

Behandlungsergebnisse von Larynxkarzinomen

Eine retrospektive Single-Center-Analyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kristin Strauß-Kraft, geb. Strauß
aus Kassel

Gießen 2019

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikums Kassel

Direktorin: Fr. Prof. Dr. med. U. Bockmühl

Gutachter: Fr. Prof. Dr. med. U. Bockmühl

Gutachter: Hr. Prof. Dr. Dr. H.-P. Howaldt

Tag der Disputation: 27.01.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.3 Anatomie	2
1.3.1 Larynxskelettaufbau, Muskel und Bänder.....	2
1.3.2 Larynxinnenraum.....	4
1.3.3 Blutversorgung und Lymphsystem	4
1.3.4 Innervation	5
1.3.5 Benachbarte Organe	5
1.3.6 Lymphsystem des Halses.....	6
1.4 Histologie	7
1.5 TNM-Klassifikation	8
1.6 Symptome und Diagnostik.....	10
1.7. Therapie	11
1.7.1 Chirurgische Resektion des Primärtumors.....	11
1.7.2 Neck dissection	13
1.7.3 Radiotherapie.....	14
1.7.4 Chemotherapie.....	15
1.7.5 Immuntherapie	16
1.8 Nachsorge.....	17
2. Fragestellung	18
3. Material und Methode	19
3.1 Patienten	19
3.2 Methode.....	19
4. Ergebnisse	25
4.1 Alter und Geschlecht	25
4.2 Tumorlokalisation	25
4.3 Histologie	26
4.4 Grading.....	27
4.5 Tumorstadium und TNM Klassifikation.....	27
4.6 Primäre Therapie	29
4.6.1 Primäre Operation	29
4.6.2 Primäre Radiatio oder Radiochemotherapie.....	30
4.7 Lokalrezidive, metachrone Metastasen und Zweitkarzinome	33
4.7.1 Erstes Lokalrezidiv	33
4.7.2 Erste metachrone Metastase	35
4.7.3 Zweitkarzinome.....	38
4.7.4 Drittkarzinome.....	40
4.8 Überlebensanalyse.....	41
4.8.1 Gesamtüberleben	41
4.8.2 Rezidivfreies Überleben	46
4.8.3 Metastasenfreies Überleben	48
4.8.4 Zweitkarzinomfreies Überleben.....	50

5. Diskussion	53
5.1 Patienten- und Tumorcharakteristika im Vergleich mit Literaturangaben... 53	53
5.1.1 Alter und Geschlecht.....	53
5.1.2 Histologie und Grading	53
5.1.3 Lokalisations- und Stadienverteilung.....	53
5.2 Therapieschemata der Primärtumoren	54
5.3 Häufigkeit von Rezidiven.....	57
5.4 Häufigkeit von syn- oder metachronen Zweitkarzinomen.....	59
5.5 Gesamtüberlebensrate und krankheitsfreie Überlebensrate	61
5.6 Korrelationen zwischen Tumorcharakteristika, Therapie und Überleben ...	63
5.6.1 Tumorlokalisierung, Tumorstadium und Gesamtüberleben.....	63
5.6.2 Therapie und Gesamtüberleben.....	65
6. Schlussfolgerung	68
7. Zusammenfassung	69
7.1 Summary.....	70
Abbildungsverzeichnis	71
Tabellenverzeichnis	74
Literaturverzeichnis	75
Anhang	83
Publikation	94
Erklärung zur Dissertation.....	95
Danksagung	96

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Krebserkrankungen stehen in Deutschland nach den Herz-Kreislaufkrankungen an zweiter Stelle der häufigsten Todesursachen.

Das Larynxkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten bösartigen Kopf-Hals-Tumoren und ist nach dem Lungenkarzinom das zweithäufigste Malignom des Respirationstraktes [57].

Laut dem Robert-Koch-Institut erkrankten 2012 in Deutschland 3110 Männer und 490 Frauen an einem Kehlkopfkarcinom. Dies entspricht 1,2% aller Malignome bei Männern und 0,2% der Malignome bei Frauen. Männer sind dabei sechsmal häufiger betroffen als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 64 Jahren und für Männer bei 66 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate unterscheidet sich bei den Geschlechtern nur gering voneinander und beträgt für Männer 62% und für Frauen 65% [40].

