

Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen

Current Advances in Diagnosis and Surgical Treatment of Lymph Node Metastasis in Head and Neck Cancer

Autoren

A. Teymoortash, J. A. Werner

Institut

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, (Direktor: Prof. Dr. J. A. Werner)

Schlüsselwörter

- Kopf-Hals-Karzinome
- lymphogene Metastasierung
- Lymphknotenmetastasen
- Neck dissection

Key words

- head and neck cancer
- lymphogenic metastasis
- lymph node metastasis
- neck dissection

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1297243>
Laryngo-Rhino-Otol 2012; 91: S102–S122 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0935-8943

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Afshin Teymoortash
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Giessen und Marburg,
Standort Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg
teymoort@med.uni-marburg.de

Inhaltsverzeichnis

	Zusammenfassung	102
1	Einleitung	102
2	Nomenklatur der Halslymphknoten und Klassifikation der Neck dissection Formen	103
3	Grundlagen der lymphogenen Metastasierung	104
4	Diagnostik der Halslymphknotenmetastasen	105
5	Richtung und Ausmaß der lymphogenen Metastasierung bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege	107
5.1	Nase und Nasennebenhöhlen	108
5.2	Lippen und Mundhöhle	108
5.3	Nasopharynx	108
5.4	Oropharynx	108
5.5	Larynx	109
5.6	Hypopharynx	109
6	Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor	109
7	Neck dissection bei klinischem N0-Hals	110
8	Exstirpation der Gl. submandibularis bei Neck dissection	111
9	Späte Halslymphknotenmetastasen	112
10	Neck dissection nach primärer Radiochemotherapie	113
11	Morbidität nach Neck dissection	114
12	Endoskopische Neck dissection	115
13	Prognostische Bedeutung von Neck dissection	115
14	Neck dissection bei Karzinomen der großen Kopfspeicheldrüsen	116
15	Neck dissection bei Malignomen der Kopfhaut	116
15.1	Plattenepithelkarzinom	116
15.2	Merkelzellkarzinom	117
15.3	Melanom	117
16	Neck dissection bei Karzinomen der Schilddrüse	118
17	Ausblick	118
	Danksagung	118
	Abstract	118
	Literatur	118

Zusammenfassung

Der Status der Halslymphknoten ist auch heute noch der wichtigste prognostische Faktor bei Kopf-Hals-Karzinomen. So richtet sich das individuelle Behandlungskonzept der Lymphabfluswege nach der Behandlung des Primärtumors sowie dem Vorliegen oder Fehlen suspekter Lymphknoten in der bildgebenden Diagnostik. Die Neck dissection kann sowohl eine therapeutische als auch eine diagnostische Zielsetzung haben. Die selektive Neck dissection ist zur Zeit das Verfahren der Wahl bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen und einem klinischen N0-Hals. Dieses Verfahren ist aus onkologischen Gründen bei akzeptalen funktionellen und ästhetischen Ergebnissen grundsätzlich zu empfehlen, vor allem unter dem Gesichtspunkt des vorerwähnten Staging-Verfahrens. In diesem Übersichtsartikel werden aktuelle Aspekte zum prä- und posttherapeutischen Staging der Halslymphknoten dargestellt und die Indikation und notwendige Ausdehnung der Neck dissection bei Kopf-Hals-Karzinomen diskutiert. Zusätzlich wird die kritische Frage behandelt, ob die Lymphknotenmetastase ein intrinsisches Risiko zur metastatischen Ausbreitung hat und damit deren Entfernung im frühesten Stadium von besonderer Bedeutung ist.

1 Einleitung

Die verschiedenen Fragen zur lymphogenen Metastasierung bei Kopf-Hals-Karzinomen wurden in einer vorangegangenen Übersichtsarbeit 1997 von Werner anlässlich der Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie in Nürnberg zusammengefasst [1]. Seitdem gibt es verschiedene aktuelle Entwicklungen auch auf diesem Gebiet, die den diesjährigen Präsidenten Prof. Dr. N. Stasche veranlassten, diese Thematik nochmals überarbeiten und demzufolge aktualisieren

zu lassen. Diesen vorausgehend werden in den nächsten Absätzen nochmals die Eckpunkte der Thematik definiert, bevor es dann in die perspektivische Betrachtung geht.

In Deutschland erkranken jährlich zwischen 10 000 und 15 000 Menschen an einem Karzinom der oberen Luft- und Speisewege. Zu den therapeutischen Optionen dieser Tumoren, bei denen es sich in über 90% um Plattenepithelkarzinome handelt, zählen neben chirurgischen Maßnahmen die Strahlen- sowie Chemotherapie und neuerdings auch die sog. Biotherapie. Hierdurch gelingt es bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten, den Primärtumor zu behandeln. Dennoch zeichnen sich Karzinome der oben genannten Regionen oftmals durch eine schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50–60% aus. Die Diskrepanz zwischen erfolgreicher Behandlung des Primärtumors einerseits und der schlechten Langzeitprognose andererseits ergibt sich aus der oft frühzeitigen und ausgeprägten lymphogenen Metastasierung, den möglicherweise erst im späteren Krankheitsverlauf auftretenden Fernmetastasen sowie der Entwicklung von Zweitkarzinomen. Während die Karzinome in einem frühen Stadium (Stadium I und II) eine 5-Jahres-Überlebensrate von insgesamt ca. 80% aufweisen, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Karzinomen im Stadium III, IVA und IVB (lokoregionäre Metastasierung) insgesamt ca. 50% und bei Patienten im Stadium IVC (Fernmetastasierung) ca. 25% [2].

Die lymphogene Metastasierung stellt den wichtigsten unabhängigen prognostischen Faktor bei Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege dar. So geht insbesondere das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen mit einer zum Teil drastischen Reduktion der Überlebensrate einher. Verschiedene pathologische Eigenschaften der Lymphknotenmetastasen haben ebenfalls prognostische Relevanz. Diese beinhalten Größe, Anzahl und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen. Lymphknotenmetastasen in Level IV und V sind insgesamt mit einer schlechteren Prognose assoziiert [3,4]. Das Vorliegen eines extrakapsulären Wachstums der zervikalen Metastasen stellt hierbei den wichtigsten prognostischen Faktor dar und ist mit einer signifikant höheren lokoregionären Rezidivrate und mit Fernmetastasen verbunden [5]. Damit kommt neben der Behandlung

des Primärtumors der Einbeziehung der lokoregionären Lymphabflusswege und der histopathologischen Untersuchung der Halslymphknoten in das Therapiekonzept der Kopf-Hals-Karzinome eine besondere Bedeutung zu.

Die Neck dissection war in ihrer langen Geschichte seit dem ersten dokumentierten Fall im Jahre 1888 durch Jawdyski einem starkem Wandel unterworfen. Die radikale Neck dissection, die später von Crile 1905 beschrieben wurde [6], war viele Jahrzehnte lang die Standardtherapie der zervikalen Lymphknoten. Seit Mitte des letzten Jahrhunderts werden Konzepte zum Erhalt der nicht-lymphatischen Halsstrukturen diskutiert. Ein verbessertes Verständnis der Lymphabflusswege der Kopf-Hals-Region, technische Verbesserungen zur Diagnostik der Halslymphknotenmetastasen sowie technische Fortschritte in der Strahlentherapie erlauben individueller und schonendere Formen der Neck dissection mit vergleichbarer lokaler Kontrollrate wie bei den radikalen Therapieformen.

2 Nomenklatur der Halslymphknoten und Klassifikation der Neck-dissection-Formen



Der Lymphabfluss der oberen Luft- und Speisewege erfolgt über insgesamt etwa 300 Lymphknoten, welche durch ein komplexes Lymphgefäßsystem miteinander in Verbindung stehen. Es steht fest, dass, abgesehen von einigen Varianten, die Lymphe entlang relativ vorhersehbarer und konstanter Lymphbahnen in bestimmte Lymphknotengruppen drainiert wird. Dies bildet die Grundlage für die Einteilung der Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich. Es gilt weiterhin die Klassifikation der Halslymphknoten aus dem Jahr 2000 durch das Komitee zur Neck dissection Klassifikation der *American Head and Neck Society* [7]. Diese hatte vor allem zum Ziel, die Nomenklatur der selektiven Neck dissection zu vereinfachen sowie die Zuordnung zu den Lymphknotenregionen mittels bildgebender Verfahren zu verbessern (☉ Tab. 1, ☉ Abb. 1).

Als Erstbeschreiber der heutzutage als radikalen Neck dissection bezeichneten Technik gilt George W. Crile, welcher im Jahre

Tab. 1 Tabellarische Darstellung der Topografie und Nomenklatur der Halslymphknoten nach [7] (LK = Lymphknoten).

Region	Bezeichnung	Begrenzung
I A	submentale LK	Zwischen den vorderen Bäuchen der Mm. digastrici und dem Zungenbein
I B	submandibuläre LK	Zwischen den vorderen und hinteren Bäuchen des M. digastricus, dem M. stylohyoideus und dem Unterkieferast
II	kraniojuguläre LK	Zwischen Schädelbasis und Unterkante des Zungenbeins um die V. jugularis interna und den N. XI gelegene LK; Anteriore (mediale) Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus und M. stylohyoideus, posteriore (laterale) Grenze: M. sternocleidomastoideus
II A		Vor (medial) einer vertikal durch den N. XI gedachten Ebene
II B		Hinter (lateral) einer vertikal durch den N. XI gedachten Ebene
III	mediojuguläre LK	Zwischen Unterkante des Zungenbeins und der Unterkante des Ringknorpels um das mittlere Drittel der V. jugularis interna lokalisierte LK Anteriore (mediale) Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus. Posteriore (laterale) Grenze: posteriore Grenze des M. sternocleidomastoideus
IV	kaudojuguläre LK	Zwischen Unterkante des Ringknorpels und Klavikula um das untere Drittel der V. jugularis interna gelegene LK Anteriore (mediale) Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus. Posteriore (laterale) Grenze: posteriore Grenze des M. sternocleidomastoideus
V	LK des posterioren Dreiecks	Um die untere Hälfte des N. XI und die A. transversa coli gelegene LK, einschließlich supraclavikulärer LK Obere Grenze: Zusammentreffen von M. sternocleidomastoideus und M. trapezius. Untere Grenze: Klavikula. Anteriore (mediale) Grenze: posteriore Grenze des M. sternocleidomastoideus. Posteriore (laterale) Grenze: Vorderkante des M. trapezius
V A		Oberhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Linie
V B		Unterhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Linie
VI	LK des vorderen Kompartiments	Prä- und paratracheale LK, präkrikoidaler (Delphischer) LK, perithyreoidale LK, einschließlich der LK entlang des N. recurrens. Obere Grenze: Zungenbein. Untere Grenze: Sternumoberkante. Laterale Grenzen: Aa. carotenes communes

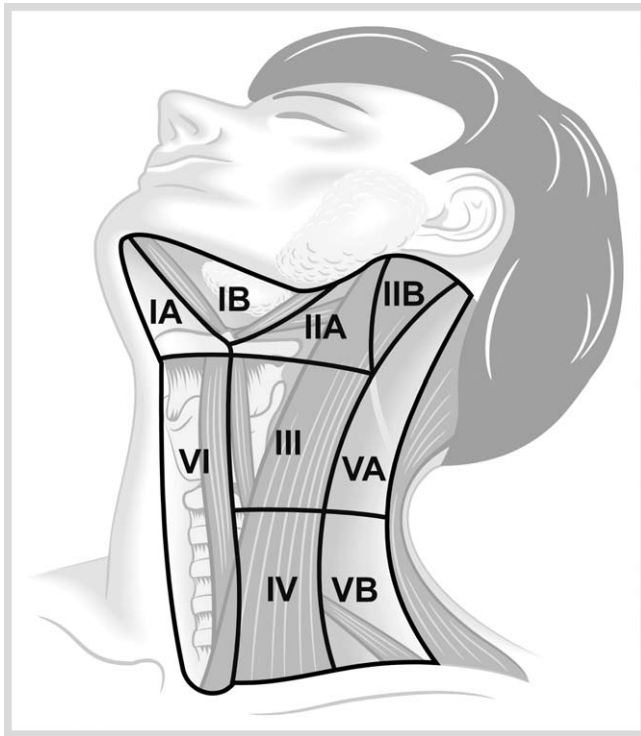


Abb. 1 Topografie der Halslymphknotenregionen unter Darstellung der für die Einteilung relevanten Halsmuskulatur. Präaurikulär ist die Gl. parotis und im Level I die Gl. submandibularis dargestellt. N. accessorius markiert die Grenze zwischen Leveln IIA und B und ist in Level V zu erkennen.

1905 seine Erfahrungen mit 105 operierten Patienten veröffentlichte [6]. Dieses Verfahren, welches die Ausräumung der ipsilateralen Level I-V und die gleichzeitige Resektion der V. jugularis interna, des M. sternocleidomastoideus sowie des N. accessorius vorsieht, wurde vor allem in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts angewandt. Da diese Technik jedoch zum Teil mit einer erheblichen postoperativen Morbidität sowie lebensbedrohlichen Komplikationen für den Patienten verbunden war, setzten sich mit Beginn der 60er Jahre zunehmend funktionserhaltende Verfahren durch. Ziel dieser zunächst als funktionelle Neck dissection bezeichneten Technik war es, durch Schonung mindestens einer der extralymphatischen Strukturen, welche im Rahmen einer radikalen Neck dissection reseziert wurden, ein Maximum an Funktion zu erhalten, ohne dadurch die Prognose für den Patienten zu verschlechtern. Gegner der funktionellen Neck dissection führten an, dass dieses Verfahren bei einem metastasierten Tumorleiden nicht radikal genug sei, andererseits viele Patienten mit klinischem N0-Hals übertherapiert würden. Grundlage für die Durchführung einer heute als selektive Neck dissection bezeichneten Operation bildet hierbei die Identifikation besonders häufig von Metastasen betroffener Lymphknotenregionen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Mit der selektiven Ausräumung einzelner Lymphknotenregionen sollte die postoperative Morbidität der Patienten weiter verringert und die funktionellen wie auch ästhetischen Ergebnisse im Vergleich zur modifiziert radikalen Neck dissection weiter verbessert werden. Die Befürworter dieser Technik führen zudem an, dass durch den Erhalt nicht befallener, immunologisch intakter Lymphknoten eine weitere Tumorausbreitung verhindert werden könnte. Neben der Anwendung als Therapieverfahren dient die selektive Neck dissection vor allem dem Tumorsta-

ging und wird zumeist elektiv bei klinischem N0-Hals sowie im Anschluss an eine primäre Strahlentherapie durchgeführt. Seitdem Neck dissection durchgeführt wird, gibt es eine Vielzahl verschiedener Formen und Nomenklaturen derselben, was unter anderem auch auf die bisweilen uneinheitliche Nomenklatur der Halslymphknotenregionen zurückzuführen ist. Ein neuer Vorschlag zur Klassifikation der Neck dissection stammt von der *Japan Neck dissection Study Group* (JNSG). Ziel dieser Arbeitsgruppe war es, verschiedene Aspekte nicht radikaler Neck dissection zu standardisieren [8]. Hierzu zählen unter anderem das Ausmaß der Lymphknotenentfernung und die Resektion nicht lymphatischer Strukturen. Dieses System unterteilt die zervikalen Lymphknoten in 3 Regionen, welche wiederum verschiedene Unterregionen enthalten. Entsprechend dem Ausmaß der Lymphknotenausräumung wird zwischen einer totalen und einer selektiven Neck dissection unterschieden. Die Beschreibung der resezierten Strukturen erfolgt mittels einer speziellen Buchstabenkombination. Hierdurch soll eine präzise und einfache Beschreibung des erfolgten Eingriffes möglich sein. Nachteil dieses Klassifikationssystems ist jedoch, dass es auf einer Lymphknoteneinteilung basiert, welche sich von der bisher anerkannten Terminologie unterscheidet. Eine Modifikation dieses Klassifikationssystems wurde kürzlich vorgestellt [9]. Die Vorteile sowie die mögliche Etablierung dieses neuen Staging-System bleiben abzuwarten.

Die aktuell anerkannte und meist verwendete Klassifikation der unterschiedlichen Neck dissection Formen bezieht sich auf ein durch die Arbeitsgruppe um Robbins erstelltes Klassifikationssystem, welches zuletzt 2008 überarbeitet wurde [10]. Hierbei wurde die Grenze zwischen dem Level IB und IIA, welche durch den M. stylohyoideus gebildet wird, für bessere radiologische Zuordnung als eine vertikale Fläche dorsal der Gl. submandibularis definiert. Ähnlich wird auch die Grenze zwischen Level III und IV zu Level VI, welche durch den M. sternohyoideus gebildet wird, in der axialen Ebene als mediale Seite der A. carotis communis angenommen. Diese Klassifikation stellt eine einfache und etablierte Einteilung der Halslymphknoten für Kopf-Halschirurgen, Onkologen und Radiologen dar und soll international einheitlich eingesetzt werden [11]. Zu vermuten ist jedoch, dass auch in Zukunft weitere Überarbeitungen und Abwandlungen dieser Nomenklatur erfolgen werden.

3 Grundlagen der lymphogenen Metastasierung



Lymphangiogenese stellt einen wesentlichen Schritt der lymphogenen Metastasierung bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege dar. Der genaue molekulare Mechanismus dieses mehrschrittigen Prozesses ist nicht in allen Details bekannt. Unterschiedliche lymphangiogenetische Zytokine des Plattenepithelkarzinoms insbesondere VEGF-C und -D, die vor allem im Bereich der Tumordinvasionsfront exprimiert werden, stimulieren die Entstehung von Lymphgefäßen auf unterschiedliche Weise [12]. Es konnte festgestellt werden, dass die erhöhte Expression der letztgenannten Zytokine mit hoher Lymphgefäßdichte und lymphogener Metastasierung vergesellschaftet ist [13].

