: Vergleich des mittels Sonographie ermittelten präoperativen klinischen N – Stadiums mit dem postoperativen histopathologischen N – Stadium (n= 26 Pat.).

	pN					Gesamt
	pN 0	pN 1	pN 2a	pN 2b	pN 2c	
cN 0	4	0	0	0	0	4
cN 1	5	3	1	4	0	13
cN (US) cN 2a	1	0	0	0	0	1
cN 2b	0	1	0	2	1	4
cN 2c	1	1	0	2	0	4
Gesamt	11	5	1	8	1	26

Legende: cN = klinisch erstelltes N – Stadium, präoperativ
pN = histopathologisch erstelltes N – Stadium, postoperativ
US = Sonographie

Von den 26 Patienten, bei denen das cN – Stadium mittels Sonographie ermittelt wurde, stimmte bei insgesamt 9/26 (34,6%) das N – Stadium des klinischen und histopathologischen Stagings exakt überein. In 6/26 (23,1%) der Fälle wurde das klinische Staging im Vergleich zum histopathologischen eher zu niedrig eingeschätzt, bei 11/26 (42,3%) eher zu hoch klassifiziert, siehe Abbildung 10.

Kein Patient, der klinisch als cN0 eingestuft wurde, besaß postoperativ einen unentdeckten pathologischen Lymphknotenbefall.

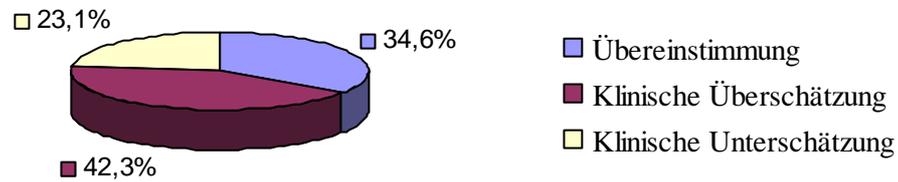


Abb. 10: Prozentualer Anteil an Übereinstimmung, Überschätzung und Unterschätzung des klinischen Stagings (Sonographie) in Hinblick auf das N – Stadium (n= 26 Pat.).

Der Vergleich zwischen klinischem und histopathologischem N – Stadium, das durch eine CT – Untersuchung ermittelt wurde, wird in Tabelle 8 veranschaulicht. Insgesamt erhielten 68 Patienten die Untersuchung der Hals – Region.

Tab. 8: Vergleich des mittels CT ermittelten präoperativen klinischen N – Stadiums mit dem postoperativen histopathologischen N – Stadium (n= 68 Pat.).

	pN						Gesamt
	pN 0	pN 1	pN 2a	pN 2b	pN 2c	pN 3	
cN 0	<u>15</u>	6	0	0	0	0	21
cN 1	3	<u>10</u>	2	8	0	0	23
cN 2a	2	1	<u>1</u>	1	0	1	6
cN 2b	0	2	0	<u>5</u>	1	0	8
cN 2c	2	3	1	0	<u>3</u>	0	9
cN 3	0	0	0	1	0	<u>0</u>	1
Gesamt	22	22	4	15	4	1	68

Legende: cN = klinisch erstelltes N – Stadium, präoperativ
 pN = histopathologisch erstelltes N – Stadium, postoperativ
 CT = Computertomographie

Die klinische CT – Untersuchung beurteilte den N – Status in 34/68 (50%) der Fälle primär korrekt. Bei 19/68 (27,9%) der Fälle kam es zu einer klinischen Unterschätzung, bei 15/68 (22,1%) eher zu einer Überschätzung. In insgesamt 9 Fällen erwies sich der klinisch singuläre

Lymphknotenbefall (cN1, cN2a) als multipel (pN2b) im histopathologischen Staging. Bei einem Patienten, der klinisch als cN2b eingestuft wurde, wurde die kontralaterale Metastasierung (pN2c) nicht entdeckt.

Bei 22 Patienten lag ein pN0 – Stadium vor, das klinisch 15mal (68,1%) korrekt erkannt wurde. Bei 6/21 (28,9%) Patienten mit klinisch unauffälligem Nodalstatus (cN0) wurden okkulte Metastasen festgestellt.

Abbildung 11 zeigt für die CT – Untersuchung die prozentuale Verteilung an Übereinstimmungen, Über – und Unterschätzungen des klinischen Stagings beim N – Stadium.

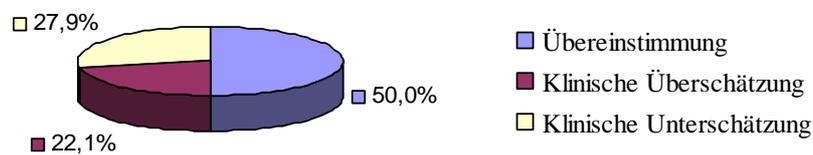


Abb. 11: Prozentualer Anteil an Übereinstimmung, Überschätzung und Unterschätzung des klinischen Stagings (Computertomographie) in Hinblick auf das N – Stadium (n= 68 Pat.).

Tabelle 9 zeigt den Vergleich des cN – Stadiums, das mittels einer MRT – Untersuchung des Halses ermittelt wurde, mit dem histopathologischen Staging.

Tab. 9: Vergleich des mittels MRT ermittelten präoperativen klinischen N – Stadiums mit dem postoperativen histopathologischen N – Stadium (n= 19 Pat.).

	pN					Gesamt
	pN 0	pN 1	pN2a	pN 2b	pN2c	
cN 0	0	1	0	0	0	1
cN 1	3	1	0	1	0	5
cN 2a	0	1	0	2	0	3
cN 2b	1	1	0	5	0	7
cN 2c	0	0	0	3	0	3
Gesamt	4	4	0	11	0	19

Legende: cN = klinisch erstelltes N – Stadium, präoperativ
 pN = histopathologisch erstelltes N – Stadium, postoperativ
 MRT = Magnetresonanztomographie

Von allen 19 Patienten, die eine MRT – Untersuchung erhielten, stimmte bei 6/19 (31,6%) das klinische mit dem histopathologischen Staging korrekt überein. Bei 4/19 (21,1%) wurde das klinische Staging im Vergleich zum histopathologischen eher zu niedrig eingestuft, bei 9/19 (47,4%) eher zu hoch eingeschätzt. Bei 3 Patienten zeigte sich der klinisch singuläre Halslymphknotenefall (cN1, N2a) histopathologisch nachgewiesen als multipel (pN2b). Ein Patient, der mit einem klinisch unauffälligem Nodalstatus (cN0) eingeschätzt wurde, besaß okkulte Metastasen (pN1). Abbildung 12 stellt die prozentuale Verteilung der Übereinstimmungen, klinischen Über- und Unterschätzungen dar.

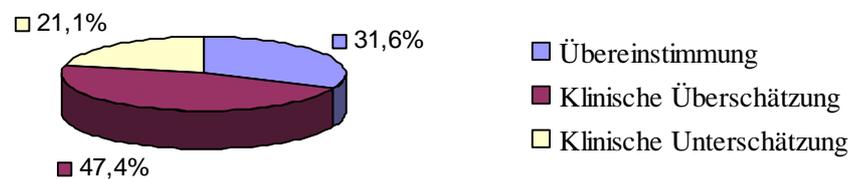


Abb. 12: Prozentualer Anteil an Übereinstimmung, Überschätzung und Unterschätzung des klinischen Stagings (Magnetresonanztomographie) in Hinblick auf das N – Stadium (n= 19Pat.).

Wird zusammenfassend die N – Klassifizierung, die durch alle drei genannten bildgebenden Verfahren erstellt wurde, im Gesamtkollektiv betrachtet, so zeigt sich, dass das N – Stadium durch das klinische Staging mittels Sonographie und MRT im Vergleich zum histopathologischen Staging eher zu hoch eingeschätzt wird. Die CT – Untersuchung besitzt den größten prozentualen Anteil an Übereinstimmungen hinsichtlich der N – Klassifizierung.

4.11.3. Vergleich der präoperativen klinischen UICC – Tumorstadien mit den postoperativen histopathologischen UICC – Tumorstadien

Die folgenden Kreuztabellen zeigen den Vergleich des klinisch erstellten UICC – Tumorstadiums mit dem histopathologisch erstellten UICC – Tumorstadium. Das klinische Tumorstadium konnte entweder durch die CT – und/oder MRT – Untersuchungen erstellt werden.

Auch hier wurden Untersuchungsergebnisse als übereinstimmend eingestuft, wenn eine exakte Übereinstimmung der klinischen sowie histopathologischen Beurteilung stattfand. Traf dies nicht ein, wurde das Ergebnis als Über- bzw. Unterschätzung bewertet.

Tabelle 10 zeigt zusammenfassend die aufgeführten klinischen UICC – Tumorstadien – Zuordnungen, die durch eine CT – Untersuchung ermittelt wurden, und die Analyse der Unterschiede zu den histopathologisch erstellten Tumorstadien.

Tab. 10: Vergleich des mittels CT ermittelten präoperativen klinischen Tumorstadiums mit dem postoperativen histopathologischen Tumorstadium (n= 66 Pat.).

		pTumorstadium				Gesamt
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	
cTumorstadiumCT	Stadium I	<u>2</u>	1	2	0	5
	Stadium II	1	<u>5</u>	1	2	9
	Stadium III	0	0	<u>12</u>	7	19
	Stadium IV	1	3	5	<u>24</u>	33
Gesamt		4	9	20	33	66

Legende: c Tumorstadium = klinisch ermitteltes UICC-Tumorstadium, präoperativ
p Tumorstadium = histopathologisch ermitteltes UICC-Tumorstadium, postoperativ
CT = Computertomographie

Insgesamt erhielten 68 Patienten eine CT – Untersuchung der Kopf – Hals – Region. Dabei war bei einem Patienten das cT – Stadium aufgrund von Artefaktentstehung nicht beurteilbar, bei einem weiteren Patienten kam es zum OP – Abbruch, weshalb die Daten für das pN – Stadium fehlten. Somit konnte bei 66 Patienten eine Aussage bezüglich des Tumorstadiums getroffen werden.

Eine exakte Übereinstimmung der Tumorstadien lag in 43/66 (65,2%) der Fälle vor. 13/66 (19,7%) der Patienten wurden klinisch zu niedrig klassifiziert, 10/66 (15,2%) wurden hingegen klinisch zu hoch eingestuft.

Die prozentuale Verteilung der Übereinstimmungen, klinischen Über- und Unterschätzungen der Tumorstadien wurde in Abb. 13 dargestellt.

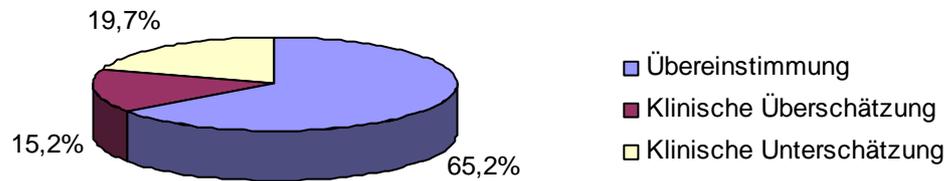


Abb. 13: Prozentualer Anteil an Übereinstimmung, Überschätzung und Unterschätzung des klinischen Stagings (Computertomographie) in Hinblick auf das UICC – Tumorstadium (n= 66 Pat.).

Tabelle 11 weist die Differenzen zwischen dem klinischen und histopathologischen UICC – Tumorstadium, das mittels einer MRT – Untersuchung erstellt wurde, aus.

Tab. 11: Vergleich des mittels MRT ermittelten präoperativen klinischen Tumorstadiums mit dem postoperativen histopathologischen Tumorstadium (n= 18 Pat.).

		pTumorstadium			Gesamt
		Stadium II	Stadium III	Stadium IV	
cTumorstadiumMRT	Stadium II	0	0	0	0
	Stadium III	1	1	2	4
	Stadium IV	1	3	10	14
Gesamt		2	4	12	18

Legende: c Tumorstadium = klinisch ermittelte Tumorstadium, präoperativ
 p Tumorstadium = histopathologisch erstelltes Tumorstadium, postoperativ
 MRT = Magnetresonanztomographie

Insgesamt erhielten 19 Patienten aus unserem Patientenkollektiv eine MRT – Untersuchung der Kopf – Hals – Region, wobei bei einem Patienten aufgrund von Artefaktenstehung das cT – Stadium nicht beurteilt werden konnte und somit bei 18 Patienten eine Aussage bezüglich des Tumorstadiums getroffen werden konnte.

Bei 11/18 (61,1%) der primär korrekt eingestufteten Primärtumoren wurden 2/18 (11,1%) klinisch unterschätzt, 5/18 (27,8%) klinisch überschätzt, siehe Abbildung 14.

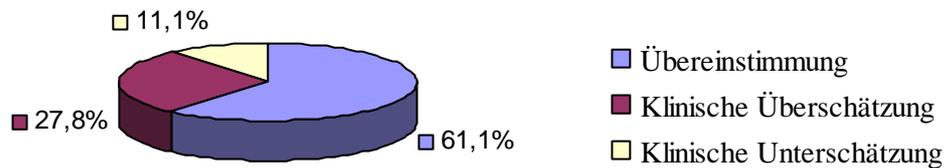


Abb. 14: Prozentualer Anteil an Übereinstimmung, Überschätzung und Unterschätzung des klinischen Stagings (Magnetresonanztomographie) in Hinblick auf das UICC – Tumorstadium (n= 18 Pat.).

4.11.4. Genauigkeit des Stagings

Tabelle 12 zeigt zur besseren Übersicht noch einmal die prozentualen Werte für die Genauigkeit, Über- und Unterschätzung des gesamten präoperativen klinischen Stagings mittels einer CT – Untersuchung verglichen mit dem histopathologischen Staging.

Tab. 12: Übereinstimmung, Über- und Unterschätzung des klinischen Stagings (CT) in Hinblick auf T-, N- Status und UICC - Tumorstadium bei Patienten mit einem PECA des Oropharynx.

<u>CT</u>	pT	pN	Tumorstadium
Übereinstimmung	62,7%	50,0%	65,2%
Klinische Überschätzung	17,9%	22,1%	15,2%
Klinische Unterschätzung	19,4%	27,9%	19,7%

Auch Tabelle 13 stellt die komplette prozentuale Verteilung der Übereinstimmung, klinischen Über- und Unterschätzung der MRT – Untersuchung dar.

Tab. 13: Übereinstimmung, Über- und Unterschätzung des klinischen Stagings (MRT) in Hinblick auf T-, N- Status und UICC - Tumorstadium bei Patienten mit einem PECA des Oropharynx.

<u>MRT</u>	pT	pN	Tumorstadium
Übereinstimmung	61,1%	31,6%	61,1%
Klinische Überschätzung	27,8%	47,4%	27,8%
Klinische Unterschätzung	11,1%	21,1%	11,1%

Die prozentuale Verteilung an Übereinstimmung, klinischer Über – und Unterschätzung des gesamten klinischen Stagings durch die Sonographie – Untersuchung ist in Tab. 14 aufgezeigt.

Tab. 14: Übereinstimmung, Über- und Unterschätzung des klinischen Stagings (Sonographie) in Hinblick auf N-Status bei Patienten mit einem PECA des Oropharynx.

<u>Sonographie</u>	pN
Übereinstimmung	34,6%
Klinische Überschätzung	42,3%
Klinische Unterschätzung	23,1%

4.12. Überlebenskurven (Kaplan – Meier – Kurven)

Für die Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten diente das statistische Verfahren nach Kaplan – Meier. Zur Berechnung wurde die Zeit zwischen einem definierten Anfangsereignis (Erstdiagnose Oropharynxkarzinom) und einem festgelegten Endereignis (Versterben des Patienten) untersucht. Mithilfe der Kaplan – Meier – Kurven wurde die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses angegeben. Zensierte Fälle waren die Fälle, bei denen das Ereignis nicht eingetreten ist. Hierzu zählten Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums überlebten oder bei denen ein Lost – to – Follow – up erfolgte. Beim Lost – to – Follow – up standen die Patienten der Untersuchung nicht mehr zur Verfügung, weil während des Beobachtungszeitraums der Kontakt abgebrochen war. Ursachen hierfür können z.B. ein Umzug in eine andere Stadt sein.

Die Überlebensdaten wurden einerseits durch die Auswertung der Patientenakten und andererseits durch die Befragung des Tumorzentrums Anhalt vervollständigt. Somit konnten Daten in Hinblick auf Vitalstatus und Lost – to – Follow – up ermittelt werden. Die letzte

Aktualisierung der Überlebensdaten durch das Tumorzentrum Anhalt und somit Endzeitpunkt der Studie erfolgte im April 2013. Im gesamten Beobachtungszeitraum waren 34 Patienten des Gesamtkollektivs (n=84) verstorben, 28 Patienten überlebten bis zum Ende der Untersuchung und ein Lost – to – Follow – up erfolgte in 22 Fällen während der Studienphase. Abbildung 15 zeigt die prozentuale Verteilung der verstorbenen und überlebenden Patienten sowie Fälle mit Lost – to – Follow – up.