Bei Larynxkarzinomen handelt es sich fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome. Selten treten andere Tumorentitäten wie neuroendokrine, kleinzellige und adenoidzystische Malignome, Sarkome oder maligne Lymphome auf [47][55].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Nikotin- und Alkoholabusus sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen. Etwa 90% der Patienten sind bei Diagnosestellung Raucher [52].

Der Zigarettenrauch enthält Bestandteile, die z.T. pharmakologisch aktiv, toxisch, mutagen oder karzinogen wirken können. Zu letzteren zählen die in der Teerphase enthaltenen polyaromatischen heterozyklischen Kohlenwasserstoffe, N-Nitrosamine und Aldehyde. Die Karzinogenese läuft in zwei Phasen ab: In der Initiationsphase kommt es durch die kovalente Bindung der Karzinogene zu einer Störung der DNA und in der Promotionsphase entsteht dann der maligne Phänotyp. Da bei Rauchern zusätzlich die körpereigenen DNA-Reparaturmechanismen begrenzt sind, ist das Risiko einer Entartung erhöht [1].

Beim Rauchen besteht eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung, d.h. je früher mit dem Rauchen begonnen wird, je mehr Zigaretten täglich geraucht werden und je mehr Jahre der Nikotinkonsum besteht, desto höher ist das Risiko an einem Kopf-Hals-Karzinom zu erkranken.

Darüber hinaus gibt es einen synergistischen Effekt bei zusätzlichem Alkoholkonsum. Alkohol ist ein Lösungsmittel und fördert die Resorption der im Tabak enthaltenen Karzinogene. Dies spielt insbesondere bei der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen eine Rolle [80][35].

Bei den meisten Patienten überlagern der Tabak- und Alkoholkonsum andere Risikofaktoren, weshalb andere Einflüsse wie Ernährungsgewohnheiten, Lebensstil und Umweltfaktoren noch nicht eindeutig erforscht sind. Trotzdem können weitere Risikofaktoren benannt werden: die berufliche Exposition gegenüber Schadstoffen wie beispielsweise Asbest, Nickel oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, ein geringer BMI, Passivrauchen, genetische Faktoren und die Larynxpapillomatose [65][7][58][1]. Letztere tritt in einer juvenilen Form zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr auf. Hierbei ist nur sehr selten eine maligne Entartung der Papillome zu beobachten [75]. Bei der adulten Larynxpapillomatose beträgt die Inzidenz einer Entartung ca. 3-7% [6]. Papillome entstehen durch eine Infektion mit dem Humanen Papillom Virus (HPV), wobei im Larynxbereich vor allem Typ 6 und Typ 11 nachgewiesen werden konnten. Diese HPV-Typen gehören zu den „low-risk“-Varianten mit geringerer Entartungswahrscheinlichkeit. Bei HPV assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen werden vor allem die „high-risk“-Viren Typ 16 und Typ 18 diagnostiziert [43]. Die HPV-Infektion ist in den letzten Jahren stärker in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt, wobei sie allerdings in Bezug auf Larynxkarzinome weniger relevant zu sein scheint. Im Gegensatz dazu konnte in Deutschland bei 30-40% der Oropharynxkarzinome eine HPV-Infektion nachgewiesen werden [63].

1.3 Anatomie

Der Larynx verbindet den Pharynx mit der Trachea und ist somit ein wichtiger Teil des Respirationstraktes. Er erfüllt eine Schutzfunktion beim Schluckvorgang, indem der Kehledeckel die Trachea beim Schlucken verschließt, sodass die Nahrung in den Ösophagus geleitet wird. Als Phonationsorgan ist er außerdem für die soziale Interaktion verantwortlich.