In Plattenepithelkarzinomen mit stattgefundener lymphogener Metastasierung konnte eine signifikant höhere Anzahl intra- und peritumorale lymphatische Gefäße nachgewiesen werden, wobei diese Gefäße zahlreicher und großlumiger im peritumoralen Bereich als direkt innerhalb des Tumorgewebes lokal-

isiert waren [14]. Es konnte gezeigt werden, dass Lymphgefäß-Endothelien, die durch Zungenkarzinomzellen induziert wurden, eine hohe Proliferation zeigen und in der Lage sind, kapillarähnliche Strukturen zu bilden [15]. In einigen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Lymphgefäßdichte im Tumorbereich mit hoher Metastasierungsrate und schlechter Prognose assoziiert zu sein scheint [16, 17]. So wird die tumor-induzierte Lymphangiogenese als ein wichtiger Schritt der lymphogenen Metastasierung angenommen.

Lymphatisches Endothel stellt nicht nur den Grenzbereich der lymphatischen Gefäße dar, sondern ebenso eine interaktive Oberfläche für Tumorzellen. So zeigen auch die Lymphgefäß-Endothelien wie die Tumorzellen ein hohes Maß an phänotypischen Änderungen. Verschiedene Rezeptoren der Lymphgefäß-Endothelien wie CLEVER-1 (common lymphatic endothelial and vascular endothelial receptor-1), Mannose-Rezeptor, LYVE-1 (lymphatic vascular endothelial protein-1) spielen eine Rolle bei der Tumorzell-Adhäsion an lymphatisches Endothel und deren Migration in das Lymphgefäßsystem. Vor Kurzem wurden bei Zungenkarzinomen in induzierte Lymphgefäß-Endothelien die Expression der Chemokine CXCL1, CXCL5, CXCL6, CCL2, CCL7, CCL17 und CCL20 festgestellt, die die Migration von Tumorzellen ermöglichen sollen [18]. Es konnte festgestellt werden, dass durch die Inhibition der lymphangiogenetischen Eigenschaften der Lymphgefäß-Endothelien die Metastasierungsrate signifikant reduziert werden kann. Die Interaktion der Tumorzellen mit tumor-induzierten Lymphgefäß-Endothelien, die unterschiedliche Chemokine sezernieren und Rezeptoren an ihrer Oberfläche bilden, ist der entscheidende Schritt der Migration der Tumorzellen in die Lymphgefäßbahn [19].

In einem weiteren Schritt lösen sich die Tumorzellen, die während des ganzen Prozesses ihren Phänotyp ändern, von ihrem Verbund und folgen den chemotaktischen Gradienten im Gewebe in Richtung Lymphgefäße. Tumorzellen, die sich von ihrem Verbund lösen sezernieren proteolytische Enzyme wie MMP-9 (Metalloprotease-9) für lokale Tumorinvasion und exprimieren spezifische Adhäsionsmoleküle [20]. Nach der Bindung der Tumorzellen mit Lymphgefäß-Endothelien und ihrem Eintritt in das Gefäßlumen werden sie durch ein afferentes Lymphgefäß in Sentinel-Lymphknoten drainiert.

Verschleppte disseminierte Tumorzellen in Lymphknoten sinus können nur immunhistochemisch und molekulargenetisch nachgewiesen werden. Die in die Lymphknoten drainierten Tumorzellen können proliferieren und kleine über 3 mm große Foki als Mikrometastase in der Regel im Randsinus bilden (◉ **Abb. 2**). Mit der Vergrößerung der metastatischen Absiedlung ändert sich die Binnen-Architektur und die Durchblutung des Lymphknotens durch Bildung neuer Blutgefäße um den metastatischen Bereich. Parallel dazu kommt es zu einer Vergrößerung des befallenen Lymphknotens. Diese Änderungen können teilweise mittels Ultraschall und Dopplersonografie verfolgt werden. Wenn der gesamte Lymphknoten von Tumorzellen befallen ist und Lymphknoten eine Größe bis zu 20 mm aufweist, kann in der Regel der Lymphknotenhilus nicht mehr identifiziert werden. Ab dieser Größe können auch nekrotische Areale mittels Ultraschall nachgewiesen werden [21] (◉ **Abb. 3**). Zu diesem Zeitpunkt kann die Lymphknotenkapsel von Tumorzellen noch respektiert werden. Ein weiteres Wachstum zeigt jedoch Kapselinfiltration und den extrakapsulären Nachweis von Tumorzellen. Diese Veränderungen wurden schematisch in ◉ **Abb. 4** dargestellt. Ein extrakapsuläres Wachstum kann bei ca. 70% der Lymphknoten über 3 cm vorkommen, während Lymphknoten

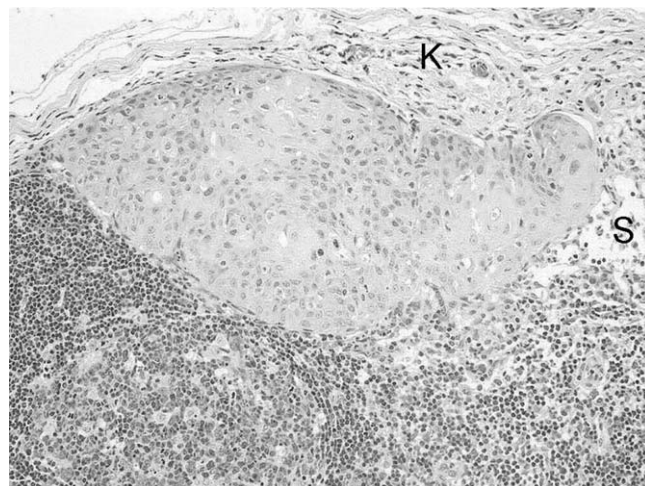


Abb. 2 Histologische Darstellung einer Mikrometastase eines Plattenepithelkarzinoms im Randsinus eines Halslymphknotens, HE 200x. K = Lymphknotenkapsel, S = Randsinus.



Abb. 3 Sonografische Darstellung einer Halslymphknotenmetastase mit Maximaldurchmesser von 18 mm und echoarmer zentraler Nekrose.

kleiner als 3 cm in ca. 40% der Fälle ein extrakapsuläres Wachstum aufweisen können [22]. In einer prospektiven Untersuchung wurden 96 Neck dissection Präparate bei 63 Patienten mit klinischem N0-Hals, die eine selektive Neck dissection bekamen, histologisch analysiert [23]. 19 Patienten (30,2%) hatten okkulte Lymphknotenmetastasen. Unter diesen Patienten hatten 12 einen Nachweis von extrakapsulärem Wachstum. Das sind 19% der Patienten mit einem klinischen N0-Hals und 63,2% der Patienten mit okkulten Metastasen. Der genaue Mechanismus des extrakapsulären Wachstums insbesondere bei kleinen Lymphknoten ist bisher unklar.

4 Diagnostik der Halslymphknotenmetastasen

Die sichere Diagnostik der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen stellt weiterhin ein klinisches Problem dar. Das liegt insbesondere an den anatomischen Besonderheiten der Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich. Hierfür besonders charakteristisch sind zum einen das enge räumliche Nebeneinander von Primärtumor und drainierenden Lymphknotenregionen und zum anderen ein sehr dichtes Lymphgefäßsystem und

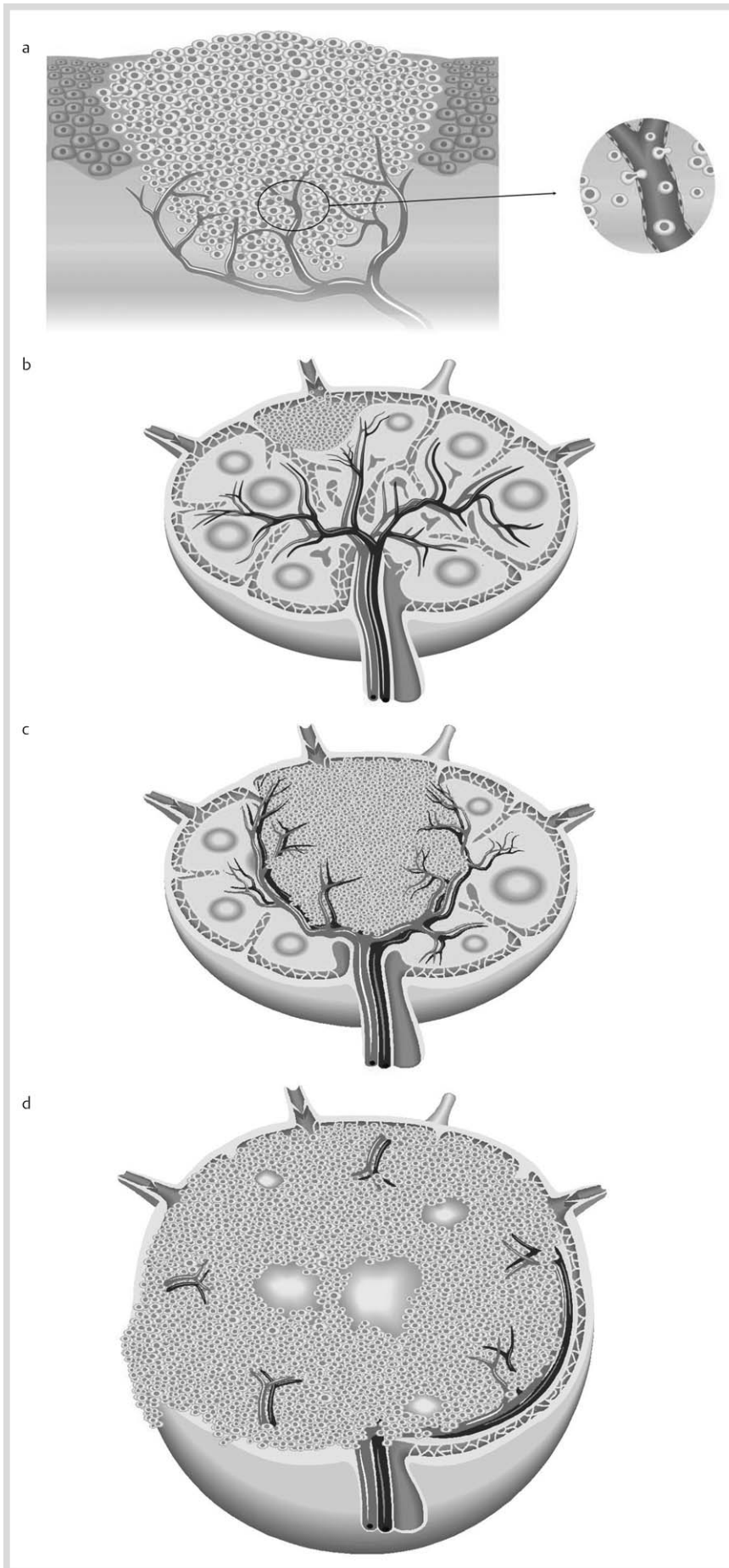


Abb. 4 Schematische Darstellung der mehrstufigen Entwicklung einer Halslymphknotenmetastase. **a** Tumorinduzierte Lymphangiogenese im intra- und peritumoralen Bereich und Eintritt der Tumorzellen in Lymphgefäßsystem, **b** Entwicklung einer Mikrometastase im Randsinusbereich, **c** Vergrößerung der Lymphknotenmetastase und die damit verbundene Veränderung der Angioarchitektur des befallenen Lymphknotens durch kurvenförmige Verlagerung der metastasennahen Gefäße und Entstehung avaskulärer Zone im Metastasenbereich, **d** Extrakapsuläres Wachstum mit Darstellung von aberranten und subkapsulären Gefäßen sowie nekrotischen Arealen im Bereich der Metastase.

die hohe Gesamtanzahl von zervikofazialen Lymphknoten. Hinzu kommt die Problematik der Mikrometastasen und die Tatsache, dass eine große Anzahl der zervikalen Metastasen eine Größe von weniger als einem Zentimeter besitzen.

Die Sensitivität der alleinigen Inspektion und Palpation zum Nachweis der Halslymphknotenmetastasen beträgt ca. 60–70%, während die entsprechenden Werte für die MRT und CT in der Literatur zwischen 65–88% variieren [24,25]. Als aussagekräftigstes Verfahren zum Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung gilt derzeit die B-Bild-Sonografie, ergänzt durch die Doppler-Sonografie in Kombination mit einer sonografisch gesteuerten Aspirationszytologie. Diese verfügt nach den Ergebnissen einer vergleichende Meta-Analyse über eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 98% und ist damit sowohl der CT als auch der MRT überlegen [26]. Diese Untersuchung ist eine weit verbreitet verfügbare und kostengünstige Methode, die ohne großen zeitlichen und organisatorischen Aufwand wiederholt werden kann. Hinzu kommt, dass die Sonografie eine detailliertere Untersuchung der intranodalen Architektur ermöglicht, während die Diagnose der Lymphknotenmetastasen mittels Schnittbilddiagnostik hauptsächlich auf Messungen der Knotengröße basiert. Eine wesentliche Einschränkung der Sonografie ist insbesondere die fehlende Darstellung der tiefen Halsweichteile wie retropharyngeale Lymphknoten. Da jedoch in ca. 15–25% aller okkulten Metastasen Mikrometastasen vorliegen können, kann keines der genannten diagnostischen Verfahren eine höhere Sensitivität als ca. 80% erreichen, wenn nicht zugleich die Spezifität stark abnimmt. Es soll hier nicht unerwähnt bleiben, dass die Aussagekraft der jeweiligen bildgebenden Diagnostik ganz maßgeblich von der Erfahrung des Untersuchers abhängt.

Die Bedeutung von PET zur Diagnostik der Halslymphknotenmetastasen wird kontrovers diskutiert. Die bisherigen Untersuchungen unterstützen nicht den routinemäßigen klinischen Einsatz von PET zur prätherapeutischen Evaluation des Lymphknotenstatus bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom, darunter auch Patienten mit klinischem N0-Hals [27]. Eine Meta-Analyse zeigte, dass die PET-Untersuchung insgesamt eine Sensitivität von bis zu 80% und Spezifität von 86% erreichen kann, jedoch nur die Hälfte der Patienten mit klinischem N0-Hals und histologisch nachgewiesener Metastasierung mittels PET identifiziert werden können [28].

Auch bei Patienten mit bestrahltem Hals ist der Lymphknotenstatus von Bedeutung. Die Indikation zur möglichen Planung von Neck dissection nach erfolgter Radiochemotherapie ist vom Nachweis intranodalen Tumoresidualgewebes abhängig. Es besteht weiterhin Unklarheit darüber, wie das Ansprechen von Lymphknotenmetastasen nach der erfolgten Bestrahlung mit Sicherheit verifiziert werden kann. Klinische und radiologische Untersuchungen sind nicht in der Lage, die pathologischen Veränderungen im Bereich der bestrahlten Lymphknoten mit Sicherheit zu bestimmen. Obwohl der Stellenwert der sonografisch-gesteuerten Feinnadelpunktion zur Bestimmung der zervikalen Ansprechrate bisher noch nicht intensiv analysiert wurde, wird von einer Sensitivität von ca. 80% berichtet [29].

Durch die Kombination von anatomischen und metabolischen Daten hat PET-CT eine höhere Sensitivität und Spezifität als CT und MRT zur Diagnostik von nodalem Residualgewebe nach Radiochemotherapie [30]. Aufgrund des vergleichsweise hohen negativen prädiktiven Wertes von PET-CT wird diese Untersuchung zunehmend zum Nachweis von Residualtumoren nach Radiochemotherapie empfohlen. Retrospektive Untersuchungen

können eine Korrelation der PET-CT-Untersuchung mit den pathologischen Ergebnissen der Neck dissection-Präparate zeigen [31,32]. Prospektiv wurde der Stellenwert von PET-CT zur Bestimmung von nodalem Residualgewebe nach Radiochemotherapie bei 30 Patienten durch histologische Untersuchung oder Nachsorgeuntersuchung analysiert [33]. Der positive prädiktive Wert betrug 100% und der negative prädiktive Wert 50%. In dieser Untersuchung war die mediane Nachsorgezeit 28 Monate und PET-CT wurde durchschnittlich 3,2 Monate nach Radiochemotherapie durchgeführt.

PET-CT wird trotz ihrer relativ schlechten Verfügbarkeit durchaus als kosteneffektiv zur posttherapeutischen Evaluation von Lymphknotenstatus eingestuft [34]. Zum Nachweis von Residualtumoren nach Radiochemotherapie mittels CT-Untersuchung wird eine vollständige Ansprechrate von 63% bei N2-Hals und ca. 40% bei N3-Hals festgestellt [35]. Nach Einsatz von PET-CT anstelle von CT kann die diagnostizierte Ansprechrate auf bis zu 30% erhöht werden und so kann bei einer relevanten Anzahl von Patienten auf Neck dissection verzichtet und Kosten gespart werden.

Vorgenannte Ausführungen zusammenfassend ist festzustellen, dass als Goldstandard zur Diagnostik der Lymphknotenmetastasen unverändert die histologische Aufarbeitung des Neck dissection-Präparats gilt. Die histologische Untersuchung des Neck dissection-Präparates insbesondere zur Bestimmung der okkulten Lymphknotenmetastasen, der Anzahl, Lokalisation und Größe der Metastasen sowie Vorhandensein eines eventuell vorliegenden perinodalen Wachstums ist von größter klinischer Bedeutung. Als Standard gilt die Anfertigung eines histologischen Schnittpräparates pro Paraffinblock und die lichtmikroskopische Untersuchung des Schnittes nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung [36]. Es steht jedoch fest, dass die routinemäßig durchgeführte histologische Untersuchung der Halslymphknoten nicht in der Lage ist, sämtliche okkulten Metastasen zu entdecken. Bei bis zu 10–15% der Patienten mit pN0-Hals nach Neck dissection können zu dem späte Halslymphknotenmetastasen auftreten. Hierzu verweisen wir auf Kapitel 9. Des Weiteren können durch immunhistochemische Untersuchungen der Halslymphknoten für Zytokeratine in ca. 15% der Fälle okkulte subpathologische Metastasen nachgewiesen werden, die in der Routine-Histologie nicht erkannt wurden [37]. Durch den Einsatz der molekulargenetischen Verfahren wie quantitative RT-PCR für Zytokeratine 5 oder 14 kann der Nachweis subpathologischer Metastasen weiter optimiert werden [38]. Ein Problem hierbei ist die Spezifität der positiven Ergebnisse ohne morphologisches Korrelat und natürlich die Praktikabilität dieses Verfahrens.