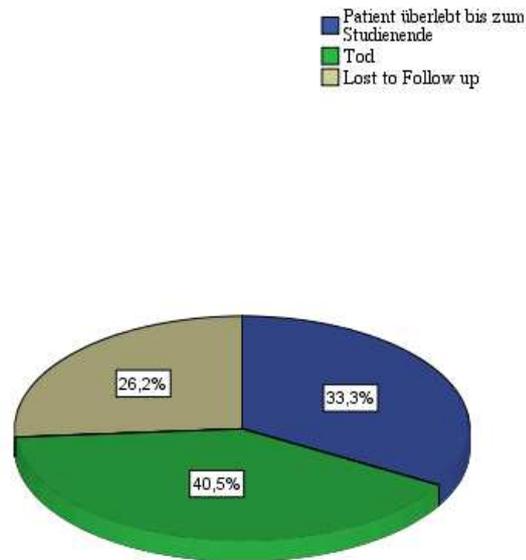


Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse, prozentuale Verteilung der verstorbenen und überlebenden Patienten sowie Fälle mit Lost – to – Follow – up (n=84).

4.12.1. Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Oropharynxkarzinom

In Abbildung 16 ist das Gesamtüberleben der Patienten (n= 84), bei denen ein Oropharynxkarzinom erstdiagnostiziert und behandelt wurde, dargestellt.

Das Overall Survival (OS) wurde definiert als die Zeit von der Diagnosestellung bis zum Tod.

Die 1 – Jahres – Überlebenswahrscheinlichkeit (1 – JÜL) lag bei 78,3%, die 2 – JÜL (OS) bei 67,3%, die 3 – JÜL (OS) bei 64,5%, die 5 – JÜL (OS) bei 38,0% und die 10 – JÜL (OS) bei 32,5%.

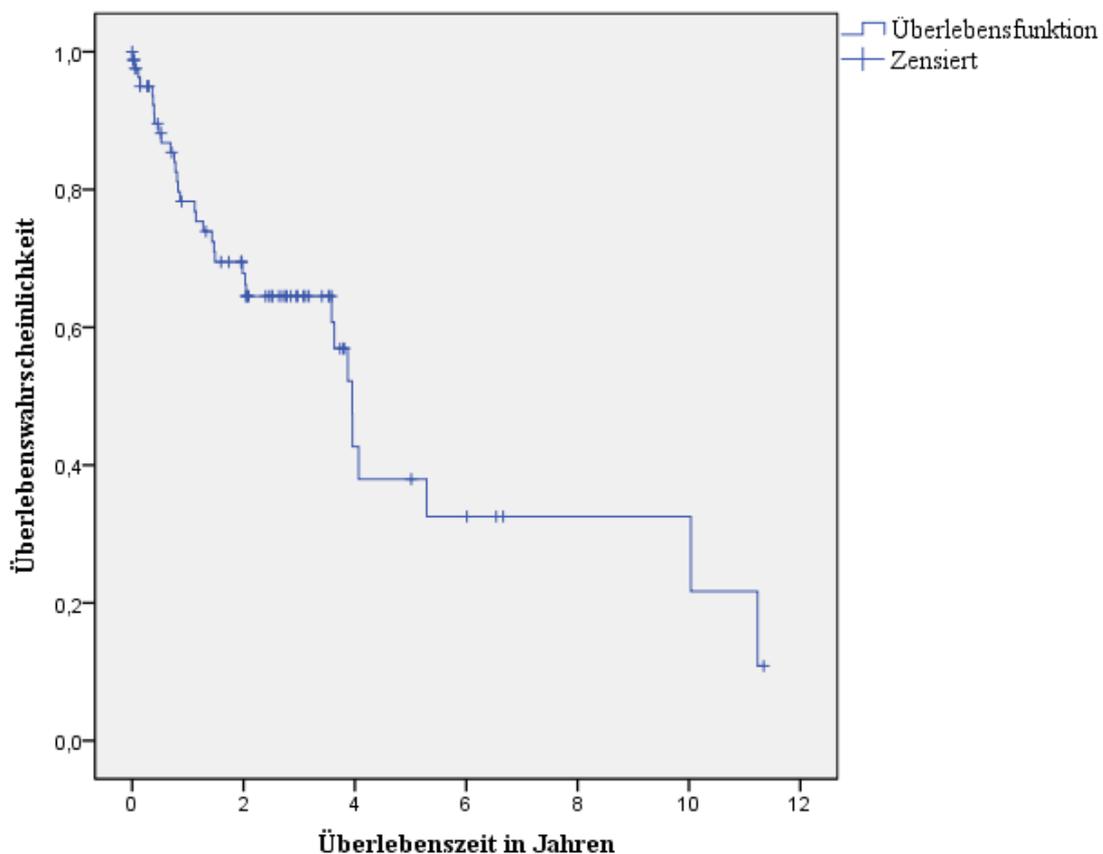


Abb. 16: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten (n=84) mit Oropharynxkarzinom.

4.12.2. Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Oropharynxkarzinom getrennt nach Geschlecht

Von besonderem Interesse waren die ersten drei Jahre nach Erstdiagnose eines Oropharynxkarzinoms, weil in diesem Zeitraum das Risiko für das Versterben sowie die Entwicklung von Rezidiven bzw. Zweitkarzinomen am höchsten ist. Hinzukommend standen bei einem Beobachtungszeitraum > 3 Jahre aufgrund von Tod und Lost – to – Follow – up immer weniger Patienten der Arbeit zur Verfügung, sodass die statistische Aussagekraft der Kaplan – Meier – Kurven immer geringer wurde. Um starke Schwankungen bzw. eine geringe statistische Aussagekraft bei der Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Kaplan – Meier – Kurven auszuschließen, betrug unser Beobachtungszeitraum drei Jahre für alle folgenden Überlebenskurven.

Im Patientenkollektiv waren 67/84 (79,8%) männliche und 17/84 (20,2%) weibliche Patienten. Die 1 – und 3 – JÜL (OS) betrugen bei den Frauen 71,5% bzw. 63,6%. Bei den Männern hingegen beliefen sich diese Werte auf 79,9% sowie 65,0%, siehe Abbildung 17. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten (OS) beider Geschlechter sind annähernd vergleichbar.

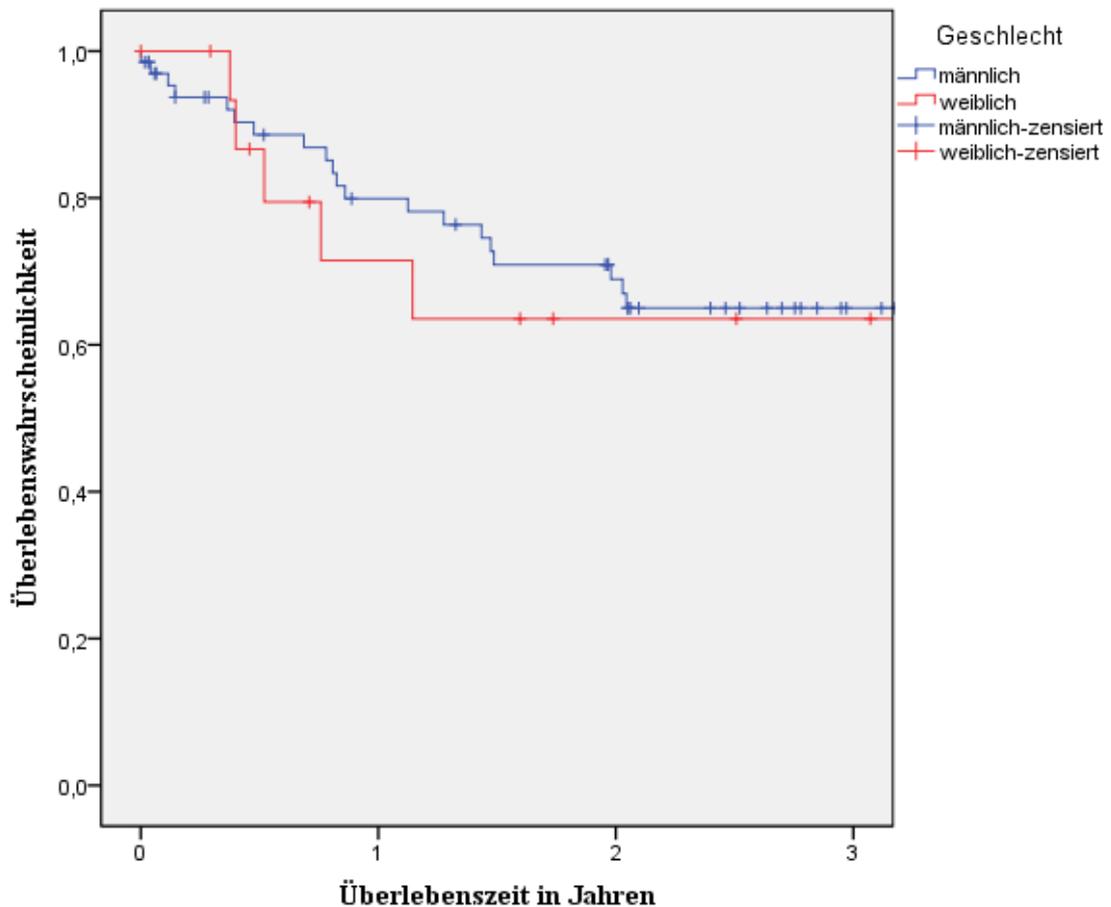


Abb. 17: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten (n=84) mit Oropharynxkarzinom getrennt nach Geschlecht.

4.12.3. Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Oropharynxkarzinom in Abhängigkeit vom T – Stadium

In der folgenden Abbildung 18 wurde das OS des Gesamtkollektivs (n=84) in Abhängigkeit von dem jeweiligen histopathologischen T – Stadium dargestellt. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit war nach einem Jahr (1 – JÜL) im T1 – und T2 – Stadium besser als bei Patienten mit einem Tumor im T3 – und T4 – Stadium (T1 und T2 = 87,5% und 91,7% vs. T3 und T4 = 69,1% und 60,3%). Es wurde deutlich, dass innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung bei Patienten mit Tumoren im T1 – und T2 – Stadium deutlich weniger Patienten verstarben (n= 2) im Vergleich zu den T3 – und T4 – Stadien (n= 6). Das 3 – JÜL betrug für das T1 – Stadium 60,6%, T2 – Stadium 69,5%, T3 – Stadium 63,8% und im T4 – Stadium unerwartet 60,3%. Im T4 – Stadium gab es während des gesamten Beobachtungszeitraums insgesamt 6 Todesfälle, die wie oben beschrieben bereits während des ersten Jahres nach Diagnosestellung auftraten, sodass die außergewöhnlich gute 3– JÜL dadurch zu erklären ist und demnach kritisch betrachtet werden muss.

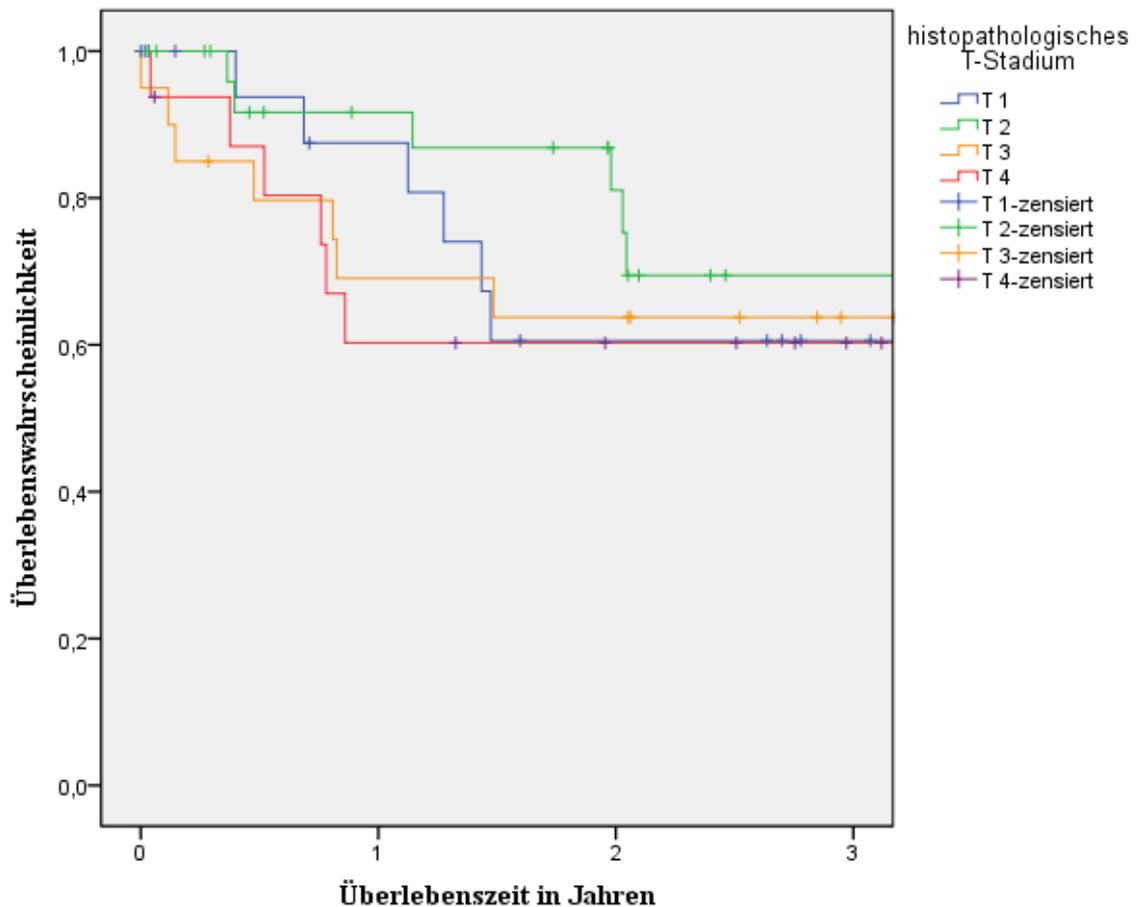


Abb. 18: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten (n=84) mit Oropharynxkarzinom in Abhängigkeit vom T – Stadium.

4.12.4. Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Oropharynxkarzinom in Abhängigkeit vom N – Stadium

Abbildung 19 veranschaulicht die Kaplan – Meier – Überlebenskurven der Patienten mit Oropharynxkarzinom (n=84) in Abhängigkeit von der jeweiligen pN – Klassifikation.

Das 1 – JÜL sowie 3 – JÜL waren wie folgt verteilt:

	pN0	pN1	pN2-3
1 – JÜL	81,0%	83,5%	72,0%
3 – JÜL	71,4%	71,0%	55,7%

Die Patientenanzahlen in den einzelnen N – Stadien waren sehr verschieden (N0= 26, N1= 24, N2a= 4, N2b= 24, N2c= 4, N3= 1). Aufgrund der kleinen Fallzahlen im N2a, N2c und N3 – Stadium bildeten wir eine N2-3 – Gruppe, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen. Im N3 – Stadium war lediglich ein Patient vorhanden, der bereits innerhalb des ersten Jahres nach

Erstdiagnose verstarb. Die 1 – JÜL und 3 – JÜL des N0 – sowie N1 – Stadiums waren annähernd vergleichbar. Sowohl das N0 – als auch das N1 – Stadium besaßen deutlich höhere Überlebensraten im Vergleich zu den fortgeschrittenen Lymphknotenstadien (N2-3). Es bestand demnach ein Zusammenhang zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit und N – Stadium. Je höher das N – Stadium, desto niedriger war die Überlebenswahrscheinlichkeit.

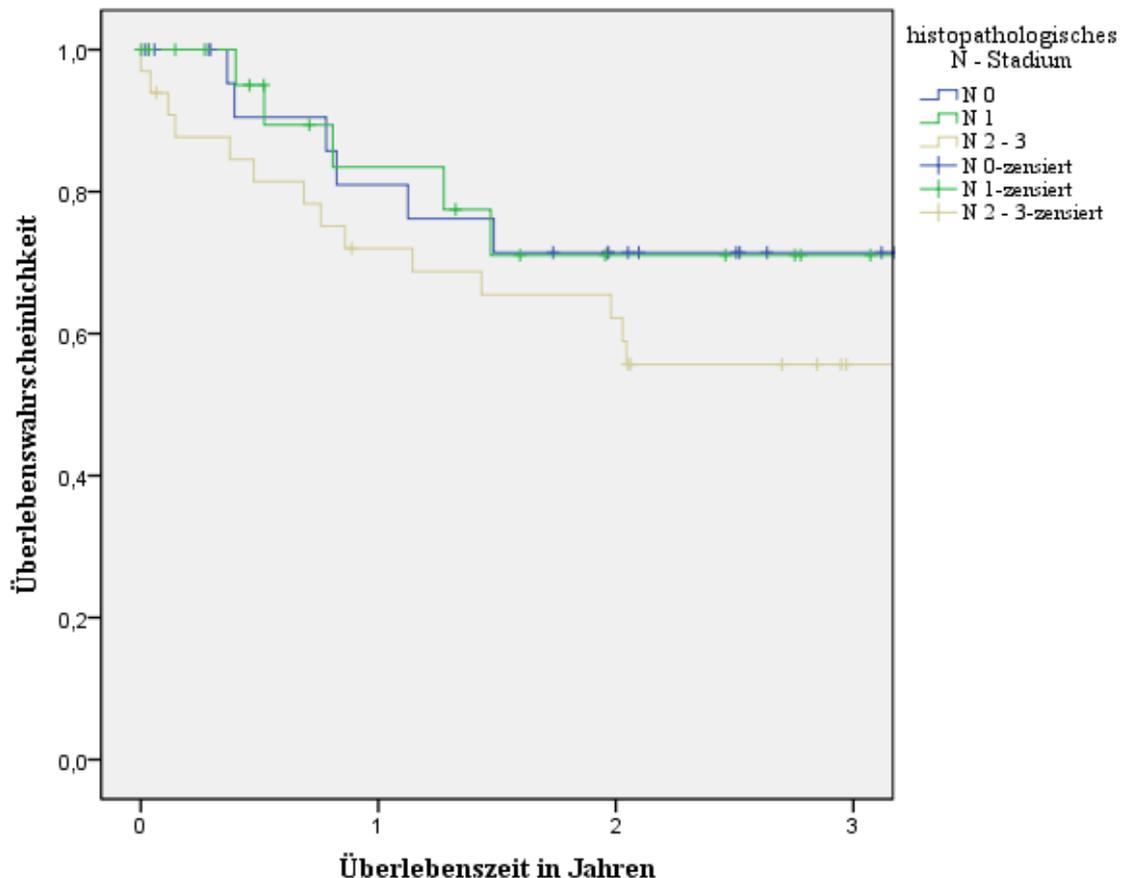


Abb. 19: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten (n=84) mit Oropharynxkarzinom in Abhängigkeit vom N – Stadium.