1.3.1 Larynxskelettaufbau, Muskel und Bänder

Das Kehlkopfgerüst umfasst Schild-, Ring- und zwei Stellknorpel, die jeweils aus hyalinem Knorpel bestehen, sowie den aus elastischem Knorpel aufgebauten Kehledeckel. Der Schildknorpel (Cartilago thyroidea) besteht aus zwei Laminae, die ventral kielartig zusammenlaufen. Am ventralsten Punkt liegt die Prominentia laryngea, die von außen als Adamsapfel getastet werden kann. Darüber befindet sich die Incisura thyroidea superior. Dorsal läuft der Schildknorpel rechts und links jeweils in einem Cornu superius

und Cornu inferius dünn aus. Der Schildknorpel ist über das Lig. thyrohyoideum mediale und laterale sowie der Membrana thyroidea am Zungenbein (Os hyoideum) aufgehängt.

Nach kaudal ist er über das Lig. cricothyroideum medianum (klinisch: Lig. conicum) mit dem siegelringförmigen Ringknorpel (Cartilago cricoidea) verbunden. Diesem schließen sich über das Lig. cricotracheale die Knorpelspannen der Trachea (Cartilagine tracheales) an. Auf der dorsalen Seite sitzen dem Ringknorpel die paarig angelegten Stellknorpel (Cartilago arytenoidea) auf, welche über die Stimmbänder (Lig. vocale) mit dem Schildknorpel verbunden sind.

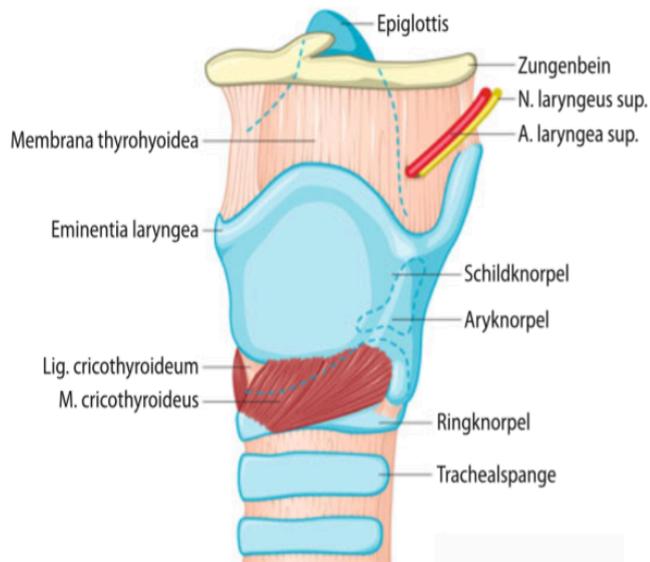


Abb. 1: Kehlkopf: Knorpelgerüst, Membranen, äußere Muskulatur [46]

Der Kehlkopfdeckel (Cartilago epiglottica) ist auf der ventralen Seite über das Lig. thyroepiglotticum basal ebenfalls mit dem Schildknorpel verbunden. Der obere Teil ist über das Lig. hyoepiglotticum an dem Zungenbein befestigt.

Beim Schluckvorgang wird der Kehlkopf gehoben und dabei der Kehldeckel durch einen Fettkörper (Corpus adiposum preepiglotticum) auf den Kehlkopfeingang herabgedrückt, wodurch eine Aspiration verhindert wird.

Die Phonation wird durch die direkt anliegenden Muskeln gesteuert. Der M. cricothyroideus ist der einzige äußere Kehlkopfmuskel. Er ist ein Stimmlippenspanner und reguliert die Tonhöhe. Die Feineinstellung der Töne erfolgt über den M. vocalis, der unter der Plica vocalis verläuft und der ebenfalls zu den Spannmuskeln gehört. Der M. cricoarytenoideus posterior ist als einziger Muskel für die Öffnung der Stimmritze verantwortlich. Bei einer Schädigung dieses Muskels oder seiner Innervation (N. laryngeus recurrens) kommt es zu Atem- und Stimmstörungen. Weitere innere Kehlkopfmuskeln sind der M. cricoarytaenoideus lateralis, M. arytaenoideus obliquus, M. arytaenoideus transversus und M. thyroarytaenoideus – diese Muskeln sind in unterschiedlicher Weise am Verschluss der Stimmritze beteiligt. Zu den Kehlkopfhebern gehören die oberen Zungenbeinmuskeln (M. digastricus, M. stylohyoideus, M. mylohyoideus, M. geniohyoideus) und die an ihm inserierenden Muskeln sowie die Pharynxmuskulatur (M. thyrohyoideus, M.

palatopharyngeus, M. stylopharyngeus, M. constrictor pharyngis inferior). Gesenkt wird der Kehlkopf direkt über den M. sternothyroideus und indirekt über den M. sternohyoideus sowie M. omohyoideus [8][84].