Es soll abschließend erwähnt werden, dass die prognostische Relevanz der Mikrometastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen weiterhin nicht geklärt ist, obwohl diesen in einigen wenigen Untersuchungen eine prognostische Bedeutung beigemessen wird [39].

5 Richtung und Ausmaß der lymphogenen Metastasierung bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege

Das unterschiedliche Dichte- und Verteilungsmuster der Lymphbahnen im Primärtumorgebiet und verschiedene Aspekte zur lymphogenen Invasion von Tumorzellen bilden die morphologische Grundlage zur bevorzugten Metastasierungsrichtung eines

Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass die angegebenen Lymphflussrichtungen eine große Variabilität aufweisen können und als bevorzugte Drainagerichtungen zu verstehen sind [40].

5.1 Nase und Nasennebenhöhlen

Die sinusnasalen Plattenepithelkarzinome mit einem Anteil von ca. 60% der Karzinome der genannten Region weisen eine Metastasierungsrate von ca. 10% auf. Sie steigt mit Infiltration des Nasenbodens, Columella und Oberlippe. Lymphknoten der Level I, II und parotideale sowie retropharyngeale Lymphknoten sind bevorzugte Metastasierungsgebiete. Eine Infiltration des Kieferhöhlenbodens erhöht die Metastasierungsrate der Kieferhöhlenkarzinome aufgrund des ausgedehnten lymphatischen Netzwerkes im Bereich des Nasenbodens und des harten Gaumens im Vergleich zu den anderen Nasennebenhöhlen. So ist die Metastasierungsrate der T2-Kieferhöhlenkarzinome höher als T3- und T4-Karzinome [41].

5.2 Lippen und Mundhöhle

Die Lymphe aus der Unterlippe fließt in Lymphknoten der Level I, während die Oberlippenkarzinome die bukkalen und parotidealen Lymphknoten befallen können. Die Unterlippenkarzinome, welche ca. 95% der Lippenkarzinome ausmachen, zeigen eine relativ geringe Metastasierungsrate. Die Größe des Karzinoms korreliert mit der Metastasierungsrate. Für T1-T2-Karzinome wird sie mit Werten bis zu 30% und für T3-T4-Karzinome mit Werten über 60% angegeben.

Die Lymphe aus dem vorderen Mundhöhlenbereich fließt vorwiegend zu den Lymphknoten des Level I, während die hinteren Anteile auch zu den Lymphknoten der Level II drainieren können. Im Gegensatz zu diesem bekannten Metastasierungsverhalten können Zungenkarzinome als häufigste Karzinome der Mundhöhle (25–40%) in bis zu ca. 10% der Fälle isoliert die Lymphknoten der Level IV befallen. In einer retrospektiven Untersuchung von 277 Zungenkarzinomen wurden in 15,8% der Fälle Metastasen in Level III oder IV ohne Lymphknotenbefall der Level I und II festgestellt [42].

Ein Teil der Karzinome des vorderen Mundhöhlenbereiches können die sog. linguale Lymphknoten des Mundbodens befallen, die oberhalb des M. mylohyoideus lokalisiert sind. Da diese Lymphknoten im Rahmen der Neck dissection nicht entfernt werden, können sie als Ursache der Lokalrezidive in Frage kommen. Der Stellenwert dieser Lymphknoten ist noch nicht genau bekannt, sollte jedoch im Rahmen der präoperativen Bildgebung ein Verdacht auf Befall der genannten Lymphknoten vorliegen, ist die Ausräumung dieser Knoten indiziert [43].

Zirka 50% der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom weisen Lymphknotenmetastasen auf, wobei Zungenkarzinome aufgrund der hohen Lymphgefäßdichte und muskulären Struktur der Zunge die höchste Metastasierungsrate zeigen. Die Inzidenz der okkulten Lymphknotenmetastasen bei T1- und T2-Karzinomen der Mundhöhle beträgt ca. 30–40%.

Die Metastasierungsneigung der Mundhöhlenkarzinome steht in direkter Relation zu der Tumorgröße und insbesondere dessen Infiltrationstiefe. Eine Multivariante Analyse der klinischen und histopathologischen Tumoreigenschaften der Zungenkarzinome zeigte, dass nur die Tumordinfiltrationstiefe einen prädiktiven Wert für zervikale Metastasierung aufweist [44]. Ein Cut-off-Wert von 4 mm für die Tumordinfiltrationstiefe wurde in einer Metaanalyse der metastasierten Mundhöhlenkarzinome als Prä-

diktor für die zervikale Metastasierung festgelegt [45]. Die präoperative MRT-Untersuchung ist in der Lage, die Tumordinfiltrationstiefe mit sehr hoher Korrelation mit den histologischen Messungen zu bestimmen, wobei die Werte durch MRT-Messungen um ca. 10% größer als histologisch bestimmte Werte der Infiltrationstiefe sind [46,47]. Diese Differenz wird auf eine Gewebeschrumpfung im Rahmen der Gewebefixierung zurückgeführt.

5.3 Nasopharynx

Da die Radiotherapie die primäre Behandlung der Nasopharynxkarzinome darstellt, wird das Metastasierungsmuster der Nasopharynxkarzinome, welche früher durch Palpation des Halses evaluiert wurden, durch Schnittbild-Untersuchung festgelegt. So konnte festgestellt werden, dass die retropharyngealen Lymphknoten die erste Metastasierungsstation der Nasopharynxkarzinome darstellen und bei 94% der metastasierten Nasopharynxkarzinomen befallen sein können [48]. In einer Untersuchung von 786 Patienten mit einem metastasierten Nasopharynxkarzinom zeigten 13% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen in Level II keine retropharyngeale Beteiligung [49]. Da nur ein geringer Anteil der Patienten mit metastasierten Nasopharynxkarzinomen Lymphknotenmetastasen in anderen Halsregionen ohne Befall der Lymphknoten im retropharyngealen Bereich und Level II zeigen [50,51], wird der Lymphabfluss des Nasenrachens vorwiegend in die retropharyngealen Lymphknoten und Lymphknoten der Level II angenommen.

Nasopharynxkarzinome zeigen eine höhere Metastasierungsrate im Vergleich zu anderen Kopf-Hals-Karzinomen und können bereits bei der Erstdiagnose eine Metastasierungsrate von bis zu 90% aufweisen. In einer retrospektiven Untersuchung von 4768 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom wurden klinisch bei 75% der Patienten vergrößerte zervikale Lymphknoten festgestellt, wobei dies bei 37% das Erstsymptom war [52].

5.4 Oropharynx

Der Lymphabfluss der Oropharynxregion erfolgt überwiegend zu den Lymphknoten der Level II, III und zu den retropharyngealen Lymphknoten. Die Karzinome im Bereich der Hinter- und Seitenwand metastasieren bevorzugt in retropharyngeale Lymphknoten und Lymphknoten des Level II.

Die Beteiligung der retropharyngealen Lymphknoten bei Oropharynxkarzinomen wird mit einer Häufigkeit von ca. 15–50% angegeben. In einer Untersuchung von 77 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom erfolgte neben Tumorsektion und Neck dissection die Ausräumung der retropharyngealen Lymphknoten. Es konnten histologisch bei 29% (11/38) der Patienten mit einem Karzinom der Hinter- und Seitenwand retropharyngeale Metastasen nachgewiesen werden [53]. Histopathologisch konnten in einer weiteren Untersuchung bei 26% der Oropharynxkarzinome retropharyngeale Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden [54]. Radiologisch wurden mittels PET-CT bei ca. 21% der Oropharynxkarzinome retropharyngeale Lymphknotenmetastasen identifiziert [55]. Eine Kritik gegenüber der primär chirurgischen Therapie der Oropharynxkarzinome ist die nicht routinemäßige Resektion der retropharyngealen Lymphknoten im Rahmen der Neck dissection und die mit der Resektion der genannten Lymphknoten verbundene Morbidität. Während in einigen Untersuchungen gezeigt wurde, dass das Auftreten von retropharyngealen Metastasen per se keine prognostische Relevanz besitzt [53,54], zeigte jedoch eine weitere retrospektive Untersuchung von 208 Patienten, dass die retro-

pharyngealen Lymphknotenmetastasen signifikant die lokoregionäre Rezidivrate bestimmen und die Prognose der betroffenen Patienten negativ beeinflussen können [56].

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Infektion mit HPV, insbesondere den Typen 16, bei der Entstehung einer Untergruppe der Oropharynxkarzinome eine wichtige Rolle spielt. Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen sind in der Regel jüngere Patienten mit reduziertem Tabak-Alkohol-Konsum, die eine bessere Prognose zu haben scheinen als Patienten mit HPV-negativen Oropharynxkarzinomen. Trotz insgesamt besserer Prognose weisen HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome eine höhere Metastasierungsrate auf [57]. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen positivem HPV-Status und zervikaler Metastasierung bei Oropharynxkarzinomen festgestellt [58]. Eine mögliche Erklärung für die bessere Prognose der HPV-positiven Karzinome ist die vergleichsweise geringere perineurale und perivaskuläre Infiltration dieser Karzinome [57] und insbesondere tumor-assoziierte immunologische Reaktionen der HPV-positiven Zellen [59].

5.5 Larynx

Die Lymphe des supraglottischen und glottischen Bereiches fließt vorwiegend in die Lymphknoten der Level II und III. Die subglottische Lymphe wird zu den Lymphknoten der Level III und IV drainiert. Lymphknoten der Level I und V werden bei Larynxkarzinomen nur selten befallen. Das Vorkommen des sog. Delphi-Lymphknotens im Level VI ist altersabhängig und bei der Hälfte der erwachsenen Patienten zu erwarten. Dieser präalaryngeale Lymphknoten erhält einen Zufluss aus dem Bereich des Petiolus, der vorderen Kommissur und der Subglottis und kann auch bei Hypopharynx- und Schilddrüsenkarzinom betroffen sein. Metastatischer Befall dieser Knoten kann mit schlechter Prognose und einer hohen Rate an lokoregionären Rezidiven assoziiert sein [60].

Die Metastasierungsfrequenz laryngealer Karzinome variiert entsprechend der Tumorlokalisation und Ausdehnung. Circa 40% aller supraglottischen Karzinome zeigen eine lokoregionäre Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose. Für die supraglottische Region wird sie für T1-Karzinome mit Werten zwischen 6–25%, für T2-Karzinome zwischen 30–70% und für T3- und T4-Karzinome zwischen 65–80% angegeben. Trotz moderner Stagingverfahren beträgt die Inzidenz der okkulten zervikalen Metastasen bei supraglottischen Karzinomen über 20%.

Die glottischen Karzinome zeigen eine vergleichsweise geringe Metastasierungsrate, welche mit relativ geringer Lymphgefäßdichte im glottischen Bereich in Zusammenhang gebracht wird. Die höchste Dichte an Lymphkollektoren des Kehlkopfes ist in dem von Epiglottis, Taschenfalte und aryepiglottischer Falte gebildeten Dreieck zu finden.

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Stimmlippenmotilität und Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen bei den glottischen Karzinomen. Während die mobilen Stimmlippen ein dynamisches Lymphabflusshindernis darstellen, kommt es mit zunehmender Bewegungseinschränkung der Stimmlippen (T2–T3) zu einem ungehinderten Lymphabfluss in die lokoregionären Lymphknoten. Die extralaryngeale Ausbreitung dieser Karzinome ist mit einer deutlich erhöhten Metastasierungstendenz vergesellschaftet (T4). So ist bei einem T1a-Stimmlippenkarzinom keine lymphogene Metastasierung zu erwarten, während für T2-Karzinome Werte zwischen 5–10%, für T3-Karzinome zwischen 10–20% und für T4-Karzinome zwischen 25–40% angenommen werden [40].

5.6 Hypopharynx

Aus dem Hypopharynx fließt die Lymphe über die Kollektoren zu den Lymphknoten der Level II, III und seltener IV. Der Lymphabfluss der Hypopharynxhinterwand erfolgt in aller Regel zunächst in die retropharyngealen Lymphknoten, deren Lymphe über Kollektoren an die Lymphknoten der Level II und III weitergeleitet werden. Ein Befall der Lymphknoten in Level I oder Level V ist bei Hypopharynxkarzinom auch bei N+-Hals selten und es wird in der Regel von Lymphknotenmetastasen in den anderen Halsregionen begleitet [61,62].

Die Inzidenz der Lymphknotenmetastasen bei Hypopharynxkarzinom beträgt ca. 65–80% und die der okkulten Lymphknotenmetastasen wird mit ca. 30–40% angegeben. Es gibt keine unmittelbare Beziehung zwischen der Tumorgröße und der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei Karzinomen im Bereich des Hypopharynx. Die Inzidenz der lymphogenen Metastasierung wird vorwiegend durch die maximale Invasionstiefe des Karzinoms bestimmt. Des Weiteren wird die Metastasierungsrate durch den Differenzierungsgrad des Primärtumors signifikant beeinflusst. Die gering oder undifferenzierten Karzinome zeigen häufiger eine lokoregionäre Metastasierung als besser differenzierte Karzinome.

Basierend auf histopathologischen und radiologischen Befunden wurden bei ca. 13% der Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom retropharyngeale Metastasen festgestellt [63]. Radiologisch wurde mittels PET-CT bei ca. 11% der Hypopharynxkarzinome retropharyngeale Lymphknotenmetastasen identifiziert [64]. Retropharyngeale Metastasen treten vor allem bei Karzinomen im retrocricoidalen Bereich und der Rachenhinterwand auf. Die Überlebensrate der Patienten mit Hypopharynxkarzinomen scheint unabhängig von retropharyngealen Metastasen zu sein [63,65].

6 Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor



Bei ca. 2–5% der Kopf-Hals-Karzinome handelt es sich um die Halslymphknotenmetastase eines unbekanntes Primärtumors (CUP-Syndrom). Diese Metastasen sind vorwiegend im Bereich der jugulodigastrischen und mediojugulären Lymphknoten lokalisiert. Bei kaudojugulären Metastasen handelt es sich in der Regel um Metastasen von Primärtumoren außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches. Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einem CUP-Syndrom weisen unbekannte Plattenepithelkarzinome im Bereich der Tonsillen, des Zungengrundes und des Nasopharynx auf, sodass die Lokalisation des Primärtumors durch ipsilaterale Tonsillektomie und blinde Probeentnahmen aus dem Zungengrund und Nasopharynx ausgeschlossen werden soll. Bei Patienten mit einem CUP-Syndrom soll weiterhin neben der HNO-ärztlichen Spiegeluntersuchung ein CT oder MRT des Kopf-Hals-Bereiches vor der geplanten Panendoskopie empfohlen werden.

Es konnte in einer kürzlich publizierten prospektiven Studie festgestellt werden, dass PET-CT die Detektionsrate von Primärtumoren bei CUP-Syndrom signifikant verbessern kann [66]. Eine aktuelle Metaanalyse von 11 Untersuchungen zum PET-CT zeigte eine Detektionsrate von 37% für Primärtumor mit einer Sensitivität und Spezifität von 84% [67]. Verschiedene Einschränkungen der bisherigen Studien wie uneinheitliche Untersuchungsprotokolle, nicht standardisierte Auswertung und relativ hohe falsch-positive Ergebnisse im Oropharynxbereich limi-

tieren den routinemäßigen Einsatz dieses Verfahrens zur CUP-Diagnostik [68].

Das primäre Ziel der Therapie bei CUP-Syndrom ist die lokale Kontrolle des ipsilateralen metastatischen Halslymphknotenbefalls, der okkulten Metastasen der kontralateralen Halsseite und des unbekanntem Primärtumors als Ursache der Metastasierung. Retrospektive Untersuchungen berichten über verschiedene Verfahren wie Neck dissection, Radiotherapie und Chemotherapie zur Behandlung des Halses, wobei der Chemotherapie nur bei ausgedehnter Metastasierung eine Bedeutung beigemessen wird.

Der Stellenwert der Neck dissection bei CUP-Syndrom wird weiterhin kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit einem pN1-Hals ohne extrakapsuläres Wachstum ist durch die alleinige Neck dissection oder Radiotherapie ähnliche hohe lokale Kontrollraten zu erzielen, wobei es sich bei den ausschließlich retrospektiven Arbeiten hierzu um kleine Anzahl von Patienten handelt [69]. Hierbei ist wiederum zu beachten, dass ein extrakapsuläres Wachstum besonders bei kleineren Lymphknoten häufig nur durch eine chirurgische Therapie auszuschließen ist. So soll bei einer isolierten Lymphknotenmetastase ohne extrakapsuläres Wachstum die Therapie des Halses durch Neck dissection oder Radiotherapie ergänzt werden. Diese Vorgehensweise verdeutlicht die Anhängigkeit der Therapieoptionen von der Genauigkeit der durchgeführten Diagnostik und festgestellten Ausdehnung der lymphogenen Metastasierung.

Bei allen anderen Patienten außer pN1-Hals und bei Patienten mit einem extrakapsulärem Wachstum ist eine kombinierte Behandlungsmodalität erforderlich. Empfohlen wird Neck dissection in Kombination mit Radiotherapie. Es wird von einer besseren lokoregionären Kontrolle nach durchgeführter Neck dissection in Kombination mit Radiotherapie als nur alleiniger Radiotherapie berichtet [70]. In Gegensatz dazu wird in einer anderen Arbeit der Stellenwert der Neck dissection vor der geplanten Radiotherapie bei CUP-Syndrom evaluiert [71]. Es konnte festgestellt werden, dass die Überlebensrate sowie die lokoregionäre Kontrollrate unabhängig von Neck dissection war. Die 8-Jahres-Überlebensrate zeigte keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit und ohne Neck dissection.