4.13. Häufigkeit von Rezidiv und Zweitumor

Während des Beobachtungszeitraums konnten im Gesamtkollektiv (n= 84) bei 10 Patienten Rezidive (11,9%) nachgewiesen werden. 90% (9/10) der Rezidive traten innerhalb der ersten drei Jahre nach Erstdiagnose des Oropharynxkarzinoms auf. Der größte Teil, nämlich 60% (6/10) der Rezidive, waren innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung entdeckt worden. Bei drei Patienten (3,6%) wurde innerhalb von drei Jahren nach Erstdiagnose des Oropharynxkarzinoms ein Zweitumor im Bereich des oberen Aerodigestivtrakt diagnostiziert.

5. Diskussion

Gegenwärtig stellen Kopf – Hals – Tumore die sechsthäufigsten malignen Tumorerkrankungen dar. Unter diesen Neubildungen befinden sich mit steigender Inzidenz rund 10% Oropharynx Tumore, die in über 90% Plattenepithelkarzinome sind. Die Entstehung ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem vor allem Tabak und Alkohol die wichtigsten Karzinogene darstellen, aber auch eine genetische Empfänglichkeit sowie Virusgenese vorhanden ist. Die internationale Stadieneinteilung erfolgt anhand des TNM – Klassifikationssystems gemäß den Richtlinien der UICC. Dieses anatomische System beurteilt die Ausdehnung des Primärtumors (T), die regionäre Metastasierung (N) sowie die Fernmetastasierung (M). Mithilfe des klinischen Stagings erfolgt die Einteilung in die verschiedenen Kategorien. Die bildgebenden Verfahren der Sonographie, CT sowie MRT spielen dabei eine bedeutende Rolle. Aufgrund des frühen und hohen lymphogenen Metastasierungspotenzials in regionäre Lymphknotenlevel ist die sorgfältige Beurteilung des Halses unerlässlich. Die Therapie des Oropharynxkarzinoms ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Eine individuelle Behandlungsplanung erfolgt in interdisziplinären Tumorkonsilen. Es gibt verschiedene Therapieoptionen. So sind die operative Versorgung des Primärtumors sowie alleinige oder adjuvante Radio(-chemo)therapie und die Therapie des Halses (ND) feste Bestandteile des Behandlungsregimes. Trotz zahlreicher Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des Oropharynxkarzinoms besitzt es eine schlechte Langzeitprognose.

Das wesentliche Anliegen dieser Untersuchung bestand darin, bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom, die eine operative Therapie erhielten, das klinische Staging mit dem histopathologischen Staging zu vergleichen. Es erfolgte eine Beurteilung bezüglich der korrekten Übereinstimmung, Über- und Unterschätzung zwischen beiden Stagingmethoden. Auch das Vorhandensein okkult Metastasen wurde betrachtet. Zusätzlich stellten wir Gesamtüberlebenschancen in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern dar.

5.1. Allgemeines

Unser Patientenkollektiv umfasste 84 Patienten mit einem PECA des Oropharynx, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2011 in der Klinik für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des Städtischen Klinikums Dessau mit einer kurativen Intention operativ versorgt wurden und eine ND des Halses erhielten. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum April 2013. 67 (79,8%) Patienten waren männlich, 17 (20,2%) Patienten waren weiblich. Das entspricht einem Verhältnis von 3,9: 1. Das mittlere Alter der Männer betrug 55,6 Jahre, das der Frauen lag hingegen etwas höher bei 60 Jahren. Unsere Ergebnisse der Geschlechts – und Altersverteilung sind mit den in der Literatur zu findenden Angaben vergleichbar (Argiris et al., 2008; Cohan et al., 2009; Robert-Koch-Institut, 2013; Warnakulasuriya, 2009; Yates und Phillips, 2001). Die

Tumore in unserem Patientenkollektiv präsentierten sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien (Stadium I+II= 18,1% vs. III+IV= 81,9%). Insgesamt herrscht Einigkeit in der Literatur, dass Tumore des Oropharynx häufiger in späten Stadien entdeckt werden. So präsentieren sich 1/3 der Oropharynxkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem frühen Stadium I oder II, 2/3 hingegen in einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium III oder IV (Argiris et al., 2008; Cohan et al., 2009; Yates und Phillips, 2001; Yao et al., 2007; Zima et al., 2007). Die gehäuft fortgeschrittenen Tumorstadien sind durch eine hohe Rate klinisch unspezifischer Symptome, der zum Teil schlechten Einsehbarkeit des Oropharynx und der damit verbundenen verzögerten Arztvorstellung und verspäteten Diagnosestellung begründet (Lenz et al., 2000; Niederhagen et al., 2000).

Nicht nachvollziehbar ist die relativ hohe Rate an R1 – Resektionen mit 14,3% in unserem Patientenkollektiv. Gründe für dieses unerwartete Ergebnis sind unklar und können aufgrund der retrospektiven Analyse nicht geklärt werden.

In die Auswertung einbezogen wurden lediglich Patienten mit histologisch nachgewiesenem PECA. Hierbei handelt es sich um die mit Abstand häufigste Histologie bei Karzinomen im Kopf – Hals – Bereich (Argiris et al., 2008; Cohan et al., 2009; Lenz et al., 2000).

Die häufigste Tumorlokalisation in unserem Patientenkollektiv befand sich mit 85,7% im Bereich der Tonsillenregion. Diese Verteilung zeigt sich auch in der Literatur (Lenz et al., 2000; Swoboda, 2008).

5.2. Therapiemodalitäten und Komplikationen

Alle Patienten aus unserem Kollektiv wurden mit kurativer Intention primär operativ versorgt und erhielten eine ND.

Frühe Tumorstadien (Stadium I und II) werden heutzutage mit einer Monotherapie bestehend aus primärer chirurgischer Therapie oder primärer Radiotherapie behandelt (Gil und Fliss, 2009; Lenz et al., 2000; Shah und Gil, 2009; Swoboda, 2008). Bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (Stadium III und IV) werden multimodale Therapiekonzepte mit Kombination aus OP, Radiotherapie und/oder Radiochemotherapie angewandt (Gil und Fliss, 2009; Mazon et al., 2009; Specenier und Vermorken, 2009; Yao et al., 2007). Im hier untersuchten Kollektiv erhielt die Mehrheit der Patienten (41,7%) eine operative Therapie, gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie, 31,0% wurden primär operiert gefolgt von einer adjuvanten Radiotherapie und 27,4% erhielten eine alleinige primäre operative Versorgung.

Die Indikation zur chirurgischen Therapie des Oropharynxkarzinoms unterliegt durchaus einer kontroversen Diskussion. Behandlungsempfehlungen legen sich weniger auf eine der konkurrierenden Therapiemodalitäten fest. Dennoch gilt die OP bei vielen Autoren als Therapie der Wahl (Howaldt et al., 2000). Die früher verwendeten transzervikalen Zugangswege waren vergesellschaftet mit signifikanten Stimm – und Schluckbeeinträchtigungen sowie erhöhten

Morbiditätsraten (Iro et al., 2011; Yao et al., 2007). Des Weiteren wurde eine Tracheotomie häufig notwendig und die funktionellen Ergebnisse waren nicht zufriedenstellend (Iro et al., 2011). Die Aufwertung der chirurgischen Behandlung geschah in den letzten Jahren durch die zunehmende Weiterentwicklung transoraler Zugangswege, verfeinerter Defektrekonstruktionen, Vermeidung radikaler Formen der ND, Verbesserung der adjuvanten Therapiemöglichkeiten und logopädischer Rehabilitation (Swoboda, 2008). Neue transorale Resektionsmethoden wie die mikroskopische Laserchirurgie (TML) führen seit den 1970er Jahren zu einer Erweiterung der Behandlungsmethoden mit verbessertem Funktionserhalt gerade bei frühen Tumorstadien. Die TML mit Anwendung des CO₂ – Lasers stellt bei kleinen T1 – und T2 – Tumoren eine sehr elegante und schonende Methode dar. Defekte, die durch diese Methode verursacht werden, sind in der Regel minimal und heilen ohne größere Rekonstruktionsmaßnahmen aus. Größere Tumoren, vor allem im Bereich der Tonsillen, können ebenfalls mit dem CO₂ – Laser transoral reseziert werden. Durch die positiven Eigenschaften der TML wie die regulierbare Gewebewirkung, leichte Steuerbarkeit, präzise Anwendung und berührungslose Vorgehensweise stellt sie eine effektive Operationstechnik bei frühen Karzinomen dar, sofern eine R0 – Resektion erzielt werden kann, und bietet gute funktionelle Ergebnisse und niedrige Komplikationsraten (Shah und Gil, 2009; Yao et al., 2007). In einer retrospektiven Studie lag die Komplikationsrate bei Anwendung der TML für Oropharynxkarzinome bei rund 12% (Iro et al., 2011). Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit, das minimal invasive Verfahren ohne Überlebensnachteil z.B. bei erforderlichen Nachresektionen wiederholt einzusetzen. Die TML führt unter anderem dazu, dass die Rate an Tracheostomien und PEG – Anlagen reduziert werden kann (Udoff et al., 2010). Gegner der rein chirurgischen Behandlung des Oropharynxkarzinoms kritisieren, dass keine routinemäßige Resektion der retropharyngealen Lymphknoten im Rahmen der ND durchgeführt wird. Es ist belegt, dass das Vorhandensein retropharyngealer Lymphknoten signifikant die lokoregionäre Rezidivrate und Prognose negativ beeinflussen (Teymoortash und Werner, 2012). Bei der chirurgischen Therapie des Primärtumors wird ein Sicherheitsabstand von mindestens 0,5 cm angestrebt (R0 – Resektion). Ist die Einhaltung des Sicherheitsabstandes nicht gewährleistet, was teilweise bei T3 – und T4 – Tumoren geschehen kann, sollte eine postoperative Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie oder eine primäre Radiochemotherapie angestrebt werden.

Die Radiotherapie spielt eine Schlüsselrolle in der Behandlung sowohl der früh diagnostizierten als auch der lokal fortgeschrittenen PECA im Kopf – Hals – Bereich, ob als alleinige primäre Therapie oder kombiniert mit Chirurgie und/oder Chemotherapie. Die primäre Chirurgie mit einer adjuvanten, postoperativen Radiotherapie stellt ein bewährtes Behandlungskonzept dar (Mazon et al., 2009; Shah und Gil, 2009; Swoboda, 2008; Yao et al., 2009). Hierbei ergeben sich verbesserte lokoregionäre Erkrankungskontrollraten sowie höhere Überlebensraten verglichen mit einer alleinigen Radiotherapie (Udoff et al., 2010). Durch die Weiterentwicklung

und Verbesserung der Radiotherapie (Hyperfraktionierung und Akzelerierung) konnte die Therapieeffizienz gesteigert werden. So verglich eine randomisierte Phase III GORTEC - Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren im Kopf – Hals – Bereich ein akzeleriertes Regime (64 Gy in 3 Wochen) mit einer konventionellen Radiotherapie (70 Gy in 7 Wochen). Dabei wurden verbesserte lokoregionäre Tumorkontrollraten um 24% nach 6 Jahren festgestellt (Bourhis et al., 2006a). Auch Overgaard et al. wiesen einen Benefit für die akzelerierte Radiotherapie im krankheitsspezifischen Überleben (73% vs. 66% für 6 bzw. 5 Fraktionierungen) sowie der lokoregionären Tumorkontrolle (76% vs. 64% für 6 und 5 Fraktionierungen) nach (Overgaard et al., 2003). In weiteren Studien konnte für die fraktionierte Strahlentherapie im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Dabei besaß die Hyperfraktionierung verglichen mit der Akzelerierung einen signifikant höheren Überlebensvorteil (Bourhis et al., 2006b; Pignon et al., 2007). Es besteht die therapeutische Möglichkeit bei T3 – Tumoren eine präoperative Radiotherapie mit dem Ziel der Volumenreduktion (Downstaging) durchzuführen (Lenz et al., 2000). In Studien wurde gezeigt, dass exzellente lokoregionäre Kontrollen erreicht werden und der Gebrauch adjuvanter Therapien deutlich verringert wird (Swoboda, 2008). Die Durchführung einer präoperativen Radiotherapie stellt aber keinen Standard in der Behandlung des Oropharynxkarzinoms dar.

Die simultane Radiochemotherapie wird gewöhnlich bei lokal fortgeschrittenen Tumoren angewandt. Die Anwendung erstreckt sich von der definitiven primären Radiochemotherapie bis hin zur postoperativen, adjuvanten Radiochemotherapie. In Studien wurde gezeigt, dass die Radiotherapie als alleinige adjuvante Maßnahme niedrigere 5 – JÜL von weniger als 50% erreicht (Yao et al., 2006). Zahlreiche randomisierte Untersuchungen belegen, dass kombinierte Radiochemotherapien bessere Ergebnisse hinsichtlich der lokoregionären Tumorkontrolle und der Gesamtüberlebenschancen erzielen als alleinige Radiotherapien (Mazon et al., 2009; Specenier und Vermorken, 2009). Die MACH – NC Studie wies nach, dass die Chemotherapie das Gesamtüberleben bei nichtmetastatischen Kopf – Hals – Karzinomen verbessert. Dabei zeigte sich die simultane Radiochemotherapie effektiver als die neoadjuvante Chemotherapie. Des Weiteren wurde ein höherer Nutzen bei platinbasierten Chemotherapien aufgezeigt. Beim Vergleich zwischen der Radiochemotherapie und Induktionschemotherapie konnte keine signifikante Verbesserung im Überleben nachgewiesen werden, wobei die Radiochemotherapie jedoch einen effektiveren Schutz vor lokoregionären Rezidiven zu haben scheint (Pignon et al., 2007). Auch zwei weitere bedeutende Phase III Studien (EORTC, RTOG) bewiesen einen positiven Einfluss der simultanen postoperativen Radiochemotherapie verglichen mit der alleinigen Radiotherapie. Hier konnten für beide Studien verbesserte Raten der LC (local control), DFS (disease free survival) und OS (overall survival) nachgewiesen werden. Es wurde aber auch gezeigt, dass bei der simultanen Radiochemotherapie eine

signifikant erhöhte Rate an Nebenwirkungen im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung vorhanden ist. Hierbei ist die Reduzierung der toxischen Begleiterscheinungen durch die medikamentöse Therapie wichtig. Yao et al. führen weitere Studien auf, die die gleichzeitige Radiochemotherapie im Vergleich zur primären Radiotherapie als eine effektive Behandlungsoption ansehen (Yao et al., 2007). Der Nutzen der Radiochemotherapie ist größer, wenn Platin – basierte Regime verwendet werden. Die meisten wissenschaftlichen Daten liegen zu Cisplatin in Kombination mit 5 – Fluorouracil vor. Sie gelten als Standard bei der Behandlung von PECA im Kopf – Hals – Bereich (Mazon et al., 2009; Specenier und Vermorken, 2009). Die primäre Radiochemotherapie gewinnt zunehmend in der organerhaltenden Therapie bei fortgeschrittenen Tumoren an Bedeutung. In Studien zur kombinierten Radiochemotherapie mit Taxanen werden höhere Überlebensraten angegeben. Aufgrund des hohen Toxizitätsprofils von Taxanen werden sie aber nicht als alleinige Standardtherapie eingesetzt (Frerich, 2010).