1.3.2 Larynxinnenraum

Der Kehlkopfinnenraum ist in 3 Bereiche unterteilt:

Der supraglottische Raum (Cavitas laryngis superior) erstreckt sich von dem oberen Rand der Epiglottis bis zu den Taschenfalten (Plicae vestibulares).

Der glottische Raum (Cavitas glottica) wird als Glottis bezeichnet und umfasst den Raum zwischen den Plicae vestibulares und Plicae vocales.

Der subglottische Raum (Cavitas infraglottica) beginnt unterhalb der Plicae vocales und reicht bis zur Unterkante des Ringknorpels, d.h. bis zum Übergang in die Luftröhre.

Die Einteilung der drei Larynxetagen ergibt sich auch aus der z.T. unterschiedlichen Blutversorgung, der Innervation und dem Lymphgefäßsystem des jeweiligen Bereichs [46].

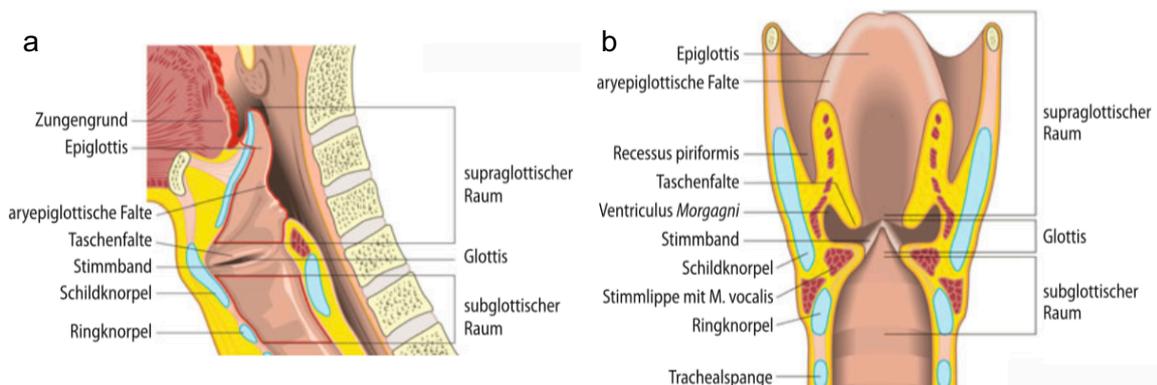


Abb. 2: Kehlkopfinneres von der Seite (a), von hinten (b) [46]

1.3.3 Blutversorgung und Lymphsystem

Die Blutversorgung des Larynx erfolgt über zwei verschiedene Arteriensysteme. Der supraglottische Bereich und die Glottis werden durch die A. laryngea superior versorgt, die am Oberrand der Schildknorpelplatte aus der A. thyroidea superior entspringt, die wiederum der erste Ast der A. carotis externa ist. Der subglottische Bereich wird durch die A. laryngea inferior versorgt, die hinter der Trachea aufwärts verläuft. Sie ist ein Ast der A. thyroidea inferior, die wiederum aus dem Truncus thyrocervicales bzw. aus der A. subclavia stammt. Der venöse Abfluss erfolgt analog zu den Arterien zum einen über die V. laryngea superior, die über die V. thyroidea superior in die V. jugularis interna mündet und zum anderen über die V. laryngea inferior, welche über die V. thyroidea inferior in die V. brachiocephalica sinistra mündet [84].