Ein Vergleich der Daten aus der Literatur zeigt, dass Neck dissection im Kombination mit Radiotherapie der beiden Halsseiten und potentielle Tumor-Schleimhautareale die besten Resultate bezüglich der lokalen Kontrollrate und Überlebensrate im Vergleich zu ipsilateraler Halsbestrahlung oder alleiniger Bestrahlung erwarten lässt [72, 73]. In neueren Untersuchungen konnten vergleichbare onkologische Resultate mit IMRT mit geringerer Toxizität im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie bei Patienten mit CUP-Syndrom auch im Langzeitverlauf gezeigt werden [74, 75]. In einer aktuellen Übersichtsartikel über verschiedene Therapieoptionen bei CUP-Syndrom konnte relativ ähnliche Resultate nach Neck dissection und Radiotherapie im Vergleich zu der primären Radio(chemo)therapie gefolgt von Neck dissection bei eventuellem Vorliegen von Residualmetastasen festgestellt werden [69].

7 Neck dissection bei klinischem N0-Hals



Das individuelle Behandlungskonzept der Lymphabflusswege richtet sich nach der Behandlung des Primärtumors sowie dem Vorliegen oder Fehlen suspekter Lymphknoten in der bildgebenden Diagnostik. Während im Rahmen einer chirurgischen Inter-

vention bei klinischem Verdacht auf Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eine modifiziert radikale Neck dissection mit Ausräumung aller 5 Halslymphknotenlevel durchgeführt wird, ist insbesondere das Management okkulten Metastasen bei klinischem N0-Hals Gegenstand kontroverser Diskussionen. Dem Konzept eines konservativen Vorgehens mit sorgfältigen Nachsorge-Untersuchungen im Sinne einer „wait and see policy“ steht dabei die Durchführung einer elektiven Neck dissection gegenüber.

Die Problematik des klinischen N0-Halses ergibt sich aus der zum Teil unzureichenden Sensitivität und Spezifität nicht-invasiver Untersuchungstechniken. Ergibt sich klinisch sowie nach Durchführung der bildgebenden Diagnostik kein Anhalt für das Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung, so ist dennoch in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors in 12–50% der Fälle mit dem Vorliegen okkulten Metastasen zu rechnen [76]. Bei einem konservativen Vorgehen im Sinne einer „wait and see policy“ besteht daher die Gefahr, diese subklinischen Metastasen zu übersehen.

Das diagnostisch sicherste Verfahren zur definitiven Beurteilung des Lymphknotenstatus stellt die operative Exploration des Halses im Sinne einer elektiven Neck dissection inklusive histologischer Gewebeuntersuchung dar. Das Dilemma ist nun, dass die erhöhte Sensitivität einer histologischen Sicherung der Dignität im Rahmen eines operativen Eingriffs mit möglichen Komplikationen sowie einer erhöhten postoperativen Morbidität für den Patienten einhergehen kann. Kritiker der elektiven Neck dissection verweisen in diesem Zusammenhang darauf, dass etwa 70% der Patienten mit klinischem N0-Hals und ohne Metastasen einem Übermaß an chirurgischer Behandlung mit all ihren damit verbundenen Risiken zugeführt werden.

In der klinischen Onkologie wird daher zunehmend die Sentinel-Lymphonodektomie propagiert. Dieses minimal invasive Verfahren, welches in der Therapie des Mammakarzinoms und des malignen Melanoms als eine zuverlässige und etablierte Methode zur Bestimmung des Lymphknotenstatus anzusehen ist, fand auch in Bezug auf die Therapie von malignen Kopf-Hals-Tumoren Aufmerksamkeit [77, 78]. Ziel der Sentinel-Lymphonodektomie soll es hierbei sein, intraoperativ eine okkulte Lymphknotenmetastasierung auszuschließen und somit die Anzahl der elektiven Neck dissection auf ein Minimum zu reduzieren. Befürworter der Sentinel-Lymphonodektomie führen dabei die angeblich geringere Morbidität, sowie bessere funktionelle und kosmetische Ergebnisse im Vergleich zur selektiven Neck dissection an [79].

Die Problematik des Sentinel-Node-Verfahrens im Kopf-Hals-Bereich ergibt sich jedoch aus der hohen Lymphknotendichte von ca. 300 Lymphknoten und der engen nachbarschaftlichen Beziehung zwischen Primärtumor und den ersten drainierenden Lymphknotenstationen in diesem Gebiet. So kann durch Überlagerungseffekte des radioaktiv markierten Tracers die exakte Bestimmung des Sentinel-Lymphknotens mittels Gamma-Sonde erschwert werden. Weiterhin ist die exakte Lokalisation des gesuchten Lymphknotens unter Umständen erst nach Drehung des Neck dissection Präparates aus dem Operations-situs möglich. Auch die Injektion des Tracers im Kopf-Hals-Gebiet stellt hohe Anforderungen an den Untersucher. Aufgrund des engen räumlichen Nebeneinanders verschiedener Lymphabflussgebiete besteht hierbei die Gefahr, in ein dem Hauptabflussgebiet benachbartes Drainagegebiet zu injizieren. Schließlich kann die Applikation eines zu großen Volumens zu einer inadäquaten interstitiellen Druckerhöhung des umgebenden Gewebes

führen, was eine Anreicherung in Nebendrainagegebieten sowie in multiplen, nicht mehr repräsentativen Lymphknoten zur Folge haben kann [80, 81]. Zusätzlich ist es aufgrund der komplexen Lymphgefäß-Architektur einem Karzinom je nach Lokalisation und Tumorstadium primär möglich, gleichzeitig in verschiedene Lymphknoten zu drainieren. Dies könnte zum Vorliegen mehrerer Sentinel-Lymphknoten führen. Einige Autoren sind daher der Auffassung, dass die Erfassung eines Lymphknotens nicht aussagekräftig ist und empfehlen die Identifikation von 2 bis maximal 3 Lymphknoten (SN₁, SN₂, SN₃) zum Ausschluss falsch negativer Ergebnisse [82]. Als weitere Nachteile der Sentinel-Lymphonodektomie im Kopf-Hals-Bereich führen deren Kritiker die häufig schlechte operative Darstellung einzelner Lymphknoten in schlecht zugänglichen Bereichen an. Hierbei wird insbesondere der nur kleine operative Zugang mit einem ungenügenden Überblick des Operationssitus als Risikofaktor für die intraoperative Schädigung nichtlymphatischer Strukturen angesehen.

In einer Untersuchung der Marburger Universitäts-HNO-Klinik konnte gezeigt werden, dass die Entfernung nur eines Lymphknotens im Sinne eines Sentinel-Node-Verfahrens mit einer falsch negativen Fehlerquote von fast 40% behaftet ist [83]. Ebenso wurde in der zuletzt genannten Arbeit ersichtlich, dass mindestens 2 bis 3 Lymphknoten entfernt werden müssen, um das Vorliegen okkult metastasierender Metastasen mit annähernd großer Sicherheit ausschließen zu können. Die genannten Ergebnisse scheinen daher die intensiven Bemühungen um die Durchführung eines Sentinel-Node-Verfahrens im Kopf-Hals-Bereich nicht zu unterstützen und lassen die selektive Neck dissection bei Patienten mit N0-Hals als onkologisch sichere Vorgehensweise erscheinen. Hinzu kommen noch die akzeptablen funktionellen Ergebnisse nach selektiver Neck dissection (siehe Kapitel 11). So soll aufgrund der onkologischen Sicherheit und der akzeptablen funktionellen und ästhetischen Ergebnisse eine selektive Neck dissection bei Patienten mit Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege unabhängig von der klinischen Evidenz der lokoregionären Metastasierung empfohlen werden. Wird der Primärtumor unabhängig von der Lokalisation initial chirurgisch behandelt, gehört zu der Festlegung des Behandlungskonzeptes grundsätzlich die Diskussion um eine mögliche Neck dissection.

Das Ausmaß der selektiven Neck dissection richtet sich unmittelbar nach der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors. Bei einem T1-Karzinom der Mundhöhle, des Oropharynx oder der Supraglottis können abhängig von Compliance des Patienten und sonografischen Erfahrung des Arztes in der Nachsorge eine sonografische Kontrolle des Halses oder eine selektive Neck dissection erfolgen. Die wesentliche Gefahr der abwartenden Haltung besteht darin, dass die zunächst okkulten Metastasen durch einen gelegentlich zu beobachtenden raschen Wachstumsschub in einen schließlich inoperablen Zustand geraten. Verspürt der behandelnde Arzt diesbezüglich Bedenken, ist die berechnete Frage nach einem nicht besser von Beginn an operativ einzuschlagenden Behandlungskonzept zu stellen, das zumindest als Stagingverfahren Anwendung finden kann. Der damit verbundenen möglichen Identifikation okkult metastasierender Metastasen kommt eine wesentliche Bedeutung bei der Entscheidung um weitere Behandlungsmaßnahmen, vor allem der Strahlentherapie, zu.

Bei Karzinomen im Bereich der Oberlippe, Unterlippe und Mundhöhle sollte eine selektive Neck dissection der Level I-III erfolgen. Bei Ober- und Unterlippenkarzinomen sind die parotidalen Lymphknoten zu beachten. Bei Karzinomen des Zungen-

körpers sollte Level IV mitausgeräumt werden (siehe Kapitel 5.2). Die lymphogene Metastasierungsfrequenz bei einem T1-Unterlippenkarzinom wird mit Werten um 4–15% angegeben. Vor dem Hintergrund der damit verbundenen geringen Wahrscheinlichkeit einer okkulten Metastasierung beim vermuteten N0-Hals kann eine abwartende Strategie nach Primärtumorentfernung befürwortet werden. Bei einem T2-Unterlippenkarzinom steigt die Metastasierungswahrscheinlichkeit auf Werte um 16–35%, was für eine selektive Neck dissection spricht. Die Ausräumung des Level III ist dabei sicherlich kontrovers zu diskutieren. Als erforderlich gilt hingegen die Ausräumung der Level I und II. Bei Karzinomen im Bereich des Oropharynx ist eine selektive Neck dissection der Level II und III zu empfehlen.

Bei Karzinomen des Larynx sind das die Level II-IV, die selektiv ausgeräumt werden sollten. In einer prospektiven und randomisierten Untersuchung der T2-T4N0 supraglottischen und transglottischen Karzinomen konnte kein signifikanter Unterschied in der Prognose, lokoregionären Rezidivrate und Komplikationen zwischen modifiziert radikaler Neck dissection und selektiver Neck dissection der Level II-IV festgestellt werden [84]. In neueren prospektiven Untersuchungen wird aufgrund der selten befallenen Lymphknoten in den Levels IIB und IV bei glottischen und supraglottischen Karzinomen lediglich eine selektive Neck dissection von Level IIA und III bei klinischem N0-Hals empfohlen, ohne das onkologische Ergebnis negativ zu beeinflussen [85]. Prospektive Untersuchungen von Larynxkarzinomen zeigen einen seltenen Befall der Lymphknoten im Level IIB (kleiner 1%) bei klinischem N0-Hals [86–89]. Ähnlich verhält sich die Metastasierung in Level IV. In einer Untersuchung von 58 Patienten mit supraglottischem Karzinom wurden nach elektiver Neck dissection keine isolierte Metastasen in Level IV festgestellt [90]. Ferlito stellte die Daten von insgesamt 175 Patienten mit Larynxkarzinom und klinischem N0-Hals aus 3 prospektiven Studien zusammen [91]. Es konnten lediglich bei 6 Patienten (3,4%) histologisch und zum Teil molekulargenetisch Metastasen in Level IV festgestellt werden.

Ähnlich wird ebenfalls von einer Ausräumung des Sublevels IIB bei Hypopharynxkarzinomen Abstand genommen, um hier eine Dysfunktion des N. accessorius zu vermeiden [92–94]. Bei Karzinomen im Bereich des Hypopharynx ist eine selektive Neck dissection der Level IIA-IV zu empfehlen. Eine Zusammenfassung der empfohlenen Ausdehnung der selektiven Neck dissection bei klinischem N0-Hals wurde in **Abb. 5** dargestellt.

Abschließend soll nochmal erwähnt werden, dass die Planung einer selektiven Neck dissection unterschiedlicher Ausdehnung nur bei adäquaten Möglichkeiten zur Nachsorgeuntersuchung in Kombination mit Ultraschall-Untersuchung eine sinnvolle Therapie darstellt.

8 Exstirpation der Gl. submandibularis bei Neck dissection



Die Exstirpation der Gl. submandibularis bei Neck dissection ist aus zweierlei Hinsicht von klinischer Relevanz. Die Gl. submandibularis mit Sekretion von ca. 70% des basalen Speichelvolumens ist die Hauptquelle des vorwiegend mukösen Speichels. Eine prospektive Untersuchung der Speicheldrüsen mittels Szintigrafie nach Exstirpation der Gl. submandibularis im Rahmen von Neck dissection zeigte, dass die Exstirpation der Drüse eine deutliche Reduktion des Ruhespeichelvolumens bewirkt ohne Möglichkeit einer Kompensation durch andere Speicheldrüsen

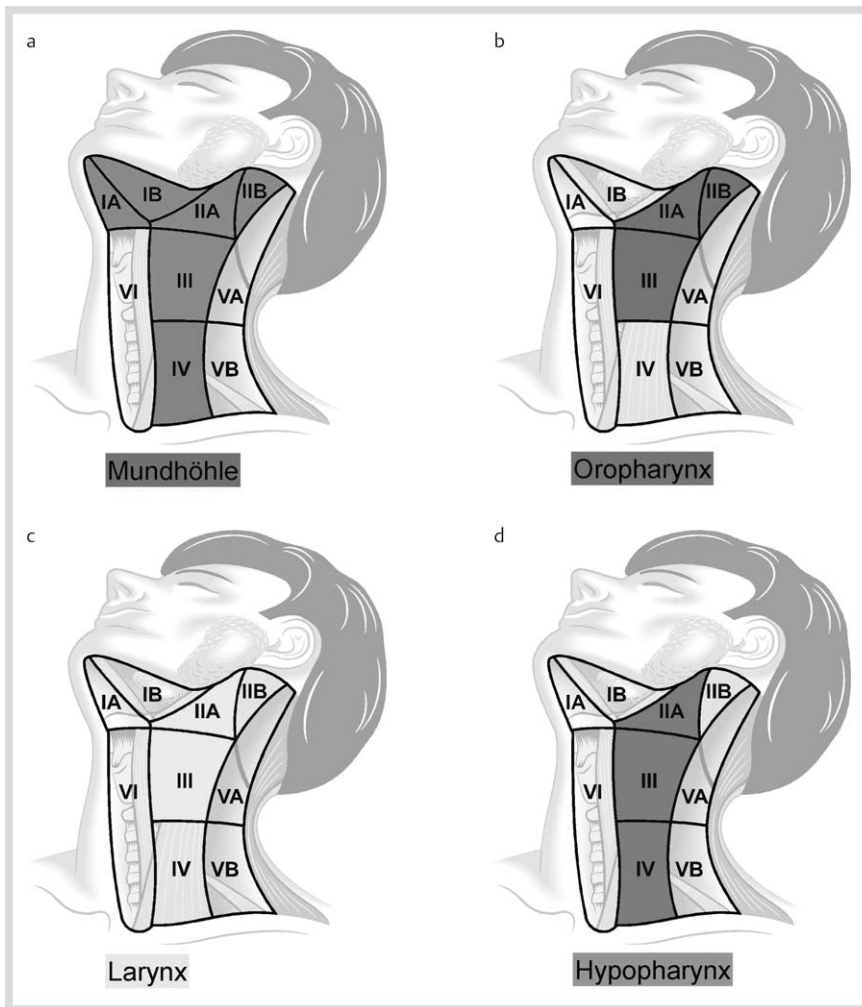


Abb. 5 Ausdehnung der selektiven Neck dissection bei klinischem N0-Hals. **a** Bei Mundhöhlenkarzinomen Level I-III, wobei bei Zungenkarzinomen die Level IV-V ausgeräumt werden soll, **b** Bei Oropharynxkarzinomen Level II-III, **c** Bei glottischen und supraglottischen Larynxkarzinomen Level IIA-III, **d** Bei Hypopharynxkarzinomen Level IIA-IV.

[95]. Ein weiterer Punkt ist die Häufigkeit der okkulten Lymphknotenmetastasen bei Mundhöhlenkarzinomen im frühen Stadium, welche mit einer Rate von ca. 20–45% jedoch häufig ohne Differenzierung zwischen Level IA und IB angegeben wird [96]. Von Bedeutung sind insbesondere Lymphknoten zwischen der Drüse und M. mylohyoideus, die ohne Exstirpation der Drüse schwer zugänglich sein können.

Im Gegensatz zu Gl. parotis beinhaltet die Gl. submandibularis aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen keine intraglandulären Lymphknoten, sodass in der Gl. submandibularis keine lymphatischen Metastasen zu erwarten sind. Zudem ist die Gl. submandibularis durch eine fibröse Kapsel umhüllt, welche häufig eine Barriere gegen Tumorf infiltration darstellt. Die Exstirpation der Gl. submandibularis ist bei der Ausräumung von Level I zur Einhaltung der onkologischen Sicherheit indiziert, wenn eine Infiltration des Level I durch das Mundbodenkarzinom besteht oder eine Lymphknotenmetastase in Level I vorliegt. Die Frage ist nun, ob die Exstirpation der Gl. submandibularis zur sicheren Ausräumung der okkulten Lymphknotenmetastasen in Level IB insbesondere bei T1/2N0 Mundhöhlenkarzinomen indiziert ist. In einigen retrospektiven Untersuchungen wurde der Erhalt der Gl. submandibularis bei diesen Karzinomen als zulässig erachtet [97,98]. In einer prospektiven Untersuchung der Robbins-Arbeitsgruppe von 33 Neck dissection-Präparaten wurde bei Mundbodenkarzinomen unterschiedlicher Stadien die Ausräumung von Level IB in 3 aufeinanderfolgenden Schritten durchgeführt [99]. Zunächst erfolgte die Ausräumung des periglandulären Weich-

teilmes und der Lymphknoten gefolgt von Exstirpation der Gl. submandibularis und schließlich Residualgewebe dorsal der Drüse. Sämtliche Lymphknoten wurden bereits in dem ersten Schritt entfernt ohne Nachweis von Lymphknoten im restlichen Gewebe. In dieser Arbeit wurde die technische Möglichkeit der Ausräumung von sämtlichen Lymphknoten von Level IB ohne die Notwendigkeit der Exstirpation der Drüse diskutiert.