Bei der Behandlung von Karzinomen im Kopf – Hals – Bereich gibt es auch die Möglichkeit zur Durchführung einer Induktionschemotherapie. Bei ihr wird vor allem das TPF – Schema (Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil) eingesetzt, bei dem verbesserte lokoregionäre Kontrollraten sowie eine signifikante Steigerung im progressionsfreien Überleben nachzuweisen sind (Specenier und Vermorken, 2009). Im Rahmen der DeLOS – I – Studie wurden akzeptable Spättoxizitäten nach Durchführung einer Induktionschemotherapie mit Paclitaxel und Cisplatin und akzelerierter, hyperfraktionierter Radiotherapie beim fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinom gezeigt (Dietz et al., 2008). In einer derzeit laufenden klinischen, randomisierten Phase II Studie (DeLOS – II) konnte nachgewiesen werden, dass bereits ein Zyklus vorgeschalteter Chemotherapie relativ gute Aussagen zum Therapieansprechen bei Patienten mit fortgeschrittenem Larynx- und Hypopharynxkarzinomen trifft. Die Induktionschemotherapie dient hier als Vorauswahlinstrument für die OP oder der organerhaltenden Multimodaltherapie. Spricht das Karzinom auf die Chemotherapie an, wird mit einer kehlkopferhaltenden Therapie (alleinige Radiotherapie mit und ohne additiver Wirkung von Cetuximab) behandelt. Bei Non – Respondern wird operiert. Das TPE – Schema (Docetaxel, Cisplatin, Cetuximab) war hier weniger toxisch und genauso effektiv im Vergleich zum TPF – Schema (5 – Fluorouracil). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der Kehlkopferhalt durch die zusätzliche Gabe des Antikörpers Cetuximab signifikant verbessert werden kann (Dietz et al., 2014).

So genannte Targeted – Therapien, also molekular zielgerichtete Therapien, werden zunehmend erfolgreich in großen randomisierten Studien erforscht. Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1 gegen den Epidermalen Wachstumsfaktor – Rezeptor (EGFR), verbessert die Effektivität der Radiotherapie und damit das therapeutische Outcome bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren im Kopf – Hals – Bereich (Dietz et al., 2014).

Eine Phase III Studie weist eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle und verbessertes Gesamtüberleben beim Hinzufügen von Cetuximab zur Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie auf (Mazeron et al., 2009). Andere monoklonale Antikörper wie Gefitinib, Erlotinib, Panitumumab und Lapatinib werden in klinischen Phase II und III Studien untersucht, in denen die Radiochemotherapie + EGFR – Inhibitoren sowie die alleinige Radiochemotherapie verglichen werden. Zukünftig muss erforscht werden, inwieweit andere molekular gerichtete Therapien die Effektivität der Radiochemotherapie verbessern können.

Die Entscheidung über das geeignete Therapieverfahren wird generell durch den Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky – Index), Tumorlokalisation, histopathologische Ergebnisse, funktionelle und kosmetische Ergebnisse, postoperative Lebensqualität sowie durch den Patientenwunsch beeinflusst. Die möglichen Therapieoptionen können erst nach der Durchführung des kompletten präoperativen klinischen Stagings erfolgen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse über Tumorlokalisation, Tumorgröße und Tumorausbreitung sowie den Lymphknotenbefall tragen zur Auswahl der geeigneten Therapiestrategie bei. Eine entsprechende große Bedeutung besitzen demnach die Staging – Untersuchungen.

Bei 14,3% (12/84) der Patienten traten dokumentierte Komplikationen im Rahmen der o.g. Behandlungen im Untersuchungszeitraum auf. Bei je einem Patienten trat eine Wundheilungsstörung bzw. persistierende Speichelaspiration auf. Bei drei Patienten kam es zu Schmeckstörungen nach Beendigung der Behandlung. Weitere sechs Patienten klagten über anhaltende Schluckstörungen. Bei einem Patienten trat eine Osteoradionekrose auf. Im Literaturvergleich werden diese Komplikationen mit als die häufigsten Folgen von Radio – und Chemotherapie angesehen (Rosenthal und Trotti, 2009; Vissink et al., 2003). Mukositis, Hyposalivation und Schmeckstörungen gelten als Frühkomplikationen, wohingegen Osteoradionekrose, strahleninduzierter Karies sowie Trismus als Spätkomplikationen anzutreffen sind. Schmeckstörungen treten in den meisten Fällen vorübergehend auf. Normalerweise verschwinden die Symptome nach 1 – 5 Jahren. Jedoch kann eine Hypogeusie bzw. Dysgeusie bestehen bleiben. Durch eine Hyposalivation entstehen Mundtrockenheit, Durst, oraler Funktionsverlust (Schlucken, Sprechen, etc.), Schleimakkumulation, Schmeckstörungen, Shift der oralen Mikroflora und Karies. Die als Spätkomplikation geltende Osteoradionekrose wird durch eine gestörte Funktion der Osteoklasten, -blasten und -zyten sowie geschädigte Knochenvascularisation verursacht. Sie kann zur Fibrose, Trauma und Infektion des Knochens führen. Ihre Inzidenz beträgt 2,6% - 22% (Mandibula betreffend). Die Maxilla ist seltener betroffen (Vissink et al., 2003).

5.3. Vergleich des klinischen mit dem histopathologischen Staging

Unter Staging wird ein Verfahren verstanden, das bei der Beschreibung und Festlegung der Schwere einer individuellen Krebserkrankung durch die Bestimmung des T –, N – und M –

Stadiums hilft. Es dient zur Einschätzung der Erkrankung, der Therapieplanung sowie zur individuellen Prognoseeinschätzung. Bestehend aus einem klinischen (cTNM) sowie histopathologischen Staging (pTNM), kann das pTNM das cTNM bestätigen, ergänzen und sogar ändern. Ein ungenaues klinisches Staging kann wichtige Aspekte der Tumorerkrankung und bedeutende Nebenbefunde übersehen, wodurch aus therapeutischer Sicht erhebliche Folgen hinsichtlich Therapieplanung, weiterer prä – sowie posttherapeutischer Entscheidungen und somit für die Genesung der Patienten entstehen können. Somit gelten ein akkurates klinisches Staging und eine genaue Stadienzuordnung als Grundvoraussetzung für die individuelle und effektive Therapiestrategieplanung. Beim klinischen Staging spielen die bildgebenden Verfahren eine entscheidende Rolle. Die Sonographie, CT und MRT sind nicht nur für die Erkennung der lokalen Tumorausdehnung, Befall der Halslymphknoten und Fernmetastasierung wichtig, sondern auch, um die klinische Wertung der einzelnen Untersuchungsmethoden zu ergänzen und ggf. zu korrigieren, eine stadiengerechte Therapie zu planen, zu verbessern und Prognosekriterien zu gewinnen. Trotz der Ausweitung und Verbesserung der bildgebenden Verfahren hat sich gezeigt, dass das klinische Staging im Vergleich zum histopathologischen Staging nur bedingt in der Lage ist, mit klinisch geforderter Akkuratessse das TNM – Stadium exakt zu beurteilen. Das diagnostische Dilemma liegt in der Gefahr der Über – bzw. Unterschätzung der Tumorgöße bzw. des vorhandenen Halslymphknotenbefalls. Daher wurde unter anderem die Treffsicherheit des klinischen Stagings in unserem Patientenkollektiv mit dem histopathologischen Staging verglichen. Das histopathologische Staging dient nach einer Tumoroperation sowie Durchführung der ND zur Behebung des Diagnosefehlers, da der Patient durch die histopathologische Sicherung des genauen Tumorstadiums zusätzliche Therapien erhalten kann und von diesen profitiert.

In der vorliegenden Studie wurden im Patientenkollektiv bei Erstdiagnose 20 T1 – Tumoren (23,8%), 28 T2 – Tumoren (33,3%), 20 T3 – Tumoren (23,8%) und 16 Patienten mit T4 – Tumoren (19,0%) histopathologisch nachgewiesen. Das klinisch erstellte T – Stadium, das mittels CT – Untersuchung ermittelt wurde, wurde in 62,7% der Fälle korrekt eingeschätzt, klinisch zu hoch eingestuft in 17,9% der Fälle und zu niedrig in 19,4% der Fälle. Eine korrekte Bestimmung des durch MRT – Untersuchungen festgelegten T – Stadiums gab es in 61,1% der Fälle, wobei 27,8% der Fälle klinisch zu hoch klassifiziert wurden und 11,1% der Fälle zu niedrig eingestuft wurden. Die Treffsicherheit des klinischen Stagings in Bezug auf die T – Stadien ist bei der CT - (62,7%) und MRT - Untersuchung (61,1%) vergleichbar. Werden die einzelnen T – Stadien in unserer Untersuchung für CT bzw. MRT verglichen, so besitzt die MRT – Untersuchung bezüglich der kleinen T – Stadien (T1= 75% und T2= 80%) im Vergleich zur CT (T1= 73,3% und T2= 59,1%) eine etwas höhere Treffsicherheit. Bei den größeren T – Stadien hingegen verfügt die CT – Untersuchung (T3= 66,7% und T4= 53,3%) im Vergleich zur MRT (T3= 60% und T4= 25%) über eine höhere Treffsicherheit. Gründe hierfür können unter

anderem die bessere Weichteilkontrastdarstellung der MRT – Untersuchung und der Aspekt sein, dass kleine Tumoren in bis zu 15% der Fälle keine Kontrastmittelanreicherung in der CT zeigen (Greess et al., 2002).

In der aktuellen Literatur gibt es Studien, die sich ebenfalls mit dem Vergleich zwischen klinischem und histopathologischem Staging bei PECA des Kopf – Hals – Bereiches befassen. In der Studie von Koch et al., die ebenfalls das klinische mit dem histopathologischen Staging bei 560 Patienten mit einem PECA der Kopf – Hals – Region untersuchte, gab es in über 50% der Fälle mindestens ein unterschiedliches Ergebnis zwischen beiden Stagingmethoden. Eine korrekte Übereinstimmung des T – Stadiums zwischen klinischem und histopathologischem Staging gab es in 52,2% der Fälle (Koch et al., 2009). Bei Van Bremen et al. lag die Treffsicherheit beim T – Stadium bei 51,6%. Das T – Stadium wurde klinisch vor allem überschätzt (26,6%) (Van Bremen et al., 2013). Eine andere Studie zeigte hingegen, dass CT und MRT in lediglich 40% der Fälle übereinstimmende Angaben hinsichtlich des T – Stadiums besaßen (Lenz et al., 2000). Somit weisen die CT – (62,7%) bzw. MRT – Ergebnisse (61,1%) unserer Arbeit sogar eine etwas höhere Treffsicherheit hinsichtlich des T – Stadiums im Vergleich zu den oben genannten Studien auf. Auch die Übereinstimmung bei den jeweiligen T – Stadien zwischen klinischen und histopathologischen Befunden ist in unserer Untersuchung (CT: T1= 73,3%, T2= 59,1%, T3=66,7%, T4= 53,3%; MRT: T1= 75%, T2= 80%, T3=60%, T4=25%) etwas höher verglichen mit der Studie von Koch et al., 2009 (T1= 69%, T2=50%, T3=39%, T4= 62%).

Bei der Begutachtung der Halslymphknoten lässt sich folgendes betrachten:

Die histopathologischen N – Stadien waren in der vorliegenden Arbeit wie folgt verteilt: in 26 Fällen (31,3%) war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Lymphknotenbeteiligung (N0) nachweisbar. 24 Fälle (28,9%) wurden jeweils mit N1 und N2b eingestuft, jeweils 4 Fälle (4,8%) mit N2a und N2c klassifiziert und ein Patient (1,2%) wurde bei der Erstdiagnose mit N3 klassifiziert. Die Übereinstimmungsrate zwischen klinischem und histopathologischem N – Stadium lag in unserer Arbeit bei der Sonographie – Untersuchung bei 34,6% der Fälle, wohingegen 23,1% der Fälle klinisch zu niedrig eingestuft und 42,3% der Fälle klinisch zu hoch eingestuft wurden. Bei der CT – Untersuchung lag die Übereinstimmung des N – Stadiums bei 50% der Fälle, wobei 27,9% klinisch zu niedrig und 22,1% klinisch zu hoch klassifiziert wurden. Die korrekte Übereinstimmung zwischen klinischen und histopathologischen Staging im N – Stadium, das mittels einer MRT – Untersuchung ermittelt wurde, betrug 31,6% der Fälle, 21,1% wurden klinisch zu niedrig eingestuft und 47,4% klinisch zu hoch klassifiziert. Wird die Rate an Überschätzungen bzw. Unterschätzungen bei der N – Klassifikation zwischen klinischem und histopathologischem Staging betrachtet, so fällt auf, dass in der vorliegenden Untersuchung das klinische N – Stadium eher zu hoch eingestuft wird im Vergleich zum histopathologischen Staging. Koch et al. wies in Bezug auf das N – Stadium bei Patienten mit

einem PECA der Kopf – Hals – Region eher eine klinische Unterschätzung mit 19,8% nach (Koch et al., 2009).

Der Anteil an Übereinstimmungen zwischen cN und pN liegt in unserer Untersuchung deutlich niedriger als im Literaturvergleich und ist als nicht zufriedenstellend anzusehen. So werden Treffsicherheiten der Sonographie von 60% bis 92% angegeben (Mende et al., 1996). Laut Koch et al. lag die korrekte Übereinstimmung des N – Stadiums, ermittelt durch CT – und MRT – Untersuchungen, in 53,5% der Fälle vor (Koch et al., 2009). Bei Van Bremen et al. lag eine Konkordanz des N – Stadiums in 61,9% vor. Beim N – Stadium kam es vor allem zu einer klinischen Unterschätzung (19,8%) (Van Bremen et al., 2013). Mende et al. zeigten in ihrer Studie eine Treffsicherheit von 89,9% für die Sonographie – Untersuchung bei regionärem Lymphknotenbefall (Mende et al., 1996). Niederhagen et al. untersuchten den Stellenwert von CT – und MRT – Untersuchungen bei der Diagnostik von Malignomen der Mundhöhle und des Oropharynx bei 165 Patienten. Dabei kam es bei der CT – Untersuchung in 13% der Fälle zu einer klinischen Überschätzung und in 9% der Fälle zu einer klinischen Unterschätzung. Die Übereinstimmungen des CT – und MRT – Befundes mit dem histopathologisch erhobenen N – Befund lag mit 78% bzw. 74% der Fälle deutlich höher als in unserer Arbeit (Niederhagen et al., 2000). Andere Studien zeigten Raten an klinisch zu niedrig klassifizierten N – Stadien von 43%, wobei 34% - 67% der Fälle im N – Stadium zu hoch eingestuft wurden (Greenberg et al., 2003). Allerdings wird nicht deutlich, welche bildgebenden Verfahren bei Greenberg et al. zum klinischen Staging zählten. Mantsopoulos et al. zeigten in ihrer Studie mit T3 – Glottiskarzinomen, dass das histopathologische Staging das klinische Staging beim N – Stadium in rund 1/4 der Fälle und damit auch die Prognose der Patienten änderte. Hier bestand das klinische Staging aus Sonographie und CT oder MRT (Mantsopolous et al., 2012).

Gerade bei der Sonographieuntersuchung fallen die nicht zufriedenstellenden Treffsicherheiten auf. Mögliche Ursachen hierfür sind, dass das alte Sonographiegerät, welches sich für viele Jahre auf der HNO – Klinik des SKD befand, nicht die geforderte Akkuratess hinsichtlich der Bildqualität liefern kann, und dass unerfahrene sowie wenig geschulte Assistenzärzte ebenfalls zu einer ungenauen Beurteilung des Halslymphknotenstatus beitragen.

Betrachtet man die UICC – Tumorstadien in unserem Patientenkollektiv, so gab es in 65,2% der Fälle bei der CT – Untersuchung eine korrekte Übereinstimmung zwischen klinischem und histopathologischem Tumorstadium. Bei der MRT – Untersuchung lag die Übereinstimmung etwas niedriger bei 61,1%. Es wurde bei der CT – Untersuchung das klinische Stadium in 15,2% der Fälle eher zu hoch eingestuft und in 19,7% der Fälle klinisch zu niedrig. Bei der MRT – Untersuchung lag die Rate an klinisch zu hoch beurteilten UICC – Tumorstadien bei 27,8% und an klinisch zu niedrig eingestuften Tumorstadien bei 11,1% der Fälle. Verglichen mit der Literatur war unsere Übereinstimmung der Tumorstadien etwas genauer. So wiesen Koch et al. eine Übereinstimmungsrate des Tumorstadiums von 54,9% nach. Demnach kam es

in rund 45% zu nicht übereinstimmenden Ergebnissen zwischen beiden Stagingmethoden (Koch et al., 2009).

Betrachtet man zusammenfassend die Ergebnisse unserer Untersuchung, so ist die Treffsicherheit von CT – und MRT – Untersuchung beim T – Stadium vergleichbar (62,7% vs. 61,1%) und liegt etwas höher als die in der Fachliteratur zu findenden Angaben. Die Beurteilung der zervikalen Lymphknoten unter Berücksichtigung des histologisch untersuchten Resektionspräparates im Rahmen des histopathologischen Stagings konnte mit einer höheren Treffsicherheit mithilfe der CT – Untersuchung durchgeführt werden. Die MRT – Untersuchung führt oft zu Überschätzungen des tatsächlichen N – Stadiums. Demnach ist die CT – Untersuchung die bessere bildgebende Methode und gilt als Standarduntersuchungstechnik. Die Treffsicherheiten beim N – Stadium für Sonographie-, CT- und MRT- Untersuchung (34,6%, 50% und 31,6%) liegen in unserer Untersuchung dennoch deutlich unter der in der Literatur zu findenden Angaben und sind als unzureichend anzusehen. Bei Betrachtung des tatsächlichen T – und N – Stadiums sowie UICC – Tumorstadium zeigt die MRT – Untersuchung sowie die Sonographie die Tendenz, die Tumorgröße und den Lymphknotenbefall klinisch ausgedehnter einzuschätzen als durch das histopathologische Staging nachgewiesen. Gerade in Bezug auf das zervikale Lymphknotenstaging ist die Übereinstimmung in unserer Arbeit zwischen klinischem und histopathologischem Staging zu gering und nicht zufriedenstellend. Da aber die exakte Bestimmung des N – Stadiums häufig der entscheidende Punkt in der Wahl der adäquaten Therapiemodalität ist, besteht die Forderung nach einem genaueren prä- und intraoperativen Lymphknotenstaging.