Der Larynx selbst besitzt ein fein verzweigtes Lymphgefäßnetz. Dabei findet sich die größte Dichte an Lymphgefäßen im supraglottischen Raum. Der Abfluss der Lymphe erfolgt entlang der A. und V. laryngea superior und mündet in die oberen und mittleren Nodi lymphatici cervicales profundi. Im Bereich der Stimmlippen befinden sich nahezu keine Lymphgefäße. Die Lymphe der Subglottis drainiert, außer in die o.g. tiefen zervikalen Lymphknoten, auch in die Lymphknoten der Rekurrenskette, in die präthyreoidalen sowie in die prä- und paratrachealen Lymphknoten. Die Verzweigungen der Lymphgefäße können die Mittellinie überschreiten [87].

1.3.4 Innervation

Die Innervation des Larynx erfolgt über die Äste des N. vagus sensibel und motorisch. Von ihm zweigt nach dem Ganglion inferius der N. laryngeus superior ab und innerviert über den Ramus externus motorisch den M. cricothyroideus sowie sensibel den vorderen Teil der Stimmlippe. Der Ramus internus, der gemeinsam mit der A. und V. laryngea superior verläuft, versorgt den restlichen sensiblen Anteil der Schleimhäute der Supraglottis und Glottis. Der N. laryngeus recurrens innerviert über motorische Fasern die inneren Kehlkopfmuskeln und ist damit entscheidend für die Stimmbildung. Mit seinen sensiblen Fasern erregt er den unteren Teil der Schleimhaut. Die Ansa Galeni ist eine Anastomose zwischen dem N. laryngeus recurrens und dem Ramus internus des N. laryngeus superior, die auf der dorsalen Seite des M. cricoarytaenoideus zu liegen kommt. Die autonomen efferenten Fasern schließen sich den beiden Kehlkopfnerve an und stammen aus dem Halsgrenzstrang (sympathische Fasern) und dem N. vagus (parasympathische Fasern).

Der N. laryngeus recurrens ist bei jedem Eingriff im Halsbereich unter allen Umständen zu schonen, da es bei einer Verletzung des Nervs zu einer einseitigen, mit Heiserkeit einhergehenden, oder beidseitigen Recurrensparese kommen kann. Sind beide Stimmlippen betroffen, führt dies zu einer lebensbedrohlichen Atemnot [84][46].

1.3.5 Benachbarte Organe

Zu den benachbarten Organen des Larynx gehört der Pharynx. Der Rachenraum reicht von der Schädelbasis bis zum Ösophaguseingang und wird in Naso-, Oro-, und Hypopharynx unterteilt. Letzterer steht über den Aditus laryngis mit dem Larynx in Verbindung.

Die Luftröhre schließt sich nach kaudal direkt an den Larynx an und verbindet diesen mit den beiden Hauptbronchien.

Die Schilddrüse, die für die Bildung der Hormone Tetrajodthyronin und Trijodthyronin sowie des Peptidhormons Calcitonin verantwortlich ist, liegt teilweise ventral des Larynx.

Der Isthmus liegt zwischen der 2. und 3. Knorpelspange der Trachea, die Seitenlappen reichen bis zu den Schildknorpeln auf Höhe der Linea obliqua [8].

1.3.6 Lymphsystem des Halses

In der Kopf- und Halsregion liegt die größte Dichte an Lymphknoten im Körper. Etwa ein Drittel aller Lymphknoten sind in einem weit verzweigten Netz auf diese Körperregion verteilt.

Die Lokalisation der Lymphknoten wird entsprechend der Klassifikation des „Committee for Neck Dissection Classification“ der „American Head and Neck Society“ angegeben.

Diese unterteilt sechs Hals-Level [67]:

Level I: submentale (Ia) und submandibuläre (Ib) Lymphknoten

- zwischen Os hyoideum und M. mylohyoideus bis zum hinteren Rand der Gl. submandibularis; NII. submentales liegen vor dem vorderen Bauch des M. digastricus, NIII. submandibulares postolateral

Level II: obere juguläre Lymphknoten

- zwischen der Schädelbasis und dem Os hyoideum, hinter der Gl. submandibularis bis zum hinteren Rand des M. sternocleidomastoideus; unterschieden wird IIa (anterior, lateral oder medial der V. jugularis interna) von IIb (dorsal der V. jugularis interna)