9 Späte Halslymphknotenmetastasen

▼ Nach selektiver oder modifiziert radikaler Neck dissection können einige Patienten mit oder ohne Radiochemotherapie insbesondere in den ersten 2 Jahre nach primärer Therapie des Halses lokoregionäre Metastasen entwickeln. In der Literatur wird insgesamt wenig auf das Problem der späten Halslymphknotenmetastasen eingegangen. Bis heute ist die genaue Inzidenz der späten Halslymphknotenmetastasen unklar, da die bisherigen Studien in der Regel relativ inhomogene Patientengruppen mit und ohne Radiotherapie, Halslymphknotenmetastasen (pN+) und lokalen Tumorrezidiven untersuchten. Außerdem variierte häufig das Ausmaß der durchgeführten Neck dissection.

Im Falle multipler Lymphknotenmetastasen oder Vorliegen eines extrakapsulären Wachstums ist insbesondere ohne adjuvante Radiochemotherapie mit lokoregionärer Metastasierung zu rechnen. Die Inzidenz später Metastasenbildung scheint von der Lokalisierung und der Ausdehnung des Primärtumors abzuhän-

gen. In einer retrospektiven Analyse von 2550 Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen betrug die Gesamtinzidenz für späte Halslymphknotenmetastasen 12,4% [100]. In der genannten Studie fand sich die höchste Inzidenz für späte lokoregionale Metastasen bei Karzinomen der Sinus piriformis (31,1%) und der aryepiglottischen Falte (21,9%). In dieser Studie konnte festgestellt werden, dass späte Metastasen signifikant mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, Lymphknotenmetastasen und lokoregionären Tumorrezidiven zusammenhängen. In einer multizentrischen retrospektiven Untersuchung an 826 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen konnten späte Lymphknotenmetastasen bei 4% der Patienten ohne Tumorrezidiv und initialem pN0-Hals beobachtet werden, während 12% der Patienten mit einer späten Metastasierung initial als N+-Hals eingestuft waren [101]. In diese Untersuchung wurde eine relativ inhomogene Gruppe von Patienten mit lokalem Rezidiv und adjuvanter Radiotherapie eingeschlossen. In einer Untersuchung aus dem M. D. Anderson Cancer Center von Patienten mit einem Kopf-Hals-Karzinom, die einer selektiven Neck dissection unterzogen wurden, konnte eine späte Metastasierung bei 1,9% bei Patienten mit pN0-Hals ohne stattgefundene Radiotherapie festgestellt werden [102].

Eine retrospektive Analyse der Patienten der Marburger HNO-Klinik, die eine späte Lymphknotenmetastase entwickelten, wird hier vorgestellt. Es wurden die klinischen Daten von 61 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, die einer elektiven Neck dissection bei pN0-Hals unterzogen worden waren, analysiert. Nur Patienten ohne Lokalrezidiv, Zweitkarzinom oder stattgefundene Radiochemotherapie wurden berücksichtigt. Späte Lymphknotenmetastasen konnten insgesamt für alle Primärtumorklassifikationen in 4 (6,5%) Fällen nachgewiesen werden, die an den Rändern oder außerhalb der initial entfernten Lymphknotenlevel lokalisiert waren. Bei diesen Patienten befand sich der Primärtumor im Bereich der Mundhöhle (n=3) oder des Oropharynx (n=1) und wurde in allen Fällen als T1 oder T2 eingestuft. Lymphknotenmetastasen konnten in Level I (n=2), II (n=1) und IV (n=1) nachgewiesen werden. Späte Lymphknotenmetastasen wurden identifiziert bei 4 von 29 Patienten (13,8%) mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen nach elektiver Neck dissection. Keiner der Patienten in der vorliegenden Studie mit Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen entwickelte späte Lymphknotenmetastasen [103].

Zum besseren Verständnis der späten Lymphknotenmetastasen soll beachtet werden, dass eine negative histopathologische Untersuchung der Halslymphknoten nicht das ganz sichere Ausschließen von okkulten Metastasen bedeutet, sodass das Vorliegen von subpathologischen Metastasen hierbei berücksichtigt werden soll (siehe Kapitel 4). Es ist weiterhin klar, dass die Grenzen zwischen den jeweiligen Hals-Leveln nicht streng zu betrachten sind und es Überlappungen zwischen diesen Leveln gibt. So können späte Lymphknoten in Leveln liegen, die im Rahmen der selektiven Neck dissection nicht ausgeräumt wurden. Die geringe Inzidenz dieser kleinen Gruppe von Patienten mit späten Lymphknotenmetastasen nach selektiver Neck dissection rechtfertigt jedoch nicht die Durchführung einer ausgedehnten Form der Halschirurgie bei Patienten mit klinischem N0-Hals.

10 Neck dissection nach primärer Radiochemotherapie



Bei der Behandlung der fortgeschrittenen Karzinome der oberen Luft- und Speisewege insbesondere Oro-, Hypopharynx und Larynx mit lymphogener Metastasierung findet die primäre Radiochemotherapie zunehmend Verbreitung. Trotz zum Teil guter Ansprechraten im Bereich des Primärtumors zeigen die zervikalen Lymphknoten vergleichsweise geringere Ansprechraten nach primärer Radiochemotherapie. In einer Untersuchung konnte die Tumorfreiheit im Primärtumorbereich bei 86% der Patienten erreicht werden, während die zervikalen Lymphknoten bei 69% der Patienten eine vollständige Ansprechrate zeigten, wobei die Ansprechrate der zervikalen Lymphknoten von deren Größe (N-Stadium) abhängig war [103].

Die Patienten mit vollständiger Ansprechrate der zervikalen Lymphknoten nach primärer Radiochemotherapie weisen eine zervikale Rezidivrate von weniger als 5% in der Nachbeobachtungsphase auf [104], sodass eine Neck dissection bei dieser Gruppe der Patienten nicht notwendig erscheint. Hinzu kommt, dass bei Patienten ohne Anhalt für zervikale Tumorresiduen nach erfolgter Salvage Neck dissection ähnliche zervikale Kontrollraten berichtet werden [105]. Bei dieser Patientengruppe sollte eine engmaschige sonografische Nachuntersuchung erfolgen. Bei Patienten mit einem initialen N3-Hals und ohne Anhalt für ein Tumorresiduum kann keine klare Empfehlung ausgesprochen werden, da die Anzahl der Patienten in dieser Subgruppe in den meisten Untersuchungen relativ gering ist.

Hingegen ist bei Hinweis auf Residualtumor im Halsbereich eine salvage Neck dissection erforderlich. Es konnte festgestellt werden, dass die Lymphknoten in den Leveln I und V (mit Ausnahme der Mundhöhlenkarzinome) bei der Staginguntersuchung nur selten Tumorresiduen aufweisen, während die metastastischen Tumorresiduen fast ausschließlich im Lymphknoten der Level II-IV vorkommen. Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass die (modifizierte) radikale Neck dissection bei Zustand nach Radiochemotherapie relativ höhere Morbidität zeigen kann, wird eine selektive Neck dissection der Level II-IV bei Verdacht auf zervikale Tumorresiduen als angemessen empfohlen [106, 107]. Die Wahl einer selektiven Neck dissection nach Radiochemotherapie wird noch dadurch unterstrichen, dass keine Korrelation zwischen der selektiven und modifiziert radikalen Neck dissection und dem Nachweis von Residualtumor, lokoregionäre Tumorkontrollrate und Überlebensrate dieser Patienten festgestellt wurde [108].

Der Schlüsselpunkt für die mögliche Planung einer Neck dissection nach primärer Radiochemotherapie ist der Nachweis von zervikalem Residualgewebe. Hierzu verweisen wir auf Kapitel 4. PET-CT mit hohem negativem prädiktivem Wert scheint eine wertvolle Untersuchung zur Bestimmung des Residualtumors im Halsbereich zu sein. Der Zeitpunkt für PET-CT Staging zur eventuellen Planung von Neck dissection ist mit 8–12 Wochen nach Radiotherapie anzugeben.

Die vollständige zervikale Ansprechrate sinkt von ca. 80% bei N1-Hals auf ca. 40% bei N3-Hals ab [109]. So hängt die Ansprechrate der Lymphknotenmetastasen wie oben erwähnt von deren Größe ab. Hinzu kommt, dass Patienten mit ausgedehnten zervikalen Metastasen insbesondere bei N3-Hals eine hohe Rate an Fernmetastasen nach primärer Radiochemotherapie aufweisen können [110]. Diese Metastasen sind im Durchschnitt 6 Monate nach Radiochemotherapie insbesondere im Bereich der Lunge anzutreffen. Vor diesem Hintergrund ist eine Ganzkörper-

PET-CT neben der Identifizierung zervikaler Metastasen auch zur Verifizierung einer evtl. Fernmetastasierung insbesondere bei fortgeschrittener zervikaler Metastasierung zu empfehlen.

11 Morbidität nach Neck dissection

Wie bei jeder Art von invasiver Therapie besteht auch nach Neck dissection das Risiko, postoperative Komplikationen zu entwickeln. Mortalität und Morbidität hängen vom Ausmaß der chirurgischen Intervention ab sowie von den spezifischen Umständen des Patienten wie seinen relevanten Vorerkrankungen wie Herz- und Lungenerkrankungen, Immunsuppression oder präoperativer Radiotherapie.

Radikale Neck dissection führt zu einer signifikanten funktionellen und kosmetischen Morbidität der betroffenen Patienten. Es konnte festgestellt werden, dass eine Modifikation der radikalen Neck dissection und postoperative Rehabilitationsmaßnahmen postoperativ die Lebensqualität der Patienten verbessern [111, 112].

Die Zuverlässigkeit und Sicherheit der Neck dissection kann nur sichergestellt werden, wenn die HNO-Ärzte über potentielle Komplikationen unterrichtet werden und die topografische Anatomie des Halses beherrschen sowie eine Minimierung solche Morbiditäten anstreben [113]. Auf einige wichtige Komplikationen nach Neck dissection wird hier eingegangen.

Abgesehen von der intraoperativen Öffnung der Vena jugularis interna stellt die postoperative Thrombose eine mögliche Komplikation nach Neck dissection dar. Änderungen des Flusses in der direkten postoperativen Phase konnten durch Ultraschalluntersuchungen und Kontrastmittel-CT dargestellt werden, jedoch muss der langfristige Verschluss der V. jugularis interna nach Neck dissection als äußerst seltenes Ereignis mit vernachlässigbarer Morbidität betrachtet werden [114]. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass eine Wundheilungsstörung zu einem erhöhten Risiko für Thrombose führen kann. Gleichzeitig sind eine Hyperkoagulabilität, verursacht durch den Tumor, sowie der reduzierte Blutfluss während der Intubationsnarkose eine mögliche Ursache für die Entwicklung vaskulärer Thrombosen. Es gibt eine Reihe weiterer Faktoren, unabhängig von Neck dissection, die das Ausmaß des Risikos eines Verschlusses der V. jugularis interna beeinflussen können. Darunter zählen der Einsatz der Lappenplastiken zur Defektdeckung sowie prä- und postoperative Radiotherapie. Abgesehen von einer kürzeren Operationszeit hat die selektive Neck dissection den Vorteil der vergleichsweise geringen Exposition der Blutgefäße. Auf diese Weise werden vaskuläre Dehydrierung und Trauma verringert. Aufgrund der großen Variabilität in der Anatomie des Ductus thoracicus in der Halsregion kann die Dissektion des Level IV besonders mit einer iatrogenen Läsion dieser Strukturen verbunden sein. Das Risiko, eine Chylusfistel nach radikaler Neck dissection zu entwickeln, liegt durchschnittlich bei 1–2,5% mit einer Mehrheit (75–90%) auf der linken Seite [115]. Diesen Aspekt betreffend, kann eine präoperative Radiotherapie die Inzidenz von postoperativen Chylusfisteln erheblich erhöhen.

Bei ca. 1% der Patienten kann nach Neck dissection eine Beeinträchtigung der Funktion des N. facialis festgestellt werden [116]. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz einer Funktionsstörung des marginalen N. facialis im Fall von Neck dissection vergleichbar ist mit der Häufigkeit nach Exstirpation der Gl. submandibularis im Zusammenhang mit benignen Erkrankungen.

Mit Bezug auf die funktionellen Ergebnisse nach Neck dissection kann eine Funktionsstörung des N. accessorius zu komplexen klinischen Symptomen führen, dem sog. Schulter-Arm-Syndrom. Diese werden beschrieben als Schmerzen, Schwäche und Atrophie des Schultergürtels. Dies führt zu einer Restriktion der Armabduktion und der Frontalflexion. Auch die Skapula wird während der Schulterbewegungen nur unzulänglich stabilisiert, was zu einer mechanischen Überbeanspruchung der verschiedenen Schulterstrukturen führen kann. Dies wird zu den möglichen Gründen für die Entwicklung chronischer Schmerzsymptome gezählt. Klinische Untersuchungen zeigten, dass Patienten, die einer selektive Neck dissection unterzogen wurden, die wenigsten Funktionsstörungen des N. accessorius und weniger Schulterdysfunktionen hatten im Vergleich zu anderen Formen der Neck dissection [117]. Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen fanden andere Autoren keine signifikante Korrelation zwischen der Art der Neck dissection und dem Grad des Verlustes der Schulterfunktion [118]. Elektrophysische Untersuchungen zeigten, dass eine chirurgische Manipulation des N. accessorius im Rahmen einer selektiven Neck dissection eine Beeinträchtigung der Reizweiterleitung nach sich ziehen kann, insbesondere wenn die Dissektion entlang des posterioren Dreiecks des Halses erfolgt (Level V). Subklinische oder nahezu asymptomatische Nervendysfunktionen konnten beobachtet werden, wenn Level IIB ausgeräumt wird [119].

Das chirurgische Ausmaß der verschiedenen Arten der selektiven Neck dissection scheint im Vergleich zu Sentinel Node Biopsie in engem Zusammenhang mit einer höheren postoperativen Morbidität zu stehen, obwohl keine signifikanten Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beider Verfahren festgestellt werden konnte [120]. In einer retrospektiven Untersuchung von 52 Patienten wurden die funktionellen und ästhetischen Ergebnisse nach einer selektiven Neck dissection unterschiedlicher Ausdehnung und Regionen analysiert [121]. Der postoperative Langzeitverlauf betrug mindestens 6 Monate. Die Auswertungen funktioneller Ergebnisse zeigten, dass sich bei 82% der Patienten kein Seitenunterschied der Arm-Abduktion bestand. Ein Seitenunterschied in der Armbeweglichkeit von bis zu 20 Grad konnte bei den restlichen Patienten festgestellt werden. Bezüglich der Kopfdrehung konnte in 84% kein Seitenunterschied festgestellt werden. Eine Einschränkung der Kopfdrehung von bis zu 30 Grad zur nicht operierten Halsseite wurde in 13% der Fälle beobachtet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass 80% dieser Patienten zuvor bestrahlt wurden. Bezüglich der Seitneigung des Kopfes lag in 79% keine Seitendifferenz vor. Die Patienten, welche eine Einschränkung zur nicht operierten Seite zeigten, waren in 75% der Fälle vorbestrahlt. Die Befragung zum subjektiven Empfinden der Patienten ergab in 96% der Patienten subjektiv keine Einschränkung der Kopf-Hals-Beweglichkeit. Hinsichtlich der Schulter-Armbeweglichkeit berichteten 86% der Patienten keine Einschränkungen erfahren zu haben. Die Auswertung der ästhetischen Ergebnisse zeigte, dass 98% der Patienten mit dem ästhetischen Ergebnis zufrieden waren, wobei 85% das Behandlungsergebnis als gut oder sehr gut bezeichneten.

In einer vergleichenden Untersuchung der Lebensqualität der Patienten nach alleiniger Radiochemotherapie und Neck dissection nach Radiochemotherapie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit zusätzlich durchgeführter Neck dissection keinen wesentlichen Unterschied der Lebensqualität aufweisen [122]. Lediglich im Bereich der Schmerz-Domäne wurden signifikante Unterschiede festgestellt.

12 Endoskopische Neck dissection

▼
In der Viszeralchirurgie und Orthopädie werden endoskopische Verfahren zunehmend mit Erfolg eingesetzt. Durch den minimal-invasiven Zugang und Einsatz von Endoskopen in einem bestehenden Hohlraum können Patienten schonender behandelt und nach kürzerer Aufenthaltsdauer entlassen werden.

Die Idee der endoskopischen Neck dissection stammt aus der Zeit, in der die klinische Relevanz der Sentinel-Lymphonodektomie bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege noch diskutiert wurde. Es gibt zunehmend Arbeiten über endoskopische Verfahren insbesondere zur Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. Die bisherigen Arbeiten zur endoskopischen Neck dissection bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege beschränken sich oft auf Präparationen am Kadaver oder Tiermodell [123, 124]. So hat dieses Verfahren zurzeit eine experimentelle Bedeutung und keine klinische Relevanz [125]. Erste Berichte zur endoskopischen Lymphadenektomie und mögliche Erweiterung des Eingriffes zu einer selektiven Neck dissection liegen jedoch vor [126]. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine ca. 2 Zentimeter große Hautinzision mithilfe eines speziellen Speizinstrumentes alle relevanten Strukturen in Level II und III sicher exponiert werden können [127].