In der Literatur finden sich verschiedenste Vorgehensweisen der Untersuchungen zu Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungsmethoden und zum Vergleich dieser. Die Sensitivität eines diagnostischen Verfahrens gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung der diagnostischen Untersuchungsmethode tatsächlich erkannt wird, d.h. tatsächlich Kranke auch als krank erkannt werden. Die Spezifität beschreibt die Fähigkeit, tatsächlich Gesunde als gesund zu identifizieren.

Die Sensitivität der Sonographie liegt in der Literatur zwischen 72% – 90%. Die Spezifität liegt zwischen 59% und 98% (Kowalski und Sanabria, 2007; Mack et al., 2008; Mende et al., 1996; Teymoortash und Werner, 2013). Die in der Literatur zumeist geringere Spezifität weist auf Probleme bei der Differenzierung zwischen metastatischen – und reaktiv vergrößerten Lymphknoten hin.

Die prozentuale Schwankungsbreite in der Literatur für die Sensitivitätswerte der CT ist erheblich und variiert zwischen 65% - 96%. Im Literaturvergleich erstrecken sich die Werte für die Spezifität der CT von 73% bis 96% (Becker, 2000; Greenberg et al., 2003; Kowalski und Sanabria, 2007; Krestan et al., 2006; Lenz et al., 2000; Mack et al., 2008; Mende et al., 1996; Teymoortash und Werner, 2013; Tshering Vogel et al, 2010).

Die MRT besitzt Sensitivitätswerte von 70% – 93%. Werte für die Spezifität werden zwischen 71% – 89% angegeben (Becker, 2000; Greenberg et al., 2003; Krestan et al., 2006; Mack et al., 2008; Tshering Vogel et al., 2010).

Niederhagen et al. zeigten, dass bei der Beurteilung der zervikalen Lymphknoten die CT der MRT bezüglich der Sensitivität mit 87% gegenüber 69% überlegen ist. Die Spezifität lag bei 63% (CT) und 85% (MRT) (Niederhagen et al., 2000).

De Waal et al. veröffentlichten eine retrospektive Studie mit 186 Patienten, bei der ebenfalls das Halslymphknotenstaging betrachtet wurde. Die Sensitivität des klinischen Stagings verglichen mit dem histopathologischen Staging betrug 80,1%, die Spezifität hingegen lag bei nur 52,2% (De Waal et al., 2003).

Vor- und Nachteile der jeweiligen Untersuchungstechniken werden von allen genannten Autoren aufgezeigt. Individuelle Faktoren wie die Erfahrung des Untersuchers bei der Sonographieuntersuchung können die Ergebnisse stark beeinflussen. Aus diesem genannten Grund wird die Bedeutung der Sonographieuntersuchung des Halses noch immer unterschätzt. Hinzukommt der in der Literatur nachgewiesene Stellenwert der CT als Standardmethode (Becker, 2000; Mende et al., 1996; Zima et al., 2007) und die steigende Bedeutung der MRT – Untersuchung. Die zuvor aufgeführten Literaturergebnisse zeigen aber, dass trotz der methodischen Nachteile die Sonographie eine geeignete, zuverlässige und weltweit verfügbare Stagingmethode vor allem für das Lymphknotenstaging darstellt und für die therapeutische Planung unerlässlich ist. Dennoch ist eine Tumorausbreitung in Richtung des parapharyngealen und retropharyngealen Raums, Schädelbasis und Hypopharynx durch die Sonographieuntersuchung nicht darstellbar (Lenz und Hermans, 1996). Bei den oben genannten Autoren hebt sich eine relative Gleichwertigkeit von CT – und MRT – Untersuchung heraus. Insgesamt sind die aufgeführten Ergebnisse der Sensitivität für CT nur gering besser als die der MRT. Nachteil beider Verfahren (CT und MRT) liegt jeweils in der geringen Spezifität (Tshering Vogel et al., 2010).

Sowohl CT, MRT als auch die Sonographie verbessern die Genauigkeit des prätherapeutischen T – und N – Stagings. Im Literaturvergleich dient die CT als Standardmethode der bildgebenden Verfahren, weil sie neben der oben aufgeführten guten Sensitivitätsraten und der hohen Treffsicherheit ubiquitär verfügbar ist. Die Stärke der CT – Untersuchung liegt vor allem in der Abgrenzung tumoröser Prozesse im Bereich von knöchernen Strukturen, der kurzen Untersuchungszeit, den geringeren Kosten sowie der besseren Verfügbarkeit und der geringeren Artefaktentstehung, die durch Patientenbewegungen während der Untersuchung entstehen. Lymphknoten können bei pathologischer Vergrößerung > 1cm Größe oder Vorhandensein zentraler Nekrose gut beurteilt werden.

Vorzüge der der MRT liegen in der besseren Darstellung des Weichteilkontrastes gerade im Bereich der Tonsillen und des Weichgaumens. Auch die Darstellung kleiner Tumoren gelingt

mithilfe der MRT – Untersuchung besser. Somit birgt sie wichtige Zusatzinformationen. Gerade bei kleinen Tumoren (T1 und T2), die noch keine Kontrastmittelanreicherung zeigen, kann die MRT sehr hilfreich sein. Hier sind auch die Sensitivitätsraten gegenüber der CT höher (Lenz und Hermans, 1996; Lenz et al., 2000). Die MRT – Bildgebung ist gegenüber strahlenbedingten Artefakten durch Amalgamfüllungen weniger anfällig und kann in verschiedenen Ebenen dargestellt werden (Rekonstruktionen). Ebenfalls überlegen ist die MRT bei der Evaluation frühzeitiger Knochenmarksinfiltration, Invasion der Fossa pterygopalatina, prävertebralen Muskelinvasion sowie der perineuralen Tumorausbreitung, die wiederum alle das TNM – Staging drastisch ändern können (Zima et al., 2007). Nachteile sehen die Autoren allerdings in der langen Untersuchungszeit, in der schwierigeren Deutung der verschiedenen Aufnahmetechniken im Halsweichteilbereich, bei den deutlich häufigeren Bewegungsartefakten durch die lange Untersuchungszeit, der limitierten Verfügbarkeit sowie den hohen Untersuchungskosten (Becker, 2000). Schlussfolgernd können MRT – Untersuchungen ergänzend bei besonderen Fragestellungen eingesetzt werden. Bei gewissenhafter Indikationsstellung erlangt der Untersucher wesentliche Zusatzinformationen, welche möglicherweise einen entscheidenden Einfluss auf den Therapieverlauf und die Genesung des Patienten haben.

Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen klinischem und histopathologischem Staging in unserer Untersuchung sind, dass die bildgebenden Verfahren nur über eine begrenzte Akkuratess verfügen wie die oben aufgeführten Werte für die Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität andeuten. Somit wird eine mögliche Über – und Unterschätzung der TNM – Stadien ermöglicht. Eine sichere Unterscheidung zwischen entzündlich reaktiven Lymphknotenvergrößerungen, hämorrhagischen und neoplastischen Prozessen sowie Mikrometastasen ist durch die bildgebenden Verfahren nicht möglich, wodurch es auch zu einer klinischen Über – bzw. Unterschätzung kommen kann (Zhong et al., 2014). Ödeme und Entzündungen weisen ebenfalls wie der Tumor in den T2 – Wichtungen ein hohes Signal auf, sodass es zur Überschätzung der Tumorgröße kommen kann (Greess et al., 2002; Tshering Vogel et al., 2010). Einfluss auf die Stagingergebnisse haben Methodik, Erfahrung des Untersuchers, Wahl der Bezugsgrößen sowie die Wahl der pathologischen Grenzen. So kann ein unterschiedlicher Ausbildungsstand des Untersuchers zu nichteinheitlichen Ergebnissen führen. Hinzukommt, dass die Untersuchung auch vom technischen Stand des Gerätes abhängig ist. Ältere Sonographiegeräte liefern nicht die erwünschte Bildqualität wie neuere Geräte und tragen somit zu ungenauen Stagingergebnissen bei. Des Weiteren muss beachtet werden, dass eine relativ kleine Gruppengröße in unserer Arbeit vorlag. Geringe Patientenzahlen limitieren die statistische Aussagekraft der Untersuchung. Formunterschiede des Tumors zwischen der ursprünglichen Lage im Körper und dem aufgespannten OP – Präparat beim Pathologen sind möglich, wodurch unterschiedliche Durchmesser des zu untersuchenden Präparats entstehen

können und es zu möglichen Über – bzw. Unterschätzungen des T – Stadiums kommen kann. Unterschiedliche Ergebnisse zwischen beiden Stagingmethoden können auch durch einen Volumenverlust durch Fixationsprozesse zustande kommen, wodurch es zu einer niedrigeren histopathologischen Einstufung kommen kann (Koch et al., 2009; Mende et al., 1996). Es ist bewiesen, dass die routinemäßig durchgeführte histologische Untersuchung der Halslymphknoten durch fehlende Standardisierungen nicht alle okkulten Metastasen detektieren kann. Zu beachten ist auch, dass die Genauigkeit der Histologie vom Arbeitsaufwand der Pathologen abhängig ist (Teymoortash und Werner, 2013).

Die Angaben aus der Literatur müssen aber auch kritisch im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen betrachtet werden, da unterschiedliche Einschlusskriterien der Studien zu schwer vergleichbaren Ergebnissen führen. So divergieren Angaben hinsichtlich der Unterteilung von bildgebenden Verfahren, so dass ein direkter Vergleich schwierig ist. Es werden beispielsweise für das klinische Staging Sonographie – und/oder CT – und/oder MRT – Untersuchungen zusammengefasst (Jerjes et al., 2012; Koch et al., 2009; Mende et al., 1996; Van Bremen et al., 2013) und nicht wie in der vorliegenden Untersuchung alle Verfahren einzeln betrachtet. Andere Ergebnisse basieren vor allem auf dem Vergleich des palpatorischen Befunds mit CT – und/oder MRT – Untersuchung (Lenz et al., 2000; Niederhagen et al., 2000). Unterschiede gibt es auch in der Betrachtung des TNM-Stadiums. Manche Autoren befassen sich ausschließlich mit dem N – Stadium, andere hingegen thematisieren noch das T – Stadium bzw. das Tumorstadium als ganzes. Einige Autoren bewerten die verschiedenen N2 – Stadien nicht getrennt (N2a-3), sondern erfassen die Tumoren des Oropharynx als eine N2 – Gruppe (Koch et al., 2009). Des Weiteren beziehen einige Autoren nur klinisch als cN0 oder nur klinisch als N+ eingestufte Tumoren in ihre Betrachtung ein. Mende et al. berücksichtigten in ihrer Studie beim Vergleich des klinischen und histopathologischen Staging die Abweichungen nach erfolgter Chemotherapie. Hinzukommend wird in der Literatur nicht nur das Oropharynxkarzinom betrachtet, sondern zusammenfassend Tumoren der Kopf – Hals – Region.

Die relativ hohe Rate an divergierenden klinischen und histopathologischen Stagingergebnissen in unserer Untersuchung, aber auch die aufgewiesenen, unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren in der Literatur zeigen die subjektive Natur und Anfälligkeit gegenüber Fehleinschätzungen der Sonographie –, CT – und MRT – Untersuchungen bei der Evaluation von Tumorgröße und Halslymphknotenbefall. Es wird deutlich, dass eine Bewertung mit histopathologischer Zuverlässigkeit durch die bildgebenden Verfahren in gleicher Weise nicht möglich ist. Keine klinische Staging – Methode ist in der Lage, zervikale Mikrometastasen mit zuverlässiger Sicherheit zu detektieren. Neue Untersuchungsmethoden wie die PET werden derzeit erforscht, besitzen aber noch keinen nachweisbaren besseren Nutzen in der Detektierung okkulten Metastasen (Ferlito et al., 2006a).

Unsere Analyse zeigt deutlich die Bedeutung der OP und ND als (histopathologische) Stagingmethode bei Patienten mit einem PECA des Oropharynx, da nachgewiesenerweise das histopathologische Staging zu einer Änderung der Tumorstadien und damit verbunden Prognose des Patienten führt. Nur das histopathologische Staging hat das Potential die klinisch festgestellten T – und N – Stadien durch Erstellen einer präzisen morphologischen Diagnose und Feststellung des Krankheitsstadiums zu korrigieren (z.B. Höhereinstufung durch Nachweis okkultter Metastasen, die im klinischen Staging nicht erfasst wurden), damit eine erforderliche adjuvante Therapie zu begründen und somit auch die Prognose zu beurteilen. So liegt in unserer Arbeit die Rate an okkulten Metastasen bei rund 29%, was wiederum für die Durchführung einer Neck dissection spricht. Dennoch ist der Stellenwert des präoperativen klinischen Tumorstagings von grundlegender Bedeutung für eine erfolgreiche Therapieplanung. Die enorme Bedeutung eines adäquaten klinischen Stagings und insbesondere der darauf aufbauenden, korrekten Indikationsstellung zur OP wird deutlich. Die Voraussetzung für die Wahl einer geeigneten Therapiemodalität ist das genaue klinische Staging. Eine größtmögliche Genauigkeit beim cTNM sowie die Ergänzung durch das postoperative pTNM sind Grundvoraussetzung für eine optimale Operationsplanung und das Konzept einer stadiengerechten Therapie. Auf zum Teil stark divergierende Meinungen in der Fachliteratur wurde verwiesen. Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten gelingt mit größter Sicherheit nur nach der Durchführung einer ND und histologischen Untersuchung. Alle drei Untersuchungsmethoden (Sonographie, CT, MRT) können genutzt werden, um die Akkuratessse des klinischen Stagings zu erhöhen. Die Durchführung der Sonographie des Halses ist obligat. Sowohl die hohe Ergebnisqualität als auch die Akzeptanz der Patienten, die Wiederholbarkeit und das fehlende Nebenwirkungsspektrum unterstreichen den Wert dieser klinischen Untersuchung. Die CT – Untersuchung wird aufgrund der zuvor genannten Vor – und Nachteile als Standardmethode eingesetzt. Die Anwendung der MRT erfolgt bei speziellen Fragestellungen und erhöht die Ergebnisqualität des klinischen Stagings (Becker, 2000; Mende et al., 1996; Zima et al., 2007). Die Entscheidung über weitere zusätzliche Untersuchungen wird individuell durch den behandelnden Arzt nach bestem Wissen und Gewissen sowie nach eigenem Erfahrungsstand gestellt. Trotz der Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik ist der Goldstandard zum Nachweis von zervikalen Lymphknotenmetastasen das histopathologische Staging.

5.4. Behandlung des klinischen N0 - Halses

Der Detektion okkultter Lymphknotenmetastasen kommt eine wesentliche Bedeutung zu, da es um die Entscheidung weiterer adjuvanter Behandlungsmaßnahmen und die damit verbundene Prognose des Patienten geht. Die Problematik der Mikrometastasen und die Tatsache, dass viele zervikale Metastasen eine Größe von unter 1 cm besitzen, erschwert die Behandlung des

Lymphabstromgebietes. Die Indikation zur ND bei Patienten mit einer cN0 – Situation, also einem klinisch unauffälligem regionären Lymphabstromgebiet, ist eine der am kontroversesten diskutierten Fragen. Ein konservatives Vorgehen im Sinne einer „Wait – and – See – Strategie“ mit sorgfältigen Nachsorgeuntersuchungen steht dabei der Durchführung einer elektiven ND mit histopathologischer Gewebeuntersuchung gegenüber.

In unserer Untersuchung wurde bei allen klinisch als cN0 diagnostizierten Patienten eine ND durchgeführt. Mithilfe der Sonographie – Untersuchung des Halses wurde das N – Stadium in 4 von 4 Fällen (100%) sowohl klinisch als auch histopathologisch als N0 beurteilt. Bei der CT – Untersuchung lag die Rate der sowohl klinisch als auch histopathologisch als N0 diagnostizierten Patienten bei 71,4% der Fälle (15/21), wobei 6 Patienten durch die ND als pN1 eingestuft wurden. Zu einer klinischen Unterschätzung kam es demnach bei 28,6% der Patienten. Somit lag auch die Rate an okkulten Metastasen bei der CT – Untersuchung bei 28,6%. Bei der MRT – Untersuchung wurde ein Patient als cN0, histopathologisch aber als pN1 eingestuft.