Level III: mittlere juguläre Lymphknoten

- zwischen Os hyoideum, Ringknorpel, Hinterrand des M. omohyoideus und Hinterrand des M. sternocleidomastoideus

Level IV: untere juguläre Lymphknoten

- zwischen Ringknorpel, Klavikula, Hinterrand des M. sternohyoideus und Hinterrand des M. sternocleidomastoideus

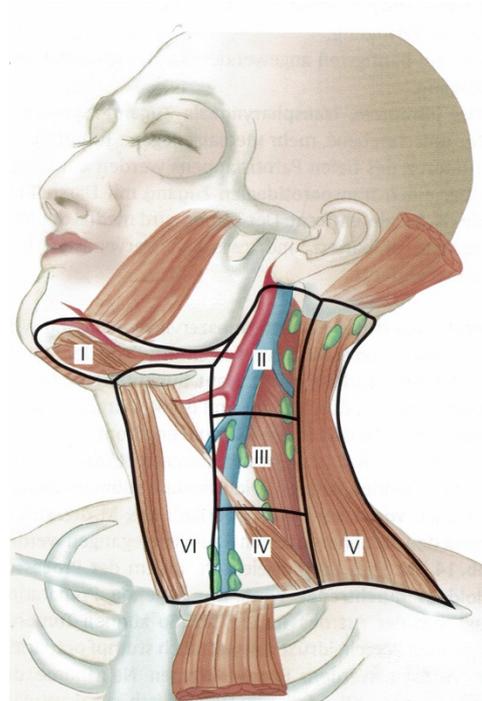


Abb. 3: Schematische Einteilung des Halses in 6 Lymphknoten-Level [79]

Level V: hinteres Halsdreieck

→ von der Schädelbasis bis zur Klavikula; hinter dem M. sternocleidomastoideus; unterschieden wird Va (oberhalb des Ringknorpels) von Vb (unterhalb des Ringknorpels)

Level VI: vorderes Halsdreieck

→ vom Os hyoideum, Manubrium sterni und ventral der V. jugularis interna

Neben den 6 Lymphknotengruppen gibt es noch die retroaurikulären, subokzipitalen, parotidealen und retropharyngealen Lymphknoten.

1.4 Histologie

Im Larynx ist vorwiegend respiratorisches Epithel zu finden. Außerdem ist die Epiglottis auf der lingualen und teilweise auf der laryngealen Fläche mit unverhorntem mehrschichtigem Plattenepithel (PE) überzogen, genau wie der Bereich zwischen den Stimmlippen. Im Bereich der Lamina propria finden sich seromuköse Drüsen [49].

Die Histopathologie der Larynxkarzinome zeigt zu über 90% verhornende und nicht verhornende Plattenepithelkarzinome.

Selten finden sich in der Literatur Adenokarzinome, Sarkome, adenoidzystische oder kleinzellige Karzinome, neuroendokrine Malignome und maligne Lymphome [47].

Die Plattenepithelkarzinome gehen oft aus Präkanzerosen hervor. Bei Dysplasien finden sich in der Epithelschicht bereits veränderte Zellen. Kleinsasser [42] unterscheidet hierbei drei Dysplasiegrade:

Grad 1: PE verdickt, regelmäßige Schichtung, keine Kernatypien

Grad 2: PE verdickt, gestörte Schichtung, Kernatypien basal möglich

Grad 3: PE verdickt, gestörte Schichtung und Zelldifferenzierung sowie Kernatypien in allen Schichten, intakte Basalmembran (=Carcinoma in situ)

Während die Epitheldysplasien Grad 1 und 2 reversibel sein können, ist eine maligne Entartung eines Carcinomas in situ sehr wahrscheinlich. Sobald die Integrität der Basalmembran nicht mehr gegeben ist, handelt es sich um ein invasives Karzinom [42].

Zwischen der Entwicklung eines Tumors aus seinen Vorstufen können im Mittel 10-15 Jahre vergehen [32].