Im Halsbereich ist kein präformierter Hohlraum vorhanden und Lymphknoten befinden sich in anatomisch komplexen Arealen in enger Nachbarschaft zu den klinisch relevanten Strukturen, sodass eine sichere endoskopische Entfernung mehrerer Halsregionen sich technisch nur bedingt realisieren lässt. Hinzu kommt, dass die onkologische und chirurgische Sicherheit mit den heute zur Verfügung stehenden Techniken nicht gewährleistet werden kann. Das bessere kosmetische Ergebnis durch multiple kleine Hautinzisionen besitzt bei dieser Operation keine besondere klinische Relevanz. Im Rahmen einer selektiven Neck dissection durchgeführte Hautinzisionen im Bereich der Spannungslinien der Haut führen zu kosmetisch befriedigenden Ergebnissen, sodass diese Narben am Hals in der Regel keine relevante Beeinträchtigung für die betroffenen Tumorpatienten darstellen.

Die definitive klinische Bedeutung einer endoskopischen Neck dissection kann zurzeit nicht geantwortet werden. Hier sind weitere technische Entwicklungen dieses Verfahrens abzuwarten. Von einigen Autoren wird jedoch der Sinn solcher Eingriffe auch nach deren technischer Etablierung in der Zukunft kritisch hinterfragt [128].

13 Prognostische Bedeutung von Neck dissection

▼
Die lymphogene Metastasierung stellt einen mehrschrittigen und komplexen Prozess dar. Die Tumorzellen mit einem Metastasierungspotenzial können aus dem Primärtumorbereich disseminieren und eine kleine Anzahl dieser Zellen beginnt zu streuen. Eine noch kleinere Subpopulation dieser Zellen hat die Fähigkeit Mikrometastasen zu bilden. Diese Mikrometastasen können für eine lange Zeit inaktiv sein und eine kleine Fraktion kann sich schließlich erst nach einer Latenzzeit durch einen unbekanntem Triggermechanismus zu einer klinischen Metastase entwickeln. Diese Abfolge der Ereignisse wie im Kapitel 3 beschrieben und Selektion der Tumorzellen stellt nur eine Dimension des Metastasierungsprozesses dar. Hinzu kommt die Kinetik der Metastasenprogression und Befall des metastatischen Organs, in dem diese Schritte stattfinden. Einzelne diese Vorgän-

ge werden durch unterschiedliche Gen-Klassen für Initiierung, Progression und Virulenz der Metastasierung gesteuert und bestimmt. Die Funktion der Virulenz-Gene ist die Bestimmung der Organspezifität der Metastasen [129].

Es konnte gezeigt werden, dass die disseminierten Tumorzellen bei Patienten mit Mamma-Karzinom im M0-Stadium unterschiedliche genetische Veränderungen mit signifikant geringeren chromosomalen Abberationen als ihren Primärtumor und metastatische Zellen von Patienten im M1-Stadium aufweisen. Diese Feststellung lässt vermuten, dass die Disseminierung von Tumorzellen ein frühes Ereignis in der Tumorentwicklung darstellt und die disseminierten Tumorzellen sich unabhängig von ihrem Primärtumor weiterentwickeln können [130]. Diese Feststellung wird durch die klinische Beobachtung unterstrichen, dass die Patienten mit initialem M0-Status nach R0-Tumorresektion ohne Nachweis lokoregionäre Rezidive im späteren Verlauf Fernmetastasen aufweisen können. Auch das CUP-Syndrom stellt eine Situation dar, in dem die frühzeitig disseminierte Tumorzellen günstige Mutationen erwerben und sich schneller als die Primärtumorzellen entwickeln.

Wenn die Metastasen nicht metastasieren und sich unabhängig von ihrem Primärtumor entwickeln, stellt sich die Frage, ob bei Kopf-Hals-Karzinomen die Neck dissection das Risiko für die hämatogene Metastasierung und die Prognose der betroffenen Patienten beeinflussen kann. Es gibt zurzeit zu keinem Tumor eine Metaanalyse konsistente randomisierte Studie (LoE 1 A-Studie), die den prognostischen Nutzen der elektiven Lymphknotendissection belegt [131]. Eine ausführliche Übersichtsarbeit analysierte die Bedeutung der Lymphadenektomie bei soliden Tumoren und stellte fest, dass Lymphknotendissection keine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebensrate bewirken kann [132]. So ist der genaue Stellenwert der Neck dissection bei N0- oder N+-Hals zurzeit nicht exakt definierbar.

Es sind jedoch einige bekannte klinische Aspekte, die in Diskussion um die prognostische Bedeutung der Neck dissection berücksichtigt werden sollten. Das Vorliegen eines extrakapsulären Wachstums der zervikalen Metastasen als wichtigster prognostischer Faktor ist mit einer signifikant höheren lokoregionären Rezidivrate, Entwicklung von Fernmetastasen sowie einer geringeren Überlebensrate verbunden [133]. Hier stellt sich die Frage, ob eine durch Zuwarten die Lymphknotenkapsel penetrierende Metastase gleich „gefährlich“ ist wie der frühe Nachweis vom extrakapsulären Wachstum bei Diagnosestellung, was das Risiko für eine Fernmetastasierung betrifft? Ein weiterer Aspekt betrifft die Therapie der spät nachgewiesenen klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit initialen cN0-Hals, die primär keine Neck dissection bekommen haben. Einzelne Arbeiten zu diesen im okkulten Stadium nicht behandelten Metastasen geben Hinweise auf eine dadurch verschlechterte Prognose der betroffenen Patienten [134]. Hinzu kommt noch die Diskussion um Metastasen in Level IV. Es ist bekannt, dass der Nachweis isolierter Lymphknotenmetastasen in Level IV von einer fatalen Prognose begleitet wird. Hier stellt sich die Frage, wenn Metastasen in Level IV für die Fernmetastasierung keine Rolle spielen, warum die Prognose bei dieser Lokalisation so schlecht ist?

Diese und weitere Fragen verdeutlichen den Bedarf an Untersuchungen zur genauen prognostischen Abklärung der Neck dissection. Es steht jedoch fest, dass Neck dissection die regionäre Tumorkontrollrate signifikant verbessern kann. Hinzu kommt dass, die Neck dissection als Stagingverfahren zurzeit unzweifelhaft der Goldstandard darstellt.

Tab. 2 Häufigkeit der lokoregionären Metastasierung bei unterschiedlichen Karzinomen der Gl. parotis.

Tumorhistologie	Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung
low-risk Karzinom	
low-grade Mukoepidmoidkarzinom	<10%
Azinuszellkarzinom	10%
Adenoidzystisches Karzinom	<10%
high-risk Karzinom	
high-grade Mukoepidmoidkarzinom	40–60%
Plattenepithelkarzinom	40–60%
Undifferenziertes Karzinom	40–60%
Adenokarzinom	50%
Karzinom im pleomorphen Adenom	50%

14 Neck dissection bei Karzinomen der großen Kopfspeicheldrüsen

Während die meisten Kopf-Hals-Karzinome in Plattenepithelzellen entstehen, zeichnen sich Speicheldrüsentumoren durch eine sehr große Heterogenität in der histomorphologischen Erscheinung aus. Dies ist der Hauptgrund für das oft nicht vorher-sagbare klinische Verhalten und die Kontroversen im Behandlungskonzept von unterschiedlichen Speicheldrüsentumoren. Halslymphknotenmetastasen treten bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen mit einer Häufigkeit von ca. 15–25% bei der Erstdiagnose auf. Regionale Metastasen können die Prognose dieser Patienten entscheidend beeinflussen. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Parotiskarzinomen mit Halslymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt 9%. Die Überlebensrate steigt auf 17%, wenn die Lymphknotenmetastasen erst im Anschluss an die Erstbehandlung auftreten und beträgt 74% nach 5 Jahren bei Patienten ohne Beteiligung der regionären Lymphknoten [135].

Die Behandlung eines klinisch positiven Halses besteht häufig in einer modifiziert radikalen Neck dissection ergänzt durch postoperative Radiotherapie im Falle multipler Metastasen oder extranodalem Wachstum. Es gibt jedoch kontroverse Ansichten in den wenigen veröffentlichten Publikationen, was die chirurgische Behandlung der ipsilateralen Halslymphknoten sowie deren Ausmaß bei Patienten mit potentiellen okkulten Lymphknotenmetastasen angeht. Während einige Autoren eher zurückhaltend bei der Neck dissection im Behandlungskonzept des N0 Halses sind, empfehlen andere eine Neck dissection bei bestimmten Tumorentitäten oder nach histologischer Diagnose positiver Lymphknoten [136].

Die unterschiedlichen Häufigkeiten von Lymphknotenmetastasen bei bestimmten Tumorentitäten sind in **Tab. 2** dargestellt. Ein besonders hohes Risiko für Halslymphknotenmetastasen wird beschrieben für Adenokarzinome, undifferenzierte Karzinome, High-grade-Mukoepidermoidkarzinome, Plattenepithelkarzinome und Speichelgangkarzinome [137]. Bei adenoidzystischen Karzinomen treten Lymphknotenmetastasen häufiger bei wenig differenzierten Karzinomen mit solider Wachstumsform auf. Ein weiterer histomorphologischer Risikofaktor ist die extraparotidale Ausdehnung und eine Lymphangiosis carcinomatosa, insbesondere bei Patienten über 54 Jahre. Solche Patienten haben eine 95% Wahrscheinlichkeit für okkulte Lymphknotenmetastasen, im Vergleich zu 1% bei Patienten ohne die genannten Risikofaktoren [138].

Die Tumorgöße korreliert mit der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen. Entsprechend einer multivariaten Analyse von Risiken für okkulte Lymphknotenmetastasen beträgt dies bei Tumoren über 4 cm 20%, verglichen mit 4% bei kleineren Tumoren [139]. Fazialispareesen stehen außerdem mit einem hohen Risiko in Zusammenhang, lymphogene Metastasen bei Parotiskarzinomen hervorzurufen. Lymphknotenmetastasen können bei ca. 65–75% der Patienten mit Fazialisparese auftreten [140, 141]. Schließlich gibt es Literaturstellen zu einer Häufung von Lymphknotenmetastasen, die mit verschiedenen molekularen Parametern in Zusammenhang gebracht werden. Die Analyse der p53-Expression bei Parotistumoren zeigt eine signifikant höhere Metastasierung bei Tumoren mit einer hohen Expression dieses Onko-Proteins [142].

Zur Erfassung des Metastasierungsverhaltens von Parotiskarzinomen ist das Wissen um die Inzidenz regionaler okkulter Metastasen wie bei anderen Karzinomen der Kopf-Hals-Region unerlässlich. Sogenannte high-grade Karzinome weisen eine Häufigkeit bis zu 50% für okkulte Lymphknotenmetastasen auf, im Vergleich zu maximal 10% bei Low-grade-Karzinomen. Die Häufigkeit okkulten Lymphknotenmetastasen bei Parotiskarzinomen nach elektiver Neck dissection beim klinischen N0-Hals beträgt nach einer Literaturübersicht 1,1–15,9% [143]. Basierend auf der hohen Frequenz von Lymphknotenmetastasen bei high-grade Karzinomen wird eine elektive Neck dissection bei dieser Patientengruppe empfohlen. Was das Ausmaß der Neck dissection anbelangt, gibt es verschiedene Ansichten [144].

Die Entscheidung zur Neck dissection sollte individuell getroffen werden, abhängig von den Eigenschaften des Primärtumors. Wir halten es für gerechtfertigt, eine selektive Neck dissection bei High-grade-Karzinomen zu indizieren. In Anbetracht zusätzlicher Parameter (>T2, Lymphangiosis carcinomatosa) ist eine Neck dissection auch bei low-grade Karzinomen angemessen. Eine elektive Neck dissection sollte die Level I, II, III und VA miteinschließen, was ohne weitere relevante Morbidität parallel zur Parotidektomie durchgeführt werden kann [143].

Die bisherigen Ausführungen betrafen die häufiger vorkommende Karzinome der Gl. parotis, während die Karzinome der Gl. submandibularis nur ca. 5–10% der Speicheldrüsenkarzinome darstellen. Insgesamt sind ungefähr die Hälfte aller Tumore der Gl. submandibularis maligne, wobei die adenoidzystischen Karzinome gefolgt von Mukoepidermoidkarzinomen die häufigste Gruppe bilden. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ist die Vorgehensweise wie bei Parotiskarzinomen. Bei High-grade-Karzinomen und Karzinomen mit einem extraglandulären Wachstum (>T1) ist eine elektive Neck dissection häufig der Level I-III indiziert [145, 146].

15 Neck dissection bei Malignomen der Kopfhaut

15.1 Plattenepithelkarzinom

Lymphknoten im Bereich der Gl. parotis drainieren hauptsächlich die Hautareale der ipsilateralen Stirn, Schläfe, Augenlider, Wangen und Ohrmuschel und stellen somit die potenzielle Region für Metastasen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Haut aus den genannten Kopfbereichen dar. Circa 40% aller Metastasen im Bereich der Gl. parotis sind durch Plattenepithelkarzinome der Haut bedingt. In Langzeitstudien wird über eine Metastasierungsrate von bis zu 5% bei Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut berichtet, während die Ohrmuschelkarzinome eine höhere Metastasierungsrate bis zu 10% aufweisen können.

Die angegebenen Metastasierungsraten gelten vor allem für immunkompetente Patienten mit zuvor unbehandelten Karzinomen, welche bei der Erstdiagnose in der Regel kleiner als 1,5 Zentimeter im Durchmesser sind. Dieser relativ geringen Inzidenz für lokoregionäre Metastasen steht die deutlich höhere Metastasierungsrate der sog. high-risk Karzinome gegenüber. Insbesondere über 70-jährige und immunsupprimierte Patienten mit einem über 1,5 cm durchmessenden Plattenepithelkarzinom der Kopfhaut stellen die Hauptrisikogruppe zur Entwicklung der parotideal Metastasen dar. Die Inzidenz der Metastasen bei dieser kleineren Gruppe der Patienten mit Hautkarzinomen wird deutlich unterschätzt [147].

Die parotidale Metastasen stehen in enger Nachbarschaft zu den zervikalen Lymphknoten und gehen häufig wie die primären high-grade Karzinome der Gl. parotis mit zervikalen Lymphknotenmetastasen einher. So soll bei vorliegenden Parotismetastasen mit einer zervikalen Metastasierung von über 50% der Fälle gerechnet werden. Die Metastasen im Bereich der parotideal Lymphknoten und deren eng lymphogen in Kontakt stehenden zervikalen Lymphknoten haben eine hohe prognostische Bedeutung für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit lokoregionär metastasierten Plattenepithelkarzinomen der Haut beträgt nach Literaturangaben ca. 50%. Diese Patienten sind primär kurabel, allerdings mit einem hohen Risiko von ca. 20–25% zur Entwicklung von Lokalrezidiven trotz aggressiver multimodaler Therapie. Diese Lokalrezidive sind in der Regel inkurabel und gehen mit einem hohen Risiko für Fernmetastasierung insbesondere im Bereich der Lunge einher [148].

Die lokale Tumorkontrollrate sowie Überlebensrate der Patienten mit einer parotideal Metastase eines Plattenepithelkarzinoms der Haut hängen maßgeblich von der Größe der parotideal Metastase, der Infiltration des N. facialis und der Schädelbasis ab. Von besonderer prognostischer Bedeutung ist auch das Ausmaß der zervikalen Metastasierung bei bestehender parotideal Metastase. O'Brien et al. [149] zeigten, dass Patienten mit parotideal Metastasen ohne zervikale Metastasen oder mit einer isolierten bis zu 3 Zentimeter großen zervikalen Metastase eine 5-Jahres-Überlebensrate von 65–70% aufweisen können, während die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit multiplen zervikalen Metastasen oder Metastasen größer als 3 Zentimeter 30% beträgt. Diese und andere Studien bestätigen, dass das Ausmaß der parotideal und zervikalen Metastasierung die Überlebensrate der betroffenen Patienten signifikant beeinflussen kann.

Die überwiegende Mehrheit der parotideal Metastasen entsteht innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Diagnose des Hautkarzinoms. So ist eine engmaschige sonografische Untersuchung der parotideal und zervikalen Lymphknoten bei Patienten mit sog. high-risk Karzinome insbesondere in den ersten 2 Jahren nach Diagnose des Hautkarzinoms zur rechtzeitigen Diagnose der lokoregionären Metastasen erforderlich. Es liegen zurzeit keine solide Daten zur elektiven Parotidektomie bei sog. high-risk Karzinome vor.

Die Therapie dieser Metastasen beinhaltet eine partielle oder totale Parotidektomie in Kombination mit Neck dissection mit anschließender Radiotherapie. Bei suspekten zervikalen Lymphknoten sollte eine modifiziert radikale Neck dissection zur Behandlung des Halses durchgeführt werden. Im Falle eines klinischen N0-Halses ist beim Vorliegen parotideal Metastasen eine selektive Neck dissection der Level I, II, III und VA angezeigt (siehe auch Kapitel 14) [143].

15.2 Merkelzellkarzinom

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltenes und sehr aggressives kutanes neuroendokrines Karzinom mit einer hohen Rate an Lokalrezidiven, regionalen Lymphknotenmetastasen und im weiteren Krankheitsverlauf auftretenden Fernmetastasen. Mehr als ein Drittel der Patienten weisen bereits bei der Erstvorstellung regionale Lymphknotenmetastasen auf und entwickeln in bis zu 75% Lymphknotenmetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt ohne und mit lokoregionäre Metastasierung jeweils ca. 75% und 60%. Das beste Ergebnis zur lokalen und regionalen Beherrschung der Erkrankung wird erzielt durch chirurgische Exzision des Primärtumors mit postoperativer Radiotherapie [150].

Obwohl bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen eine modifiziert radikale Neck dissection ggf. ergänzt durch Parotidektomie indiziert ist, gibt es unterschiedliche Meinungen über die elektive Therapie der lokoregionären Lymphknoten bei Merkelzellkarzinom. Die hohe Inzidenz der Lymphknotenmetastasen und Mikrometastasen als wichtigster prognostischer Faktor rechtfertigen die Empfehlung einer elektiven Neck dissection und ggf. Parotidektomie bei klinisch negativen regionalen Lymphknoten bei Merkelzellkarzinomen der Kopfhaut [151]. Die Bedeutung der Sentinel Node Biopsie beim Merkelzellkarzinom im Kopf-Hals-Bereich ist nach wie vor unklar.