Liegt ein klinisch unauffälliger Lymphknotenstatus (cN0) bei Patienten mit einem PECA im Kopf – Hals – Bereich vor, sehen Befürworter aufgrund der nachgewiesenen frühzeitigen, hohen lymphogenen Metastasierungstendenz, der hohen Rate okkulter Metastasen und dem vorhersehbaren Metastasierungsverhalten die elektive Behandlung als eine geeignete Therapiemaßnahme. So liegt zum Zeitpunkt der Diagnose in 50% - 75% der Fälle bereits eine lymphogene Metastasierung vor (Becker, 2000; Werner et al., 2002b). Hinzukommend sind die oben aufgeführten zum Teil unzureichenden Sensitivitäts – und Spezifitätswerte der bildgebenden Verfahren. Die diagnostische Akkuratess der CT – und MRT – Untersuchung für cN0 klassifizierte Lymphabstromgebiete ist begrenzt (Furukawa et al., 2014). Die elektive Behandlung kann sowohl chirurgisch im Sinne einer ND als auch strahlentherapeutisch durchgeführt werden. Die Wahl der Behandlungsstrategie leitet sich in der Regel von der Therapie des Primärtumors ab. In der Literatur gibt es bereits Nachweise für die Effektivität der Strahlentherapie als elektives Verfahren (Rezidivrate <5%) (Werner et al., 2002b).

Die hohe Rate an okkulten Metastasen, selbst bei kleinen Tumoren, liegt je nach Lokalisation des Primärtumors bei PECA des Kopf – Hals – Bereiches zwischen 12% und 50%. In unserer Untersuchung lag die Rate okkulter Metastasen bei rund 29%. Die Prävalenz okkulter Lymphknotenmetastasen steigt mit höherer T – Klassifikation an (Furukawa et al., 2014). Beim Oropharynxkarzinom werden vermehrt Raten zwischen 20% - 38% angegeben (Ambrosch et al., 2001; Frerich, 2010; Greenberg et al., 2003; Howaldt et al., 2000; Werner et al., 2002b; Wolff et al., 2012; Van Bremen et al., 2000). Wird durch das klinische Staging eine cN0 – Situation festgestellt, so kann in 11% - 30% der Fälle doch ein histopathologischer Lymphknotenbefall nachgewiesen werden (De Waal et al., 2003; Koch et al., 2009; Pathak et al., 2006). Die Ergebnisse unserer Studie mit der hohen Rate an klinischen Unterschätzungen,

Überschätzungen und die hohe Rate an okkulten Metastasen, die durch die Literatur bestätigt werden, unterstreichen den Stellenwert der elektiven ND als diagnostisches Verfahren. Hinzukommend ist der Fakt, dass Patienten, die erst nach dem Auftreten klinischer Metastasen operiert wurden, eine geringere Überlebensrate besitzen als Patienten, die mit einer elektiven ND therapiert wurden (Cizmarevic und Zargi, 2006). D`Cruz et al. verglichen in einer prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie mit 596 Patienten ebenfalls die elektive ND mit der therapeutischen ND. Es konnte gezeigt werden, dass durch die elektive ND bei T1 und T2 Plattenepithelkarzinomen der Kopf – Hals – Region verbesserte Overall Survival Raten (OS 80%) im Vergleich zur therapeutischen ND (OS 67,5%) erreicht wurden. Patienten mit elektiver ND besaßen dabei auch höhere Disease-free Survival Raten als diejenigen, die eine therapeutische ND erhielten (69,5% vs. 45,9%, $p < 0,001$) (D`Cruz et al., 2015). Die Notwendigkeit einer elektiven Behandlung bei einer cN0 – Situation ergibt sich auch aus der Tatsache, dass kein bildgebendes Verfahren befähigt ist, okkulte Metastasen und den N – Status zuverlässig zu bestimmen (Frerich, 2010). Dies kann nur durch ein chirurgisches Staging im Sinne einer ND erfolgen. So zeigten Ambrosch et al., dass Mikrometastasen von 2 mm Größe bereits durch die histopathologische Untersuchung detektiert werden konnten (Ambrosch et al., 2001). Es besteht bei einem konservativen, nicht – chirurgischen Vorgehen also stets die Gefahr okkulte Mikrometastasen zu übersehen. Circa 5% - 25% aller mikroskopischen Tumorablagerungen sind zu klein, um durch die Bildgebung detektiert zu werden (Greenberg et al., 2003; Lenz und Hermans, 1996; Lenz et al., 2000). Tolerierbare Sensitivitätswerte für das intraoperative Staging des als cN0 klassifizierten Patienten (72,4%) sowie geringe Spezifitätswerte (33,3%) unterstützen den Stellenwert der elektiven ND (De Waal et al., 2003). Furukawa et al. empfehlen die Durchführung einer ND beim klinisch unauffälligen Hals bei Patienten mit gering differenzierten PECA im Kopf – Hals – Bereich sowie bei Patienten mit höheren T – Stadien (Furukawa et al., 2014). Über den Umfang der elektiven ND, die von einer MRND über SND hin zur Sentinel – Node – Biopsie reicht, wird stets diskutiert. Die Philosophie der ND hat sich im Laufe der Jahrzehnte geändert. Früher wurde vor allem die RND als Methode der Wahl bei der Durchführung der ND angesehen. Heutzutage gilt die SND in vielen Literaturnachweisen als Goldstandard im Management der cN0 – Situation (Ambrosch et al., 2001; Ferlito et al., 2003; Frerich, 2010; Pathak et al., 2006; Teymoortash und Werner, 2013; Werner et al., 2002b). Entsprechend des bekannten Metastasierungsmusters von Oropharynxkarzinomen werden Level selektiv ausgeräumt, da bestimmte Level nur selten betroffen sind (Ambrosch et al., 2001; Teymoortash und Werner, 2003). Diese Ansicht verweist auf den fehlenden Nachweis von Lymphknotenmetastasen in bestimmten Halsregionen bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen. Des Weiteren zeigen Analysen, dass die Ausdehnung der ND in Form einer MRND keinen Einfluss auf die Gesamtprognose der betroffenen Patienten hat. Verglichen mit der MRND zeigt die SND ähnliche Überlebensraten, regionale

Kontrollraten und vergleichbare niedrige Rezidivraten beim pN0 - Hals, aber mit signifikant niedrigeren postoperativen Morbiditätsraten (Ambrosch et al., 2001; Ferlito et al., 2003; Ferlito et al., 2006b; Hosal et al., 2000; Pathak et al., 2006; Shepard et al., 2010; Teymoortash und Werner, 2013). Auch die Rate an postoperativen Komplikationen wie Schulterdysfunktionen wird durch die Schonung des N. accessorius bei der SND verringert. Weitere Vorteile sehen Befürwortet in der geringen Rate an postoperativen Thrombosen der V. jugularis interna, signifikant geringeren postoperativen Schmerzzuständen bei einer insgesamt höheren Lebensqualität nach einer SND bzw. MRND gegenüber einer RND (Ferlito et al., 2006a; Werner et al., 2001). Die SND liefert also das histopathologische Staging für adjuvante Therapien (Ferlito et al., 2003). Während viele Autoren initial die elektive ND lediglich als Stagingmethode ansehen, zeigen neuere Studien auch den Überlebensvorteil für Patienten mit okkulten Lymphknotenmetastasen. Die Strategie sieht dann eine chirurgische Intervention vor, wenn die zu erwartende Metastasierungswahrscheinlichkeit mindestens 15% - 20% beträgt. Allerdings muss hinterfragt werden, welche Bedeutung diese Grenze wirklich hat, da es Untersuchung gibt, die darauf hinweisen, dass eine Verschlechterung der Prognose um 50% bereits durch den histopathologischen Nachweis einer einzelnen Lymphknotenmetastase zu erwarten ist (Cizmarevic und Zargi, 2006; Werner et al., 2002b). Die RND bzw. MRND ist ein hoch invasives Verfahren mit schlechten kosmetischen sowie funktionellen Ergebnissen. Die Durchführung einer RND bzw. MRND bei einem Patienten, bei dem keine Lymphknotenmetastasen gefunden werden, kann als nicht akzeptabel bezeichnet werden (Ferlito et al., 2003; Mack et al., 2008). Somit ist das diagnostisch sicherste Verfahren zur Beurteilung des Lymphknotenstatus die operative Exploration des Halses mittels einer SND. Kritiker der elektiven ND sehen aufgrund der erhöhten Sensitivität der histologischen Sicherung im Rahmen der operativen Exploration des Halses die Gefahr erhöhter Komplikationsraten sowie erhöhten postoperativen Morbiditätsraten. Sie verweisen darauf, dass rund 70% der Patienten mit fehlendem klinischen Nachweis eines regionären Lymphknotenbefalls (cN0) und ohne Metastasen einer unnötigen operativen Therapie mit all den verbundenen Risiken unterzogen werden (Teymoortash und Werner, 2012).

Howaldt et al. verweisen darauf, dass jedoch kein genereller Trend hin zur organschonenden ND im Vergleich zur RND besteht. So hat sich laut des DÖSAK – Tumorregisters der Prozentsatz der organschonenden neckdissezierten Patienten in den letzten Jahren nur um 10% bis 15% erhöht, wohingegen 64% eine klassisch RND erhielten (Howaldt et al., 2000).

In der klinischen Onkologie wird zunehmend das Verfahren der Sentinel - Lymphonodektomie diskutiert. Die Entfernung nur eines Lymphknotens hat bislang noch keinen Einzug als leitliniengemäßen Standard in die Therapie des Oropharynxkarzinoms gefunden, obwohl verschiedene Studien zeigen, dass die Sensitivität dieses minimal invasiven Verfahrens zwischen 80% und 92% liegt (Frerich, 2010). Das Ziel besteht in der intraoperativen

Detektierung okkultter Lymphknotenmetastasen und demzufolge der Reduzierung der elektiven ND auf ein Minimum. Befürworter sehen Vorteile in besseren kosmetischen und funktionellen Ergebnissen sowie einer geringeren Morbidität verglichen mit der SND (Teymoortash und Werner, 2012). Einige Autoren unterstützen dieses Verfahren aufgrund der hohen Fehlerquote von fast 40% und dem möglichen Vorhandensein von Skip – Metastasen nicht (Cizmarevic und Zargi, 2006; Teymoortash und Werner, 2013). Skip Metastasen bedeuten, dass der Lymphabfluss nicht von einem zum anderen Lymphknoten drainiert, sondern sich unerwartet gleichzeitig zu mehreren Lymphknoten verteilen kann. In der Literatur finden sich Werte von 32% - 50%, bei denen mehr als ein Sentinel – Lymphknoten nachgewiesen werden konnte (Cirmarevic und Zargi, 2006; Shepard et al., 2000). So müssen mindestens zwei bis drei Lymphknoten entfernt werden, um mit annähernd großer Sicherheit okkulte Metastasen auszuschließen (Teymoortash und Werner, 2013). Nachteile sehen die Autoren in der fehlenden intraoperativen Diagnostik, da nicht alle Lymphknoten begutachtet werden. Des Weiteren ist aufgrund der hohen Lymphknotendichte im Halsbereich und dadurch entstehende Überlagerungseffekte des radioaktiv markierten Tracers, die exakte Bestimmung des Sentinel – Lymphknotens mittels Gammasonde schwierig. Auch die operative Darstellung einzelner Lymphknoten ist deutlich erschwert (Teymoortash und Werner, 2012). Der nur kleine operative Zugang am Hals ermöglicht keinen ausreichenden Überblick auf das Operationsgebiet und kann somit zu operativer Schädigung nicht lymphatischer Strukturen führen. Somit erscheint die SND als onkologisch sicherstes Verfahren.

In Erforschung steht die endoskopisch durchgeführte ND bei Patienten mit PECA des Kopf – Hals – Bereiches. Einige Studien sind bereits in der Literatur zu finden (Ferlito et al., 2006b). Dennoch hat dieses Verfahren noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden und bedarf weiterer Erforschung, bevor der klinische Nutzen nachgewiesen werden kann.

Eine klinische N0 – Situation kann laut Literatur gegebenenfalls auch mit abwartender Haltung therapiert werden. Bei kleinen Tumoren des Oropharynx können so durch regelmäßige sonographische Kontrollen die Nodi beobachtet werden. Die Gefahr besteht allerdings darin, dass bei dieser Behandlungsmaßnahme die zunächst okkulten Metastasen durch einen raschen Wachstumsschub in einen inoperablen Zustand übergehen und die subklinischen Metastasen übersehen werden. Unentdeckte Halslymphknoten verschlechtern deutlich die Prognose des Patienten, wodurch sich die Frage stellt, ob ein von Beginn an operatives Therapiekonzept, das als Staging – Verfahren genutzt wird, nicht besser ist. Des Weiteren besteht bei der „Wait – and – See – Strategie“ eine Problematik während der Nachsorge, in der eine engmaschige Kontrolle aufgrund fehlender Compliance des Patienten nicht immer gewährleistet ist.

Der Vergleich der vorhanden Studien in der Literatur ist aufgrund unterschiedlichster Patientenselektionen, Behandlungsmodalitäten, durchgeführter Arten der ND, adjuvanter Therapien, differierender Wege der Analyse sowie Interpretation der Ergebnisse schwierig.

Hinzukommend sind viele Arbeiten mit Fehlerquellen behaftet, da unzureichende Angaben zur Methodik vorhanden sind (fehlende Beschreibung, ob Metastasenlokalisierung nur auf Palpation, CT -, MRT - Untersuchung oder auf einer histopathologischen Auswertung gründete). Auch Angaben zur Primärtumorlokalisierung sind nicht immer vorhanden.

Es wird deutlich, dass die Behandlung des klinisch negativen Halses (cN0) und damit die elektive ND in der Literatur kontrovers diskutiert werden. Empfohlen wird die Durchführung einer elektiven ND, wenn die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Halslymphknotenmetastasen mindestens 15% - 20% beträgt (Ferlito et al., 2006a; Gil und Fliss, 2009). Gesichert ist, dass beim klinischen Nachweis von Halslymphknotenmetastasen (cN+) eine ND in Form einer MRND (Level I - V, funktionelle ND) bzw. SND durchgeführt wird (Ferlito et al., 2003; Frerich, 2010). Die derzeitige Indikation für die RND liegt bei N3-Situationen vor. Es gibt Studien, die sich mit der Durchführung der SND auch als therapeutische ND bei Patienten mit pN+ - Situationen beschäftigen (Ferlito et al., 2003). In der Regel wird heutzutage die RND bzw. MRND beim N2-3 - Stadium bevorzugt (Ambrosch et al., 2001; Ferlito et al., 2006a; Kowalski und Sanabria, 2007; Teymoortash und Werner, 2013).

Die Identifizierung okkultter Metastasen bei Karzinomen im Kopf - Hals - Bereich ist ein wichtiger prognostischer Faktor für das Staging und die Prognose sowie für die Entscheidung adjuvanter Therapiemodalitäten. Obwohl über die Durchführung einer elektiven ND kontrovers diskutiert wird, belegen viele Studien den Nutzen dieses Verfahrens im Vergleich zur „Wait - and - See - Strategie“ oder der Sentinel - Lymphonodektomie. Die SND liefert wertvolle Staginginformationen bei Patienten mit einer cN0 - Situation über Vorhandensein okkultter Lymphknotenmetastasen, Anzahl, Größe und Lokalisation und erlaubt dadurch die frühmöglichste Behandlung okkultter Metastasen, die sonst eine sehr schlechte Prognose mit sich führen. Die SND wird als fester Bestandteil in der Therapie des cN0 - Halses gesehen. Sie weist im Vergleich eine geringe Morbidität und akzeptable funktionelle Ergebnisse auf. Zu beachten ist jedoch, dass die routinemäßig durchgeführte histopathologische Untersuchung des ND - Präparates nicht in der Lage ist, alle okkulten Metastasen zu entdecken. Ab einer Größe von 2 mm können Mikrometastasen in der histopathologischen Untersuchung detektiert werden. Bei Patienten, die histopathologisch als pN0 klassifiziert wurden, liegt die Rate an später auftretenden Halslymphknotenmetastasen zwischen 10% - 15% (Teymoortash und Werner, 2012).

5.5. Überlebenswahrscheinlichkeiten

Die relativ schlechten 5 - JÜL in unserer Studie von 38,0% liegen unter den in der Literatur vorhanden Angaben. Oropharynxkarzinome haben generell eine schlechte Prognose mit 5 - JÜL von 40% - 71% (Howaldt et al., 2000; Iro et al., 2011; Teymoortash, Werner, 2012). Es besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen der erfolgreichen Behandlung des Tumors und der

schlechten Langzeitprognose durch die nachgewiesene frühzeitige Metastasierungstendenz, spät auftretende Fernmetastasen und Entstehung von Zweitkarzinomen. Das Streben nach Verbesserung des Überlebens benötigt neben optimalen Operationstechniken ein gewissenhaftes präoperatives klinisches Staging. Die schlechte Prognose von Patienten mit einem PECA im Oropharynx ist in hohem Maße durch die frühzeitige Metastasierung in die regionären Lymphknoten bedingt. Von Bedeutung ist, dass tumorspezifische Parameter (pT -, pN - Kategorie) einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Zu den einzelnen Faktoren gibt es bisher jedoch nur wenige Daten in der Literatur.

Die 5 - JÜL in unserer Studie betragen bei den Männern 36,7% und bei den Frauen 42,4%. Die 5 - JÜL variieren in der Literatur. So liegen die 5 - JÜL der Männer bei 55% und für Frauen bei 47% (Robert - Koch - Institut, 2010). Die schlechtere Prognose bei den Männern wird auf die ungünstigere Lokalisation der Tumoren zurückgeführt.