15.3 Melanom

Kutane maligne Melanome machen nun ca. 5% der Hautkrebsfälle aus, sind jedoch für mehr als 65% der durch Hautkrebs bedingten Todesfälle verantwortlich. In 20% der Fälle sind kutane maligne Melanome im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Melanome metastasieren sowohl über die lymphatischen als auch hämatogenen Strukturen. Ungefähr 2 Drittel der Metastasen finden sich zuerst im Abflussgebiet der regionalen Lymphknoten. Eine regionale Metastase kann als Mikrometastase, identifiziert mittels Sentinel Node Biopsie, als Satellitenmetastase, In-Transit-Metastase oder klinisch erkennbare regionale Lymphknotenmetastase erscheinen. Die 10-Jahres Überlebensrate beträgt 30–70% bei Patienten mit Mikrometastasen, 30–50% bei Patienten mit Satelliten- oder In-Transit-Metastasen und 20–40% bei Patienten mit klinisch vorhandenen Lymphknotenmetastasen [152].

Wenn lokoregionale Lymphknotenmetastasen klinisch oder mittels bildgebender Diagnostik nachgewiesen sind, wird eine Neck dissection ggf. ergänzt durch Parotidektomie als Standardtherapie empfohlen. Bei klinisch negativem Lymphknotenbefund gilt die Sentinel Lymphonodektomie als adäquates Verfahren.

Adjuvante Therapieverfahren werden bei Patienten angewandt, bei denen keine Metastasen nachgewiesen werden können, jedoch ein hohes Risiko für weitere Tumorausbreitung besteht. Die betrifft vor allem Patienten mit Tumoren mit einer Dicke von mehr als 1,5 mm, gemäß des AJCC Staging jedoch entspricht dies Melanomen im Stadium II oder III. Der Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie bei der Behandlung zervikaler Lymphknotenmetastasen kutaner Melanome des Kopf-Hals-Bereiches ist nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen. Daten aus randomisierten Studien, die den Nutzen einer adjuvanten Radiotherapie bei Patienten mit Lymphknotenbefall mit hohem Rezidivrisiko (extranodale Ausbreitung des Melanoms, mehr als 2 positive Lymphknoten, erhebliche Lymphknotenvergrößerung oder Rezidiv bei zuvor exstirpiertem Lymphknotenbereich) belegen, liegen nicht vor. Bis heute haben Chemotherapie, Immunstimulantien oder Impfungen nur minimalen Erfolg gebracht. Interferon (IFN) zeigte in verschiedenen klinischen Studien einen Ef-

fekt auf das rezidivfreie Überleben, jedoch ohne klinisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben [153].

16 Neck dissection bei Karzinomen der Schilddrüse

Im Gegensatz zu der Einteilung der zervikalen Lymphknoten in 6 Level, werden die Halsregionen für Schilddrüsenkarzinome in Kompartimente eingeteilt. Das zentrale Kompartiment umfasst die Lymphknotengruppen beidseits medial der A. carotis von Zungenbein bis zur A. brachiocephalica [154]. Die häufigsten Lymphknotengruppen, die von Schilddrüsenkarzinomen befallen werden, sind die präalaryngealen (Delphi), prätrachealen und paratrachealen Lymphknoten, wobei der überwiegende Anteil der Metastasen kaudal des Larynx lokalisiert ist. Der Bereich kaudal des zentralen Kompartiments wird als mediastinales Kompartiment bezeichnet. Das zentrolaterale Kompartiment umfasst beidseits den Bereich lateral der Gefäßnervenscheide bis zum Vorderrand der M. trapezius.

Für den lymphogenen Metastasierungsprozess von Schilddrüsenkarzinomen ist von Bedeutung, dass die Lymphabflusswege der beiden Schilddrüsenlappen nicht streng seitengetreunt sind. Vielmehr besteht ein verzweigtes Netz lymphatischer Querverbindungen, über die die präalaryngealen und prätrachealen Lymphknoten kommunizieren. Des Weiteren sind Verbindungen zu retropharyngealen und im Bereich des oberen Mediastinums lokalisierten Lymphknoten bekannt. Die Schilddrüsenkarzinome weisen in Abhängigkeit von der jeweiligen Tumorentität unterschiedliches Metastasierungsverhalten auf.

Das häufigste Schilddrüsenkarzinom mit einer Häufigkeit von ca. 60–80% ist das papilläre Karzinom. Papilläre Karzinome metastasieren bevorzugt lymphogen, wobei eine Metastasierungsrate von ca. 50% angegeben wird. Lymphknotenmetastasen auf mikroskopische Ebene scheinen bei diesen Karzinomen keine signifikante prognostische Relevanz zu besitzen [155], wobei prospektive randomisierte Studien zum Stellenwert von zentraler Neck dissection fehlen. Die follikulären Karzinome zeigen dagegen eine hämatogene Metastasierungsrate mit einer geringeren lymphogenen Metastasierungsrate von ca. 5–15%. Bei medullären Karzinomen sind die Lymphknotenmetastasen von entscheidender prognostischer Relevanz und kommen in ca. 50–80% vor. Die anaplastischen Karzinome zeigen ein schnell fortschreitendes und aggressives Wachstum begleitet von hämatogenen Metastasen. Diese Karzinome können in ca. 30% der Fälle Lymphknotenmetastasen aufweisen.

Die Therapie dieser Karzinome beinhaltet in der Regel eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Neck dissection in Kombination mit Radiojodtherapie. Eine darüber hinausgehende Lymphknotenentfernung der lateralen oder mediastinalen Kompartimente ist häufig bei Nachweis von Metastasen notwendig. Ziel der Radiojodtherapie ist neben der Ablation von eventuell noch vorhandenem Schilddrüsenparenchym der Nachweis oder Ausschluss von speichernden Lymphknoten- und Fernmetastasen. Eine Indikation zur Radiojodtherapie besteht nicht beim papillären Mikrokarzinom (pT1) und beim medullären und anaplastischen Karzinom.

17 Ausblick

Die sichere Diagnostik der Halslymphknotenmetastasen ist ein wesentlicher Schritt zur Optimierung der Therapie und Progno-

se der Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen. Klinische, radiologische und routinemäßig eingesetzte histopathologische Untersuchungen sind zurzeit nicht in Lage, mit letzter Sicherheit eine lokoregionäre Metastasierung bei Kopf-Hals-Karzinomen festzustellen. Molekulare Verfahren können einerseits zum Nachweis okkult subpathologischer Metastasen beitragen und andererseits basierend auf Eigenschaften des Primärtumors das Risiko für lymphogene Metastasierung definieren. Aktuelle Untersuchungen zur Angiogenese und mikrovaskuläre Dichte-Messung bei Kopf-Hals-Karzinomen und Analyse von Expression von extrazellulärabbauende Moleküle wie MMP-1, -2 und Integrin-3 stellen Bemühungen zur Etablierung eines Markers zur Vorhersage der lymphogenen Metastasierung dar. Weitere Untersuchungen zeigen, dass DNA Microarray Genexpressionsprofile für die Vorhersage der Präsenz oder Entwicklung von Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen von Nutzen sein können. Es sind Untersuchungen in der Zukunft insbesondere zu den prognostischen Biomarkern erforderlich, die ein individuelles Risikoprofil definieren und die Indikation zur Neck dissection beim NO-Hals maßgeblich beeinflussen können.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Herrn Dr. S. Hoch aus der Marburger Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für seine Hilfestellung zur Erstellung der Abbildungen.

Abstract

Current Advances in Diagnosis and Surgical Treatment of Lymph Node Metastasis in Head and Neck Cancer

Still today, the status of the cervical lymph nodes is the most important prognostic factor for head and neck cancer. So the individual treatment concept of the lymphatic drainage depends on the treatment of the primary tumor as well as on the presence or absence of suspect lymph nodes in the imaging diagnosis. Neck dissection may have either a therapeutic objective or a diagnostic one. The selective neck dissection is currently the method of choice for the treatment of patients with advanced head and neck cancers and clinical NO neck. For oncologic reasons, this procedure is generally recommended with acceptable functional and aesthetic results, especially under the aspect of the mentioned staging procedure. In this review article, current aspects on pre- and posttherapeutic staging of the cervical lymph nodes are described and the indication and the necessary extent of neck dissection for head and neck cancer is discussed. Additionally the critical question is discussed if the lymph node metastasis bears an intrinsic risk of metastatic development and thus its removal in a most possible early stage plays an important role.

Literatur

- 1 Werner JA. Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Halstumoren. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; Suppl I: 47–85
- 2 Gold KA, Lee HY, Kim ES. Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2009; 115: 922–935
- 3 Richard JM, Sancho-Garnier H, Micheau C, Saravane D, Cachin Y. Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: study of 1,713 cases during a 15-year period. *Laryngoscope* 1987; 97: 97–101

- 4 Jones AS, Roland NJ, Field JK, Phillips DE. The level of cervical lymph node metastases: their prognostic relevance and relationship with head and neck squamous carcinoma primary sites. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994; 19: 63–69
- 5 Puri SK, Fan CY, Hanna E. Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 119–123
- 6 Crile GW. On the surgical treatment of cancer of the head and neck. With a summary of one hundred and twenty-one operations performed upon one hundred and five patients. *Trans South Surg Gynecol Assoc* 1905; 18: 108–127
- 7 Robbins KT, Denys D. Committee for Neck dissection Classification, American Head and Neck society. The American head and neck society's revised classification for neck dissection. In: Johnson JT, Shaha AR, editors. *Proceeding of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer*. Madison: Omnipress, 2000; 365–371
- 8 Hasegawa Y, Saikawa M, Hayasaki K. A new classification and nomenclature system for neck dissections: a proposal by the Japan Neck Dissection Study Group. *Jpn J Head Neck Cancer* 2005; 31: 71–78
- 9 Hasegawa Y, Saikawa M. Update on the classification and nomenclature system for neck dissection: revisions proposed by the Japan Neck Dissection Study Group. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 5–12
- 10 Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA. Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 536–538
- 11 Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, Fagan JJ, Paleri V, Takes RP, Bradford CR, Devaney KO, Stoeckli SJ, Weber RS, Bradley PJ, Suárez C, Leemans CR, Coskun HH, Pitman KT, Shaha AR, de Bree R, Hartl DM, Haigentz M Jr, Rodrigo JP, Hamoir M, Khafif A, Langendijk JA, Owen RP, Sanabria A, Strojjan P, Vander Poorten V, Werner JA, Bieñ S, Woolgar JA, Zbären P, Betka J, Folz BJ, Genden EM, Talmi YP, Strome M, González Botas JH, Olofsson J, Kowalski LP, Holmes JD, Hisa Y, Rinaldo A. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck* 2011 (im Druck)
- 12 Shintani S, Li C, Ishikawa T, Mihara M, Nakashiro K, Hamakawa H. Expression of vascular endothelial growth factor A, B, C, and D in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004; 40: 13–20
- 13 Sugiura T, Inoue Y, Matsuki R, Ishii K, Takahashi M, Abe M, Shirasuna K. VEGF-C and VEGF-D expression is correlated with lymphatic vessel density and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma: Implications for use as a prognostic marker. *Int J Oncol* 2009; 34: 673–680
- 14 Franchi A, Gallo O, Massi D, Baroni G, Santucci M. Tumor lymphangiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma: a morphometric study with clinical correlations. *Cancer* 2004; 101: 973–978
- 15 Zhuang Z, Jian P, Longjiang L, Bo H, Hongwei Z. Identification of oral cancer cell-induced changes in gene expression profile of lymphatic endothelial cell. *Cancer Invest* 2008; 26: 1002–1007
- 16 Miyahara M, Tanuma J, Sugihara K, Semba I. Tumor lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis and clinicopathologic parameters in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1287–1294
- 17 Garcia-Carracedo D, Rodrigo JP, Astudillo A, Nieto CS, Gonzalez MV. Prognostic significance of lymphangiogenesis in pharyngolaryngeal carcinoma patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 416
- 18 Zhuang Z, Jian P, Longjiang L, Bo H, Wenlin X. Altered phenotype of lymphatic endothelial cells induced by highly metastatic OTSCC cells contributed to the lymphatic metastasis of OTSCC cells. *Cancer Sci* 2010; 101: 686–692
- 19 Zhang Z, Helman JJ, Li LJ. Lymphangiogenesis, lymphatic endothelial cells and lymphatic metastasis in head and neck cancer – a review of mechanisms. *Int J Oral Sci* 2010; 2: 5–14
- 20 Sterz CM, Kulle C, Dakic B, Makarova G, Böttcher MC, Bette M, Werner JA, Mandic R. A basal-cell-like compartment in head and neck squamous cell carcinomas represents the invasive front of the tumor and is expressing MMP-9. *Oral Oncol* 2010; 46: 116–122
- 21 Furukawa MK, Furukawa M. Diagnosis of lymph node metastases of head and neck cancer and evaluation of effects of chemoradiotherapy using ultrasonography. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 23–32
- 22 Carter RL, Barr LC, O'Brien CJ, Soo KC, Shaw HJ. Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *Am J Surg* 1985; 150: 495–499
- 23 Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002; 24: 258–261
- 24 Stern WB, Silver CE, Zeifer BA, Persky MS, Heller KS. Computed tomography of the clinically negative neck. *Head Neck* 1990; 12: 109–113
- 25 van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound guided aspiration cytology for the assessment of the neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 11–17
- 26 de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelsehoven JM, Beets-Tan RG. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007; 64: 266–272
- 27 Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, Blodgett TM, Kennedy J, Long MJ, Carr C, Hubner KF, Townsend DW. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2524–2535
- 28 Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 712–720
- 29 van der Putten L, van den Broek GB, de Bree R, van den Brekel MW, Balm AJ, Hoebbers FJ, Doornaert P, Leemans CR, Rasch CR. Effectiveness of salvage selective and modified radical neck dissection for regional pathologic lymphadenopathy after chemoradiation. *Head Neck* 2009; 31: 593–603
- 30 Kim SY, Kim JS, Yi JS, Lee JH, Choi SH, Nam SY, Cho KJ, Lee SW, Kim SB, Roh JL. Evaluation of (18)F-FDG PET/CT and CT/MRI with histopathologic correlation in patients undergoing salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011 (im Druck)
- 31 Yao M, Graham MM, Hoffman HT, Smith RB, Funk GF, Graham SM, Dornfeld KJ, Skwarchuk M, Menda Y, Buatti JM. The role of post-radiation therapy FDG PET in prediction of necessity for post-radiation therapy neck dissection in locally advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1001–1010
- 32 Ong SC, Schöder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, Pfister DG, Shah JP, Larson SM, Kraus DH. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008; 49: 532–540
- 33 Connell CA, Corry J, Milner AD, Hogg A, Hicks RJ, Rischin D, Peters LJ. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29: 986–995
- 34 Sher DJ, Tishler RB, Annino D, Punglia RS. Cost-effectiveness of CT and PET-CT for determining the need for adjuvant neck dissection in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 1072–1077
- 35 Corry J, Peters L, Fisher R, Macann A, Jackson M, McClure B, Rischin D. N2-N3 neck nodal control without planned neck dissection for clinical/radiologic complete responders—results of Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *Head Neck* 2008; 30: 737–742
- 36 Devaney SL, Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO. The pathology of neck dissection in cancer of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62: 204–211
- 37 Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Immunohistochemical studies in the identification of lymph node micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66: 38–41
- 38 Becker MT, Shores CG, Yu KK, Yarbrough WG. Molecular assay to detect metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 21–27
- 39 Yamazaki Y, Chiba I, Hirai A, Satoh C, Sakakibara N, Notani K, Iizuka T, Totsuka Y. Clinical value of genetically diagnosed lymph node micrometastasis for patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005; 27: 676–681
- 40 Werner JA, Dünne AA, Myers JN. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2003; 25: 322–332
- 41 Cantù G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S, Squadrelli M, Battisti A, Pompilio M, Rossi M. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 170–177
- 42 Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of “skip metastases” in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997; 19: 14–19
- 43 Zhang T, Ord RA, Wei WI, Zhao J. Sublingual lymph node metastasis of early tongue cancer: report of two cases and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40: 597–600
- 44 Asakage T, Yokose T, Mukai K, Tsugane S, Tsubono Y, Asai M, Ebihara S. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer* 1998; 82: 1443–1448