Folgende 5 - JÜL in Abhängigkeit vom T - Stadium zeigten sich in unserer Studie: T1= 60,6%, T2= 30,4%, T3= 23,9%, T4= 60,3%. Die 5 - JÜL für das T4 - Stadium ist unerwarteterweise zu hoch ausgefallen. Vergleicht man die 5 - JÜL unseres Patientenkollektives mit anderen Studien, so ist die 5 - JÜL in den niedrigeren T - Stadien der anderen Studien höher. In der Literatur werden unterschiedliche 5 - JÜL von 70% - 90% für kleine Oropharynxkarzinome (T1) angegeben. Im T2-Stadium liegt die Rate zwischen 47,5% - 50%, im T3-Stadium bei 30%. Ein infauster Verlauf ist bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zu verzeichnen, bei denen die 5 - JÜL bei T4 - Tumoren unter 20% liegen (Günzel und Schimmer, 2012; Iro et al., 2011; Mende et al., 1996; Wolff et al., 2012). Wie auch in unserer Untersuchung gezeigt, besitzen Tumoren in frühen Krankheitsstadien eine günstigere Prognose als lokal fortgeschrittene Oropharynxkarzinome (T1+2 vs. T3+4). Dennoch liegen die Ergebnisse unserer Untersuchung unter den in der Literatur zu findenden Angaben.

Für das Stadium I und II werden in der Fachliteratur 5 - JÜL von insgesamt 93% - 67% aufgezeigt, im Stadium III, IVA und IVB liegt sie bei 50% - 35% (Teymoortash und Werner, 2012; Udhoff et al., 2010). Eine etwas bessere Prognose besitzen Karzinome des weichen Gaumens und der Uvula, da sie einen geringeren Halslymphknotenbefall aufweisen. Zungengrundkarzinome, die häufig bilateral in die Halslymphknoten metastasieren, zeigen trotz der multimodalen Therapiekonzepte lediglich eine 5 - JÜL von etwa 25% - 30%.

Die 5 - JÜL betragen in unserem Patientenkollektiv bei pN0 47,6%, bei N1 53,3%, bei N2-3 25%. Es ist der Trend zu erkennen, dass sich das Überleben mit dem Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung reduziert. Ergebnisse für die 5 - JÜL in der Fachliteratur liegen für pN0 bei 67,9% und für pN+ bei 53,0% (Iro et al., 2011). Es gibt Studien, die beweisen, dass bereits ein positiver Lymphknotenbefall die Prognose (5 - JÜL) um 45% reduziert (Greenberg et al., 2003). Eine Vielzahl von Studien hat die Wichtigkeit des Lymphknotenbefalls als

prognostischen Vorhersagewert aufgezeigt (Greenberg et al., 2003; Koch et al., 2009; Mack et al., 2008; Teymoortash und Werner, 2012).

Der Grund für die unerwartet niedrigen Überlebenswahrscheinlichkeiten in unserem Patientenkollektiv ist unklar. Zu beachten ist, dass keine Signifikanz geprüft und in unserer Studie das OS betrachtet wurde. Es gibt also zahlreiche Faktoren (z.B. Lungenfunktionsstörungen, Herzerkrankungen, Durchblutungsstörungen, Leberzirrhose, etc.), deren Einfluss auf die Prognose nicht sicher abzuschätzen ist und die einen erheblichen Einfluss auf das Überleben besitzen. Des Weiteren beeinflussen die deutlich unterschiedlich großen Patientengruppen innerhalb der N – Stadien die Ergebnisse, weshalb unsere Daten stets kritisch betrachtet werden müssen. Je geringer die Patientenzahlen in den verschiedenen N – Stadien, desto geringer ist auch die statistische Aussagekraft.

5.6. Fehleranalyse

Aufgrund der im Folgenden genannten verschiedenen Faktoren können unsere Ergebnisse mit den Angaben aus der Literatur erschwert verglichen werden.

Als wesentlicher Nachteil dieser Untersuchung ist die retrospektive Analyse zu nennen, wodurch eine randomisierte, möglichst homogene Verteilung fehlte. So gab es keine einheitlichen Auswertungsprotokolle, sondern verschiedene TNM – Systeme, unterschiedliche diagnostische und technische Möglichkeiten, unterschiedliche adjuvante Therapieprotokolle, unterschiedliche Indikationen und OP – Techniken, unterschiedliche Pathologen mit unterschiedlichem Vorgehen bei der Probenbeurteilung und verschiedene ärztliche Untersucher sowie Operateure. Eine gewisse Unsicherheit der Erfassung bleibt auch durch die fehlende Möglichkeit, retrospektiv die Details wie Tumorgöße und genaue Lage der Lymphknoten zu bestimmen und damit die Befundaussagen zu vergleichen. Einheitliche Protokolle hätten bessere vergleichbare Ergebnisse geliefert. Die Analyse erlaubt die Aufstellung von Hypothesen bzw. die Aussage zum Trend, liefert jedoch keine handfesten wissenschaftlichen Beweise. Auch die Vergleichbarkeit retrospektiver Studien untereinander ist aus den genannten Gründen nur beschränkt möglich. Hinzukommend beinhalten retrospektive Studien eine relativ hohe Fehlerquote, da eine vollständige Datenerhebung nicht immer gelingt. So gibt es für die Untersuchung bedeutende Faktoren, die nicht erfasst werden können. Unwahrheitsgemäße Angaben der Patienten bezüglich Alkohol – und Nikotinkonsum sind ebenfalls möglich. Unterschiedliche Ergebnisse beim histopathologischen Staging durch den Pathologen können auch entstehen, da die retrospektive Auswertung der histopathologischen Bewertung keinen einheitlichen Ablauf – und Ergebnisberichten unterlag, wodurch zuverlässigere Ergebnisse hätten produziert werden können.

Die einzelnen Gruppen waren nicht balanciert. Eine ausgeglichene Gruppenverteilung zwischen Patienten primärer OP, adjuvanter Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie war nicht

vorhanden. Dadurch fallen in der vorliegenden Arbeit vergleichende Analysen innerhalb der verschiedenen Gruppen schwer. Weitere Limitationen unserer Arbeit liegen an den geringen Fallzahlen der diskordanten Gruppen, wodurch die statistische Aussagekraft limitiert ist. Die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen (z.B. Männer:Frauen oder N0 bis N3 – Gruppe) variierte sehr stark. Generell gilt, dass sich die Studiengröße auf die Aussagekraft der Arbeit auswirkt und entsprechende Rückschlüsse stets kritisch betrachtet werden müssen. Die Gruppengrößen bei der Sonographie- (n= 26) und MRT – Untersuchung (n=19) sind im Vergleich zur CT – Gruppe (n= 68) deutlich kleiner, was die Treffsicherheit der einzelnen klinischen Untersuchungsmethoden scheinbar senken kann. So befanden sich bei der Bestimmung des N – Stadiums jeweils nur ein Patient in der cN3 – Gruppe (CT) und ein Patient in der cN0 – Gruppe (MRT).

Einfluss auf die Resultate der Sonographie-, CT – und MRT – Untersuchung hatten auch Methodik und Erfahrung der unterschiedlichen Untersucher. Auch die Wahl der Bezugsgrößen, histopathologischen Grenzen bei den Primärtumoren und der N – Klassifikation beeinflussten die Ergebnisse. Die Beurteilung der prätherapeutischen Sonographie-, CT – und MRT – Bilder erfolgte durch verschiedene Ärzte, wodurch eine subjektive Beurteilung nicht auszuschließen war. Sonographiebilder und -aufzeichnungen waren zum Teil nur unvollständig und relativ selten in den Patientenunterlagen vorhanden, wodurch nur eine geringe Anzahl der Patienten in die Auswertung einbezogen werden konnte. Empfehlenswert ist die Durchführung von Sonographiekursen, um die Beurteilung der Halslymphknoten zu verbessern. Bei unserer Untersuchung wurden alle vorliegenden bildgebenden Befunde einbezogen, ohne eine Wertung zwischen hausinternen und vorliegenden Fremduntersuchungen vorzunehmen. Qualitätsunterschiede entstanden hierbei durch die Verwendung unterschiedlicher Geräte, Techniken und Vorgehensweisen. Ein weiterer Grund für die geringe Übereinstimmung der klinischen und histopathologischen N – Stadien bei der Sonographie – Untersuchung des Halses kann in der veralteten Qualität des Sonographiegerätes liegen. Neuere und bessere Sonographiegeräte besitzen natürlich eine höhere Auflösung sowie eine bessere Treffsicherheit. Weiterhin kann eine Fehlklassifikation an der Grenze zweier N – Stadien durch geringfügige Messdifferenzen erfolgen. So kann sich die überdurchschnittlich hohe Rate sonographischer und durch MRT – Untersuchung zu hoch klassifizierter N – Stadien erklären.

Unsere Einschlusskriterien stellen in gewissem Maße eine Selektion der Patienten dar, die die Vergleichbarkeit mit anderen Studien begrenzt.

Des Weiteren wurden nur bei der RND oder MRND die tumorspezifisch – befallenen Level ausgeräumt. Bei der SND, welche in unserem Patientengut den größten Anteil ausmachten (61,5%), wurden Lymphknotenlevel nur selektiv ausgeräumt und somit standen nicht alle Level der histologischen Untersuchung zur Verfügung. Der lange Beobachtungszeitraum bedingt zum

Teil Veränderungen der Behandlungsstrategien und Rahmenbedingungen (z.B. unterschiedliche Behandlungsteams).

Auch die regionalen Unterschiede in der Ausprägung und Häufigkeit des Oropharynxkarzinoms sowie der Diagnostik und Therapie, unterschiedliche Lebensgewohnheiten, Lebensstandards, Genussmittelkonsum und der unterschiedliche ärztliche Ausbildungsstand sowie unterschiedliche technische Ausrüstungen der Einrichtungen führen dazu, dass eine kritische Betrachtung unserer Ergebnisse erfolgte.

Des Weiteren konnten keine Angaben zum HPV – Status erhoben werden. Da HPV – positive Tumore wissenschaftlich nachgewiesen höhere Überlebenschancen und höhere lokale Tumorkontrollraten als HPV – negative Tumoren besitzen, müssen unsere Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Im Untersuchungszeitraum war es unüblich, den HPV – Status zu bestimmen. Die verbesserten Überlebensraten der HPV – positiven Tumore sind auf die bessere Ansprechbarkeit der Radiotherapie und Chemotherapie bei HPV – positiven Tumoren zurückzuführen und auf das geringere bestehende Risiko Fernmetastasen sowie Zweitkarzinome zu entwickeln (Preuss et al., 2011; Udhoff et al., 2010). Zukünftige Forschungen müssen wie zunehmend in der Literatur zu finden (D`Souza et al., 2007; Preuss et al., 2011; Psychogios et al., 2014) den Unterschied zwischen HPV – positiven und – negativen Tumoren berücksichtigen, da die hohe Rate an HPV – positiven Oropharynxtumoren die Interpretation der Effektivität neuer Therapiemöglichkeiten beeinflusst.

Nur mithilfe von prospektiven randomisierten Studien können systematische Fehler ausgeschaltet werden.

6. Zusammenfassung

Das wesentliche Ziel der vorliegenden Untersuchung bestand darin, die Ergebnisse des klinischen Stagings mit dem histopathologischen Staging bei Patienten mit Oropharynxkarzinom, die eine operative Therapie erhielten, zu vergleichen. Dadurch erstellten wir einen Überblick hinsichtlich der korrekten Übereinstimmung, Überschätzung und Unterschätzung zwischen klinisch sowie histopathologisch erstelltem TNM – Tumorstadium. Hierbei wurde die Treffsicherheit des diagnostischen Potenzials unter Einsatz der bildgebenden Verfahren aufgezeigt und anhand von zahlenmäßigen Auswertungen die Sicherheit und Effizienz der vorher genannten klinischen Stagingmethoden im Umfang unseres Patientenkollektivs dargestellt. Das klinische Staging erfolgte präoperativ durch eine Sonographie des Halses und/oder eine CT – und/oder MRT – Untersuchung der Kopf – Hals – Region. Hierbei wurden insbesondere das T – sowie das N – Stadium untersucht. Auch das Vorhandensein okkult Metastasen wurde betrachtet. Das histopathologische Staging gründete sich auf dem abschließenden postoperativen histologischen Gutachten. Es sicherte die endgültige Tumorformel. Des Weiteren wurde das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der histopathologischen Tumorausdehnung (pT) und des regionären Lymphknotenbefalls (pN) auf die Gesamtüberlebenszeit veranschaulicht. Ursachen von Fehlklassifikationen wurden kritisch beurteilt.

Für unsere Untersuchung wurden pseudonymisierte Daten von Patienten mit einem primären PECA des Oropharynx, die zwischen 2000 und 2011 an der Klinik für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie, Plastische Operationen des Städtischen Klinikums Dessau mit kurativer Intention operativ versorgt wurden und eine ND des Halses erhielten, retrospektiv ausgewertet und statistisch mithilfe der Datenbank SPSS 20.0 erfasst. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum April 2013. Insgesamt schlossen wir 84 Patienten in die Auswertung ein. Darunter waren 79,8% männlichen und 20,2% weiblichen Geschlechts. Im Rahmen der retrospektiven, pseudonymisierten Untersuchung wurden verschiedene für die Analyse wichtige Angaben zu Risikofaktoren, Tumorlokalisierung, Therapiemodalitäten, Gradinginteilung, R – Status, ND, Defektdeckung, Anlage eines Tracheostomas und einer PEG sowie zu Komplikationen nach Therapie untersucht.

Bei der CT – Untersuchung stimmte das klinische mit dem histopathologischen T – Stadium in 62,7% der Fälle überein, wobei es in 17,9% der Fälle zu einer klinischen Überschätzung des T – Stadiums kam und in 19,4% der Fälle zu einer klinischen Unterschätzung. Eine Übereinstimmung beim N – Stadium lag in 50% der Fälle vor. Hierbei wurden 22,1% der Fälle klinisch zu hoch eingestuft und 27,9% klinisch unterschätzt. Die Übereinstimmung beim UICC-Tumorstadium lag bei 65,2% der Fälle vor, wobei 15,2% der Fälle klinisch überschätzt wurden und 19,7% klinisch einem niedrigeren Tumorstadium zugeteilt wurden.

Bei der MRT – Untersuchung stimmte das klinische mit dem histopathologischen T – Stadium in 61,1% der Fälle überein, in 27,8% der Fälle kam es zu einer klinischen Überschätzung des T– Stadiums und in 11,1% der Fälle zu einer klinischen Unterschätzung. Eine Übereinstimmung beim N – Stadium lag in 31,6% der Fälle vor, 47,4% der Fälle wurden klinisch überschätzt und 21,1% der Fälle klinisch einem niedrigeren N – Stadium zugeteilt. Die Übereinstimmung beim UICC – Tumorstadium lag bei 61,1%, wobei 27,8% der Fälle klinisch überschätzt und 11,1% der Fälle klinisch unterschätzt wurden.

Sowohl CT als auch MRT werden bei der Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt, wobei die CT vor allem aufgrund der besseren Verfügbarkeit sowie der geringeren Untersuchungskosten als Standarduntersuchung genutzt wird. Der Einsatz der MRT ist bei kleinen T1 – bzw. T2 – Tumoren sowie zur ergänzenden Diagnostik bei besonderen Fragestellungen indiziert.

Mithilfe der Sonographie – Untersuchung wurde das N – Stadium betrachtet. Eine Übereinstimmung zwischen klinischem und histopathologischem N – Stadium lag in 34,6% der Fälle vor, in 42,3% kam es zu einer klinischen Überschätzung und in 23,1% der Fälle zu einer klinischen Unterschätzung.

Die höchste Übereinstimmung zwischen cTNM und pTNM zeigte sich bei der Verwendung der Computertomographie. Eine definitive Bewertung mit histopathologischer Zuverlässigkeit ist durch das cTNM nicht möglich. In unserer Untersuchung ist der Anteil an Übereinstimmungen zwischen klinischem und histopathologischem Staging vor allem in Bezug auf den N – Status deutlich niedriger als im Literaturvergleich und als nicht zufriedenstellend anzusehen. Andere Studien zeigen ähnliche, wenig befriedigende Ergebnisse. Das korrekte klinische Staging ist weit von wünschenswerten Ergebnissen entfernt. Die reale Tumorgröße (T) und der zervikale Lymphknotenbefall (N) wurden im klinischen Staging vor allem überschätzt. Wesentlich seltener kam es zu einer klinischen Unterschätzung des T-, N- und UICC - Tumorstadiums.

Die Rate an okkulten Metastasen bei der CT – Untersuchung lag bei 28,6%. Bei der MRT – Untersuchung wurde bei einem Patienten eine klinische cN0 – Situation diagnostiziert, histopathologisch aber als pN1 eingestuft. Bei der Sonographieuntersuchung wurden weder klinisch noch histopathologisch okkulte Halslymphknotenmetastasen entdeckt.

Im Rahmen der Untersuchung der Überlebenswahrscheinlichkeiten getrennt nach Geschlecht, histopathologischem T – bzw. N – Stadium zeigte sich bei den höheren T – bzw. N – Stadien eine geringere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit.

Die relativ niedrigen 5 – JÜL in unserer Untersuchung von 38,0% liegen deutlich unter der Literatur vorhandenen Angaben.

Das Streben nach Verbesserung des Überlebens dieser Krebserkrankung benötigt neben optimalen Operationstechniken ein gewissenhaftes präoperatives klinisches Staging. Sowohl das klinische als auch das histopathologische Staging sind essentiell, um individuelle Therapiemodalitäten zu planen und eine Prognose des Patienten zu erstellen. Es wird deutlich,

dass eine definitive Bewertung mit histopathologischer Zuverlässigkeit durch die bildgebenden Verfahren nicht möglich ist. Die relativ hohe Rate an divergierenden klinischen und histopathologischen Stagingergebnissen in unserer Untersuchung, aber auch die aufgewiesenen, unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren in der Literatur, deuten die subjektive Natur und Anfälligkeit gegenüber Fehleinschätzungen der Sonographie-, CT – und MRT – Untersuchungen bei der Evaluation von Tumorgröße und regionärem Lymphknotenbefall an. Unsere Untersuchung verweist auf die Bedeutung der OP und ND als histopathologische Stagingmethode bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom. Unsere Resultate zeigen die Notwendigkeit für weitere verbesserte Methoden zur Tumorbeurteilung auf und verweisen auf den ersichtlichen Nutzen der Daten, die aus der Durchführung einer ND für eine akkurate Beurteilung und Stratifizierung gewonnen werden. Bei tendenziell sinkenden Prognosen bei Patienten mit Oropharynxkarzinom ist es trotz der vorhandenen Multimodaltherapie entscheidend, das prätherapeutische klinische Staging weiter zu verbessern und zu optimieren. In beiden Stagingssystemen gibt es dennoch mögliche Fehlerquellen.

Als Limitationen der Arbeit galten das retrospektive Studiendesign sowie die relativ geringe Patientenanzahl. Trotz der geringen Patientenzahlen wichen unsere Ergebnisse nicht deutlich von Werten anderer Studien mit höheren Patientenzahlen ab. Die Gruppen der Sonographie-, CT – und MRT – untersuchten Patienten besaßen eine unterschiedliche Größe, wodurch die statistische Aussagekraft, um die Unterschiede zu entdecken, sehr gering war und als limitierender Faktor galt.

7. Literaturverzeichnis

- Ambrosch P et al.: Efficacy of selective neck dissection: A review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surgery*. 2001; 124 (2): 180-187.
- Argiris A et al.: Head and neck cancer. *Lancet*. 2008; 371 (9625): 1695-1705.
- Becker M: Oral Cavity, oropharynx, and hypopharynx. *Semin Roentgenol*. 2000; 35 (1): 21-30.
- Boeninghaus HG und Lenarz T: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 13. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 201-205.
- Bootz F und Howaldt HP: Karzinome des oberen Aerodigitivtraktes. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien: Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. 6.Aufl. Zuckschwerdt, München, 2008, S. 1-12.
- Bootz F und Keiner S: Gestielte und freie Lappen zur Rekonstruktion des Kopf-Hals-Bereiches. *HNO*. 2005; 53 (4): 316-324.
- Bourhis J et al.: Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol*. 2006a; 24 (18): 2873-2878.
- Bourhis J et al.: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006b; 368 (9538): 843-854.
- Chi AC et al.: Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65 (5): 401-421.
- Cizmarevic B und Zargi M: Sentinel-Lymphknoten bei oralen und oropharyngealen epithelialen Tumoren. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118 (3-4): 114-119.
- Cohan DM et al.: Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 17 (2): 88-94.
- D`Cruz AK et al.: Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (6): 521-529.
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Dr. Schmitt-Thomas B: Qualitätssicherung in der Onkologie, Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002. 3. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München-Bern-Wien-New York, 2002, S. 61-71.
- Dietz A et al.: Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 266 (8): 1291-3000.
- Dietz A et al.: Lebensqualitätsmessungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen: Aktueller Stand und zukünftige Anforderungen. *HNO*. 2009; 57 (9): 857-865.

- Dietz A et al.: Induction chemotherapy (IC) docetaxel (T), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF), or TP followed by concomitant boost radiotherapy (R) with or without cetuximab (E) for functional organ preservation (FOP) of respectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC): First results of the phase II randomized DeLOS – II study. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (15) (suppl; abstr 6016).
- D`Souza G et al.: Case - control study of human papillomavirus and oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356 (19): 1944-1956.
- De Waal PJ et al.: Pre- and intra-operative staging of the neck in a developing world practice. *J Laryngol Otol.* 2003; 117 (12): 976.
- Ferlito A et al.: Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. *Oral Oncol.* 2003; 39 (5): 429-435.
- Ferlito A et al.: Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol.* 2006a; 42 (1): 14-25.
- Ferlito A et al.: Neck dissection: then and now. *Auris Nasus Larynx.* 2006b; 33 (4): 365-374.
- Fietkau R et al.: Adjuvante Behandlung von Tumoren der Kopf – Hals – Region. *Onkologe.* 2007; 13 (2): 109-117.
- Frerich B: Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. *Onkologe.* 2010; 16 (5): 527-538.
- Furukawa M et al.: The prevalence of lymph node metastases in clinically N0 necks with oral cavity squamous cell carcinoma: is CT good enough for nodal staging? *Acta Radiol.* 2014; 55 (5): 570-578.
- Gil Z und Fliss DM: Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J.* 2009; 11 (15): 296-300.
- Gillison ML: Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 2007; 29 (8): 779-792.
- Greenberg JS et al.: Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer.* 2003; 98 (3): 508-513.
- Greess H et al.: Indikation und Aussagekraft von CT und MRT im Kopf-Hals-Bereich. *HNO.* 2002; 50 (7): 611-625.
- Günzel T und Schimmer M: Lebensqualität nach primärer RT/RCT vs. operativer Therapie bei Oropharynkarzinom. *Laryngorhinootologie.* 2012; 91 (7): 451-459.
- Hasegawa T et al.: Risk factors associated with distant metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 152 (6): 1053-1060.
- Hosal AS et al.: Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope.* 2000; 110 (12): 2037-2039.

- Howaldt HP et al.: Ergebnisse aus dem DÖSAK Tumorregister. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2000; 4 (1): 216-225.
- Iro H et al.: Ergebnisse der transoralen Laserresektion bei T1-2 Karzinomen von Oropharynx, Hypopharynx und Larynx. *Laryngorhinootologie.* 2011; 90 (8): 481-485.
- Jerjes W et al.: cTNM vs. pTNM: the effect of not applying ultrasonography in the identification of cervical nodal disease. *Head Neck Oncol.* 2012; 4(5): 1-4.
- Kaschke O und Zakarneh A: Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. Neck dissection - ein wichtiges Behandlungskonzept. *HNO – Nachrichten.* 2012; 42(4): 28-33.
- Klussmann JP et al.: Humane Papillomviren und Oropharynxkarzinome. Molekulare Interaktion und klinische Auswirkung. *HNO.* 2009; 57 (2): 113-122.
- Koch WM et al.: Comparison of clinical and pathological staging in head and neck squamous cell carcinoma: results from Intergroup Study ECOG 4393/RTOG 9614. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 135 (9): 851-858.
- Kowalski LP und Sanabria A: Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007; 27 (3): 113-117.
- Krestan C et al.: Modern imaging lymph node staging of the head and neck region. *Eur J Radiol.* 2006; 58 (3): 360-366.
- Lehnerdt G et al.: Tumormarker und Prognosefaktoren bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region. *HNO.* 2010; 58 (7): 713-723.
- Lell M et al.: Oropharynxpathologie. *Radiologe.* 2009; 49 (1): 27-35.
- Lenz M und Hermans R: Imaging of the oropharynx and oral cavity. Part II: Pathology. *Eur Radiol.* 1996; 6 (4): 536-549.
- Lenz M et al.: Oropharynx, oral cavity, floor of the mouth: CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2000; 33 (3): 203-215.
- Mack MG et al.: Cervical lymph nodes. *Eur J Radiol.* 2008; 66 (3): 493-500.
- Maier H et al.: Tabak- und alkoholassoziertes Krebsrisiko im Bereich des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes. *Laryngorhinootologie.* 1990; 69 (10): 309-510.
- Maier H et al.: Berufliche Schadstoffexposition und Ernährung. Risikofaktoren für Mundhöhlen-, Rachen-, und Kehlkopfkarzinome? *HNO.* 2002; 50 (8): 743-752.
- Mantsopoulos K et al.: Primary surgical treatment of T3 glottic carcinoma: long – term results and decision – making aspects. *Laryngoscope.* 2012; 122 (12): 2723-2727.
- Mazon R et al.: Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45 (4-5): 402-408.

- Mende U et al.: Die Sonographie im Primärstaging von Kopf-Hals-Tumoren. Radiologe. 1996; 36 (3): 207-216.
- Niederhagen B et al.: Stellenwert von Computertomographie und Magnetresonanztomographie bei der Diagnostik von Malignomen der Mundhöhle und des Oropharynx. Mund Kiefer Gesichtschir. 2000; 4 (4): 217-221.
- Overgaard J et al.: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet. 2003; 362 (9388): 933-940.
- Pathak KA et al.: Selective neck dissection (I-III) for node negative and node positive necks. Oral Oncol. 2006; 42 (8): 837-841.
- Pignon JP et al.: Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69 (2): 112-114.
- Preuss SF et al.: Aktuelles zu HPV – induzierten Oropharynxkarzinomen. HNO. 2011; 59 (10): 1031-1038.
- Psychogios G et al.: Outcome and prognostic factors in T4a oropharyngeal carcinoma, including the role of HPV infection. Biomed Res Int. 2014: 1-8.
- Robert-Koch-Institut: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Institut (Hrsg), Berlin, 2010. S. 13-20.
- Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9.Ausgabe. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin, 2013. S. 24-27.
- Rosenthal D und Trotti A: Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Semin Radiat Oncol. 2009; 19: 29-34.
- Shah JP und Gil Z: Current concepts in management of oral cancer - surgery. Oral Oncol. 2009; 45 (4-5): 394-401.
- Shepard PM et al.: Therapeutic selective neck dissection outcomes. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010; 142 (5): 741-746.
- Specenier PM und Vermorken JB: Current concepts for the management of head and neck cancer: chemotherapy. Oral Oncol. 2009; 45 (4-5): 409-415.
- Swoboda H: Indikationen zur chirurgischen Therapie des Oropharynxkarzinoms. Wien Med Wochenschr. 2008; 158 (9-10): 249-254.
- Teymoortash A und Werner JA: Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen. Laryngorhinootologie. 2012; 91 (1): 102-122.

- Teymoortash A und Werner JA: Selektive Neck dissection bei Karzinomen der oberen Luft – und Speisewege. *Laryngorhinootologie*. 2013; 92 (9): 614-621.
- Tshering Vogel DW et al.: Cancer of the oral cavity and oropharynx. *Cancer Imaging*. 2010; 10: 62-72.
- Udoff RA et al.: Primary surgery for oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 143 (5): 644-649.
- Van Bremen T et al.: Vergleich des klinischen und pathologischen Staging bei Plattenepithelkarzinom des Oropharynx. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 84. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Nürnberg, 08.-12.05.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013.
- Vissink A et al.: Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Med*. 14: 199-212.
- Warnakulasuriya S: Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009; 45 (4-5): 309-316.
- Werner JA: Historischer Abriss zur Nomenklatur der Halslymphknoten als Grundlage für die Klassifikation der Neck dissection. *Laryngorhinootologie*. 2001; 80 (7): 400-409.
- Werner JA et al.: Die Neck-Dissection im Wandel der Zeit. *Onkologe*. 2001; 5 (7): 522-532.
- Werner JA et al.: Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen. Teil 1: Grundlagen zum lymphogenen Metastasierungsverhalten von Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO*. 2002a; 50 (3): 253-262.
- Werner JA et al.: Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen. Teil 2: Neck dissection beim klinischen N0-Hals. *HNO*. 2002b; 50 (4): 370-378.
- Wittekind C: TNM 2010. Was ist neu? *Pathologe*. 2010; 31 (2): 153-160.
- Wolff KD et al.: The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109 (48): 829-835.
- Yao M et al.: Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2007; 43 (3): 213-223.
- Yates CB und Phillips CD: Oral cavity and oropharynx. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2001; 30 (2): 38-59.
- Zhong J et al.: The diagnostic value of cervical lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma by using diffusion-weighted magnetic resonance imaging and computed tomography perfusion. *Biomed Res Int*. 2014; 1-7.
- Zima AJ et al.: Magnetic resonance imaging of oropharyngeal cancer. *Top Magn Reson Imaging*. 2007; 18 (4): 237-242.

8. Thesen

1. In einer retrospektiven, pseudonymisierten Untersuchung wurde bei 84 primär operierten Patienten mit einem PECA des Oropharynx das klinische Staging (cTNM) mit dem histopathologischen Staging (pTNM) verglichen. Auch das Vorhandensein von okkulten Metastasen sowie das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der histopathologischen Tumorausdehnung und des regionären Lymphknotenbefalls wurden betrachtet.
2. Die höchste Übereinstimmung zwischen prä- und postoperativem Staging konnte mithilfe der Computertomographie erreicht werden.
3. Eine definitive Bewertung mit histopathologischer Zuverlässigkeit ist durch das präoperative klinische Staging nicht möglich. Die Treffsicherheiten der bildgebenden Verfahren sind in unserer Untersuchung vor allem beim N – Stadium als unzureichend und nicht zufriedenstellend anzusehen.
4. Vor allem MRT – und Sonographieuntersuchung zeigten die Tendenz, das T –, N – und UICC – Tumorstadium klinisch ausgedehnter einzuschätzen als durch die definitive histopathologische Beurteilung nachgewiesen.
5. Die relativ hohe Rate an divergierenden klinischen und histopathologischen Stagingergebnissen in unserer Untersuchung, aber auch die aufgewiesenen, unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren in der Literatur zeigen die subjektive Natur und Anfälligkeit gegenüber Fehleinschätzungen bei der Evaluation von Tumorgröße und Halslymphknotenbefall.
6. Unsere Untersuchung zeigt deutlich die Bedeutung der Operation und Neck dissection als Stagingmethode. Nur das postoperative Staging besitzt das Potential mit geforderter Genauigkeit das definitive Tumorstadium zu bestimmen und damit für die Patienten die erforderlichen adjuvanten Therapien zu gewährleisten.
7. Dennoch ist das präoperative klinische Staging von grundlegender Bedeutung für eine erfolgreiche Therapieplanung.
8. Die Rate an okkulten Metastasen unterstreicht den Stellenwert der elektiven Neck dissection als diagnostisches Verfahren.
9. Trotz aller Fortschritte in Diagnose und multimodaler Therapie ist die Prognose von Oropharynxkarzinomen weiterhin ungünstig. Deshalb ist es entscheidend, das prätherapeutische klinische Staging weiter zu verbessern und zu optimieren. Sowohl das klinische als auch das histopathologische Staging sind essentiell, um individuelle Therapiemodalitäten zu planen und eine Prognose des Patienten zu erstellen.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Anika Theunert
Geburtsdatum: 14.09.1989
Geburtsort: Halle (Saale)
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Akademische und Schulische Ausbildung

11/2014 bis 10/2015 Promotionsstudentin an der Martin – Luther – Universität Halle – Wittenberg

11/2014 Abschluss des Medizinstudiums an der Martin – Luther – Universität Halle – Wittenberg
2. Staatsexamen

10/2008 bis 11/2014 Studium der Humanmedizin an der Martin – Luther – Universität Halle– Wittenberg

11/2014 2. Staatsexamen
08/2010 1. Staatsexamen

07/2008 Abitur, Gymnasium Philanthropinum Dessau

Berufserfahrung

seit 1.10.2015 Weiterbildung zur Fachärztin für Innere Medizin im Klinikum St. Georg in Leipzig

Halle, den 22.05.2016

Anika Theunert

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter der Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs – und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher im In – noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 22.05.2016

Anika Theunert

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In – noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 22.05.2016

Anika Theunert

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Leuten, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich bedanken.

In erster Linie gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. S. Knipping für die exzellente Betreuung in allen Phasen der Erstellung der Dissertation und für die unendliche Geduld beim Anfertigen dieser Arbeit. Er führte mich mit beeindruckender Fachkenntnis an das Thema heran und hielt meine Motivation durch seine stets engagierte Hilfe aufrecht. Des Weiteren hat er durch sein positives Denken sowie seine permanente Unterstützung einen entscheidenden Teil zu dieser Arbeit beigetragen. Ich konnte immer von seiner Kompetenz und lehrreichen Hinweisen profitieren. Er gab mir die Möglichkeit selbstständig zu arbeiten und meine eigenen Ideen zu integrieren. Ebenfalls wäre eine Veröffentlichung ohne sein entgegengebrachtes Engagement und Vertrauen, welches ich für die Fertigstellung benötigte, nie möglich gewesen. Es war mir eine große Ehre mit ihm zusammenarbeiten zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. A. Wienke (Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik) danke ich für die fachliche Unterstützung bei den statistischen Analysen.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nehmen meine Familie (inklusive Sukrö) und Großeltern ein, die mich in den vergangenen Jahren während des Studiums und bei der Anfertigung der Doktorarbeit immer tatkräftig unterstützten und ermutigten. Sie haben mir zu jedem Zeitpunkt den Rücken freigehalten und mich bestärkt.

Vielen Dank an meine Freundinnen für die gemeinsame Studienzeit. Mit dem A-Team habe ich in der knappen Freizeit die tollsten sportlichen Erfolge erreicht und damit neue Energie für die Wissenschaft gesammelt.

Danke.