- 45 Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009; 115: 1489–1497
- 46 Preda L, Chiesa F, Calabrese L, Latronico A, Bruschini R, Leon ME, Renne G, Bellomi M. Relationship between histologic thickness of tongue carcinoma and thickness estimated from preoperative MRI. *Eur Radiol* 2006; 16: 2242–2248
- 47 Okura M, Iida S, Aikawa T, Adachi T, Yoshimura N, Yamada T, Kogo M. Tumor thickness and paralingual distance of coronal MR imaging predicts cervical node metastases in oral tongue carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 45–50
- 48 King AD, Ahuja AT, Leung SF, Lam WW, Teo P, Chan YL, Metreweli C. Neck node metastases from nasopharyngeal carcinoma: MR imaging of patterns of disease. *Head Neck* 2000; 22: 275–281
- 49 Tang L, Mao Y, Liu L, Liang S, Chen Y, Sun Y, Liao X, Lin A, Liu M, Li L, Ma J. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. *Cancer* 2009; 115: 680–688
- 50 Ng SH, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Liao CT, Chang YC, Yen TC. Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1073–1080
- 51 Liu LZ, Zhang GY, Xie CM, Liu XW, Cui CY, Li L. Magnetic resonance imaging of retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma: patterns of spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 721–730
- 52 Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, Tung OSK, Lau SY, Nasopharyngeal WH. carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hong Kong Med J* 1997; 3: 355–361
- 53 Shimizu K, Inoue H, Saitoh M, Ohtsuki N, Ishida H, Makino K, Amatsu M, Nibu K. Distribution and impact of lymph node metastases in oropharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 872–877
- 54 Gross ND, Ellingson TW, Wax MK, Cohen JI, Andersen PE. Impact of retropharyngeal lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 169–173
- 55 Tauzin M, Rabalais A, Hagan JL, Wood CG, Ferris RL, Walvekar RR. PET-CT staging of the neck in cancers of the oropharynx: patterns of regional and retropharyngeal nodal metastasis. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 70
- 56 Dirix P, Nuyts S, Bussels B, Hermans R, Van den Bogaert W. Prognostic influence of retropharyngeal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 739–744
- 57 Mendelsohn AH, Lai CK, Shintaku IP, Elashoff DA, Dubinett SM, Abemayor E St, John MA. Histopathologic findings of HPV and p16 positive HNSCC. *Laryngoscope* 2010; 120: 1788–1794
- 58 Joo YH, Jung CK, Sun DJ, Park JO, Cho KJ, Kim MS. High-risk human papillomavirus and cervical lymph node metastasis in patients with oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2011 (im Druck)
- 59 Williams R, Lee DW, Elzey BD, Anderson ME, Hostager BS, Lee JH. Preclinical models of HPV+ and HPV- HNSCC in mice: an immune clearance of HPV+ HNSCC. *Head Neck* 2009; 31: 911–918
- 60 Iyer NG, Shaha AR, Ferlito A, Thomas Robbins K, Medina JE, Silver CE, Rinaldo A, Takes RP, Suárez C, Rodrigo JP, Bradley PJ, Werner JA. Delphian node metastasis in head and neck cancers – oracle or myth? *J Surg Oncol* 2010; 102: 354–358
- 61 Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12: 197–203
- 62 Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 2000; 22: 380–385
- 63 Kamiyama R, Saikawa M, Kishimoto S. Significance of retropharyngeal lymph node dissection in hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 632–637
- 64 Chan SC, Lin CY, Ng SH, Chang JT, Wang HM, Liao CT, Lo CW, Yen TC. 18F-FDG PET for retropharyngeal lymph node metastasis in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers: impact on diagnosis and prediction analysis. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 260–265
- 65 Amatsu M, Mohri M, Kinishi M. Significance of retropharyngeal node dissection at radical surgery for carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. *Laryngoscope* 2001; 111: 1099–1103
- 66 Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, Bosch JD, Kloiber R, Molnar CP, Dort JC. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: A prospective clinical trial. *Head Neck* 2011; 33: 935–940
- 67 Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009; 19: 731–744
- 68 Graham MM, Badawi RD, Wahl RL. Variations in PET/CT methodology for oncologic imaging at U.S. academic medical centers: an imaging response assessment team survey. *J Nucl Med* 2011; 52: 311–317
- 69 Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, Silver CE, Paleri V, Fagan JJ, Pellitteri PK, Haigentz M, Suarez C, Robbins KT, Rodrigo JP, Olsen KD, Hinni ML, Werner JA, Mondin V, Kowalski LP, Devaney KO, de Bree R, Takes RP, Wolf GT, Shaha AR, Genden EM, Barnes L. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options. *Head Neck* 2011 (im Druck)
- 70 Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 797–802
- 71 Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007; 29: 585–590
- 72 Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 727–733
- 73 Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 153–164
- 74 Villeneuve H, Després P, Fortin B, Filion E, Donath D, Soulières D, Guertin L, Ayad T, Christopoulos A, Nguyen-Tan PF. Cervical Lymph Node Metastases From Unknown Primary Cancer: A Single-Institution Experience With Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 (im Druck)
- 75 Shoushtari A, Saylor D, Kerr KL, Sheng K, Thomas C, Jameson M, Reibel J, Shonka D, Levine P, Read P. Outcomes of Patients with Head-and-Neck Cancer of Unknown Primary Origin Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 (im Druck)
- 76 van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996; 106: 987–991
- 77 Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Folz BJ, Lippert BM, Moll R, Behr T. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer* 2002; 87: 711–715
- 78 Werner JA. Selective sentinel lymphadenectomy for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Res* 2005; 127: 187–206
- 79 Santaolalla F, Sanchez JM, Ereno C, Sanchez A, Martinez A. Comparative study of patients with and without sentinel lymph node biopsy (SLNB) in oral and oropharyngeal cancer: is SLNB an accurate and useful procedure? *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 199–204
- 80 Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Brandt D, Küllens C, Folz BJ, Moll R, Lippert BM. Das Sentinel Node Konzept bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege- eine kritische Analyse an 100 Patienten. *Laryngorhinootol* 2002; 81: 31–39
- 81 Werner JA, Dünne AA, Folz BJ, Moll R, Behr T. Value of sentinel lymphadenectomy in head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 267–270
- 82 Werner JA, Dünne AA, Brandt D, Ramaswamy A, Küllens C, Lippert BM, Folz BJ, Joseph K, Moll R. Untersuchungen zum Stellenwert der Sentinel Node Biopsie bei Karzinomen des Pharynx und Larynx. *Laryngorhinootol* 1999; 12: 663–670
- 83 Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, Folz BJ, Davis RK. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck* 2004; 26: 603–611
- 84 Brentani RR et al. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. *Head Neck* 1999; 21: 694–702
- 85 Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118: 676–679
- 86 Coskun HH, Erisen L, Basut O. Selective neck dissection for clinically N0 neck in laryngeal cancer: is dissection of level IIb necessary? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 655–659

- 87 *Elsheikh MN, Mahfouz ME, Salim EI, Elsheikh EA.* Molecular assessment of neck dissections supports preserving level IIB lymph nodes in selective neck dissection for laryngeal squamous cell carcinoma with a clinically negative neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006; 68: 177–184
- 88 *Sezen OS, Kubilay U, Haytuglu S, Unver S.* Frequency of metastases at the area of the supraaortic (level IIB) lymph node in laryngeal cancer. *Head Neck* 2007; 29: 1111–1114
- 89 *Paleri V, Kumar Subramaniam S, Oozeer N, Rees G, Krishnan S.* Dissection of the submuscular recess (sublevel IIb) in squamous cell cancer of the upper aerodigestive tract: prospective study and systematic review of the literature. *Head Neck* 2008; 30: 194–200
- 90 *Çağlı S, Yüce I, Güneş E.* Is routine inclusion of level IV necessary in neck dissection for clinically N0 supraglottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 287–190
- 91 *Ferlito A, Silver CE, Suárez C, Rinaldo A.* Preliminary multi-institutional prospective pathologic and molecular studies support preservation of sublevel IIB and level IV for laryngeal squamous carcinoma with clinically negative neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 111–114
- 92 *Kim YH, Koo BS, Lim YC, Lee JS, Kim SH, Choi EC.* Lymphatic metastases to level IIb in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1060–1064
- 93 *Celik B, Coskun H, Kumas FF, Irdesel J, Zarifoglu M, Erisen L, Onart S.* Accessory nerve function after level 2b-preserving selective neck dissection. *Head Neck* 2009; 31: 1496–1501
- 94 *Wiegand S, Esters J, Müller HH, Jäcker T, Roessler M, Werner JA, Sesterhenn AM.* Is it necessary to dissect levels I and IIB in hypopharyngeal cancer? *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 747–752
- 95 *Jaguar GC, Lima EN, Kowalski LP, Pellizon AC, Carvalho AL, Alves FA.* Impact of submandibular gland excision on salivary gland function in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2010; 46: 349–354
- 96 *Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M.* Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck* 2005; 27: 1080–1091
- 97 *Razfar A, Walvekar RR, Melkane A, Johnson JT, Myers EN.* Incidence and patterns of regional metastasis in early oral squamous cell cancers: feasibility of submandibular gland preservation. *Head Neck* 2009; 31: 1619–1623
- 98 *Takes RP, Robbins KT, Woolgar JA, Rinaldo A, Silver CE, Olofsson J, Ferlito A.* Questionable necessity to remove the submandibular gland in neck dissection. *Head Neck* 2011; 33: 743–745
- 99 *Dhiwakar M, Ronen O, Malone J, Rao K, Bell S, Phillips R, Shevlin B, Robbins KT.* Feasibility of submandibular gland preservation in neck dissection: A prospective anatomic-pathologic study. *Head Neck* 2011; 33: 603–609
- 100 *Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, Perez CA.* Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001; 111: 1079–1087
- 101 *Brugère JM, Mosseri VF, Mamelle G, David JM, Buisset E, Vallicioni J, de Raucourt D, Szpirglas HJ, Asselain BJ.* Nodal failures in patients with NO+ oral squamous cell carcinoma without capsular rupture. *Head Neck* 1996; 18: 133–137
- 102 *Byers RM, Clayman GL, McGill D, Andrews T, Kare RP, Roberts DB, Goepfert H.* Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head Neck* 1999; 21: 499–505
- 103 *Hoch S, Fasnula JA, Eivazi B, Werner JA, Teymoortash A.* Delayed lymph node metastases after elective neck dissection in patients with oral and oropharyngeal cancer and pN0 neck. *Am J Otolaryngol* 2011 (im Druck)
- 104 *Wee JT, Anderson BO, Corry J, D'Cruz A, Soo KC, Qian CN, Chua DT, Hicks RJ, Goh CH, Khoo JB, Ong SC, Forastiere AA, Chan AT.* Asian Oncology Summit. Management of the neck after chemoradiotherapy for head and neck cancers in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1086–1092
- 105 *Johnson CR, Silverman LN, Clay LB, Schmidt-Ullrich R.* Radiotherapeutic management of bulky cervical lymphadenopathy in squamous cell carcinoma of the head and neck: is postradiotherapy neck dissection necessary? *Radiat Oncol Investig* 1998; 6: 52–57
- 106 *Mukhija V, Gupta S, Jacobson AS, Anderson Eloy J, Genden EM.* Selective neck dissection following adjuvant therapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2009; 31: 183–188
- 107 *Dhiwakar M, Robbins KT, Vieira F, Rao K, Malone J.* Selective neck dissection as an early salvage intervention for clinically persistent nodal disease following chemoradiation. *Head Neck* 2011 (im Druck)
- 108 *Sewall GK, Palazzi-Churas KL, Richards GM, Hartig GK, Harari PM.* Planned postradiotherapy neck dissection: Rationale and clinical outcomes. *Laryngoscope* 2007; 117: 121–128
- 109 *Forest VI, Nguyen-Tan PF, Tabet JC, Olivier MJ, Larochelle D, Fortin B, Gélinas M, Soulières D, Charpentier D, Guertin L.* Role of neck dissection following concurrent chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Head Neck* 2006; 28: 1099–1105
- 110 *Ballonoff A, Raben D, Rusthoven KE, Bassetti M, Kane M, Song JJ, Chen C.* Outcomes of patients with n3 neck nodes treated with chemoradiation. *Laryngoscope* 2008; 118: 995–998
- 111 *Inoue H, Nibu K, Saito M, Otsuki N, Ishida H, Onitsuka T, Fujii T, Kawabata K, Saikawa M.* Quality of life after neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 662–666
- 112 *Nibu K, Ebihara Y, Ebihara M, Kawabata K, Onitsuka T, Fujii T, Saikawa M.* Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 33–38
- 113 *Kerawala CJ, Heliotos M.* Prevention of complications in neck dissection. *Head Neck Oncol* 2009; 1: 35
- 114 *Cappiello J, Piazza C, Berlucci M, Peretti G, De Zinis LO, Maroldi R, Nicolai P.* Internal jugular vein patency after lateral neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 409–412
- 115 *de Gier HH, Balm AJ, Bruning PF, Gregor RT, Hilgers FJ.* Systematic approach to the treatment of chylous leakage after neck dissection. *Head Neck* 1996; 18: 347–351
- 116 *Prim MP, De Diego JI, Verdaguer JM, Sastre N, Rabanal I.* Neurological complications following functional neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 473–476
- 117 *Cheng PT, Hao SP, Lin YH, Yeh AR.* Objective comparison of shoulder dysfunction after three neck dissection techniques. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 761–766
- 118 *Koybasioglu A, Tokcaer AB, Uslu S, Ileri F, Beder L, Ozbilen S.* Accessory nerve function after modified radical and lateral neck dissections. *Laryngoscope* 2000; 110: 73–77
- 119 *Cappiello J, Piazza C, Giudice M, De Maria G, Nicolai P.* Shoulder disability after different selective neck dissections (level II-IV versus levels II-V): a comparative study. *Laryngoscope* 2005; 115: 259–263
- 120 *Schieffe F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B.* Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after neck dissection. *Head Neck* 2009; 31: 503–512
- 121 *Teymoortash A, Hoch S, Eivazi B, Werner JA.* Postoperative morbidity after different types of selective neck dissection. *Laryngoscope* 2010; 120: 924–929
- 122 *Donatelli-Lassig AA, Duffy SA, Fowler KE, Ronis DL, Chepeha DB, Terrell JE.* The effect of neck dissection on quality of life after chemoradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139: 511–518
- 123 *Dulguerov P, Leuchter I, Szalay-Quinodoz I, Allal AS, Marchal F, Lehmann W, Fasel JH.* Endoscopic neck dissection in human cadavers. *Laryngoscope* 2001; 111: 2135–2139
- 124 *Terris DJ, Monfared A, Thomas A, Kambham N, Sáenz Y.* Endoscopic selective neck dissection in a porcine model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 613–617
- 125 *Hartl DM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Stoeckli SJ, Suárez C, Rodrigo JP, Sesterhenn AM, Snyderman CH, Terris DJ, Genden EM, Rinaldo A.* Minimally invasive techniques for head and neck malignancies: current indications, outcomes and future directions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 1249–1257
- 126 *Werner JA, Sapundzhiev NR, Teymoortash A, Dünne AA, Behr T, Folz BJ.* Endoscopic sentinel lymphadenectomy as a new diagnostic approach in the N0 neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 463–468
- 127 *Sesterhenn AM, Folz BJ, Werner JA.* Surgical technique of endoscopic sentinel lymphadenectomy in the N0 neck. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 19: 26–32
- 128 *Richtsmeier WJ.* Dissecting the “endoscopic neck”. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 612
- 129 *Nguyen DX, Bos PD, Massagué J.* Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 274–284
- 130 *Schmidt-Kittler O, Ragg T, Daskalakis A, Granzow M, Ahr A, Blankenstein TJ, Kaufmann M, Diebold J, Arnholdt H, Müller P, Bischoff J, Harich D, Schlimok G, Riethmüller G, Eils R, Klein CA.* From latent disseminated cells to overt metastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7737–7742
- 131 *Hölzel D, Engel J, Löhns U.* Sind elektive Lymphknotendissektionen in der Karzinomchirurgie noch zeitgemäß? *Zentralbl Chir* 2008; 133: 582–589

- 132 *Gervasoni JE Jr, Sbayi S, Cady B.* Role of lymphadenectomy in surgical treatment of solid tumors: an update on the clinical data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2443–2462
- 133 *Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D.* Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001; 92: 3030–3036
- 134 *Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MH, Robertson AG, MacDonald DG.* Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck* 1999; 21: 517–525
- 135 *Spiro RH, Huvos AG, Strong EW.* Cancer of the parotid gland. A clinicopathologic study of 288 primary cases. *Am J Surg* 1975; 130: 452–459
- 136 *Medina JE.* Neck dissection in the treatment of cancer of major salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31: 815–822
- 137 *Regis De Brito Santos I, Kowalski LP, Cavalcante De Araujo V, Flavia Logullo A, Magrin J.* Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 56–60
- 138 *Frankenthaler RA, Byers RM, Luna MA, Callender DL, Wolf P, Goepfert H.* Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 517–520
- 139 *Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, Shah JP, Strong EW, Spiro RH.* The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1992; 69: 615–619
- 140 *Eneroth CM.* Facial nerve paralysis. A criterion of malignancy in parotid tumors. *Arch Otolaryngol* 1972; 95: 300–304
- 141 *Conley J, Hamaker RC.* Prognosis of malignant tumors of the parotid gland with facial paralysis. *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 39–41
- 142 *Gallo O, Franchi A, Bianchi S, Boddi V, Giannelli E, Alajmo E.* p53 oncoprotein expression in parotid gland carcinoma is associated with clinical outcome. *Cancer* 1995; 75: 2037–2044
- 143 *Teymoortash A, Werner JA.* Value of neck dissection in patients with cancer of the parotid gland and a clinical N0 neck. *Onkologie* 2002; 25: 122–126
- 144 *Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, Mondin V.* Management of clinically negative cervical lymph nodes in patients with malignant neoplasms of the parotid gland. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63: 123–126
- 145 *Bhattacharyya N.* Survival and prognosis for cancer of the submandibular gland. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 427–430
- 146 *Pohar S, Venkatesan V, Stitt LW, Hall SF, Hammond JA, Read N, Yoo J, Fung K, Pavamani S.* Results in the management of malignant submandibular tumours and guidelines for elective neck treatment. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40: 191–195
- 147 *Teymoortash A.* Glandula parotis als Hauptmetastasierungsort der Plattenepithelkarzinome der Kopfhaut. *Laryngorhinootol* 2007; 86: 699–704
- 148 *Teymoortash A, Schultz ES, Werner JA.* Klinische Bedeutung parotidaler Metastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut. *Hautarzt* 2007; 58: 323–327
- 149 *O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD.* Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002; 24: 417–422
- 150 *Pellitteri PK, Takes RP, Lewis JS Jr, Devaney KO, Harlor EJ, Stojan P, Rodrigo JP, Suárez C, Rinaldo A, Medina JE, Woolgar JA, Ferlito A.* Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011 (im Druck)
- 151 *Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP.* Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg* 1997; 174: 688–693
- 152 *Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A.* Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622–3634
- 153 *Guadagnolo BA, Zagars GK.* Adjuvant radiation therapy for high-risk nodal metastases from cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 409–416
- 154 *Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QJ, Kloos RT, Mandel SJ, Raudolph GW, Stack BC Jr, Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tufano PP, Tuttle RM, Udelsman R.* American Thyroid Association Surgery Working Group; American Association of Endocrine Surgeons; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Head and Neck Society. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1153–1158
- 155 *Shaha AR.* Prophylactic central compartment dissection in thyroid cancer: a new avenue of debate. *Surgery* 2009; 146: 1224–1227