1.5 TNM-Klassifikation

Zur Klassifikation von malignen Tumoren hat sich weltweit das TNM-Schema durchgesetzt. Es berücksichtigt die Ausdehnung des Tumors (T), den Lymphknotenbefall (N) und die Fernmetastasierung (M). Es ist entscheidend für die Auswahl der Therapiemodalität und Prognose des Krankheitsgeschehens. Für den Larynx liegt inzwischen aktuell die 8. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) vor [88]. Da sich für das Larynxkarzinom keine Änderungen ergeben haben, wird in dieser Arbeit die 7. Auflage zugrunde gelegt [89].

Bei der **T-Klassifikation** des Primärtumors gilt für alle Etagen:

Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
Tcis	Carcinoma in situ

Bei **supraglottischen** Tumoren gilt für die 5 Unterbezirke suprahyoidale Epiglottis, infrahyoidale Epiglottis, Arytenoidregion, Taschenfalten, laryngeale Fläche der aryepiglottischen Falte:

T1	Tumor auf einen Unterbezirk begrenzt, Stimmlippenbeweglichkeit erhalten
T2	Befall von mehr als einem Unterbezirk, Stimmlippenbeweglichkeit erhalten
T3	Tumor auf Larynx begrenzt, Stimmlippenfixation oder Invasion des Tumors in Postkrikoidregion, Sinus piriformis oder präepiglottisches Gewebe
T4a	Infiltration des Tumors durch den Schildknorpel und/oder Ausbreitung auf weitere Organe oder Weichteile des Halses
T4b	Infiltration des Tumors in den Prävertebralraum, in das Mediastinum oder zirkulär der A. carotis interna

Bei **glottischen** Tumoren gilt:

T1a	Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt, Stimmlippenbeweglichkeit erhalten
T1b	Beidseitiger Befall der Stimmlippen, Stimmlippenbeweglichkeit erhalten
T2	Invasion des Tumors nach supra- und/oder subglottisch, eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit

T3	Tumorinvasion auf Larynx begrenzt mit Stimmlippenfixation, Invasion der Postkrikoidregion, des präepiglottischen Gewebes und/oder des paraepiglottischen Raumes
T4a	Infiltration des Tumors durch den Schildknorpel und/oder Ausbreitung auf weitere Organe oder Weichteile des Halses
T4b	Infiltration des Tumors in den Prävertebralraum, in das Mediastinum oder zirkulär der A. carotis interna

Bei **subglottischen** Tumoren gilt:

T1	Tumor auf die Subglottis begrenzt
T2	Befall eines oder beider Stimmlippen mit normaler oder eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
T3	Tumorinvasion auf Larynx begrenzt, Stimmlippenfixation
T4a	Infiltration des Tumors durch den Schildknorpel und/oder Ausbreitung auf weitere Organe oder Weichteile des Halses
T4b	Infiltration des Tumors in den Prävertebralraum, in das Mediastinum oder zirkulär der A. carotis interna

Die **N-Klassifikation der regionären Lymphknoten** und die **M-Klassifikation** der Fernmetastasen gelten für den gesamten Larynx:

Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem solitären Lymphknoten ipsilateral, max. 3cm
N2a	Metastase in einem solitären Lymphknoten ipsilateral zwischen 3cm – 6cm
N2b	Metastasen in multiplen Lymphknoten ipsilateral unter 6cm
N2c	Metastasen in multiplen Lymphknoten kontralateral oder bilateral unter 6cm
N3	Metastasen in Lymphknoten größer als 6cm

Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Aus dieser TNM-Klassifikation ergibt sich die folgende **Tumorstadieneinteilung (nach UICC)**:

I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1/T2	N1	M0
	T3	N0/N1	M0
IVA	T1/T2/T3	N2	M0
	T4a	N0/N1/N2	M0
IVB	T4b	N0/N1/N2	M0
	T1-T4b	N3	M0
IVC	T1-T4b	N0-N3	M1

1.6 Symptome und Diagnostik

Das Leitsymptom der Kehlkopferkrankung ist die Heiserkeit. Jede Heiserkeit, die länger als 4 Wochen andauert, sollte HNO-ärztlich untersucht werden. Während glottische Karzinome aufgrund dieses Symptoms verhältnismäßig früh entdeckt werden, werden supraglottische Tumoren häufig erst durch eine Dysphagie auffällig, bevor es bei weiterer Ausdehnung zur Stimmlippenbeteiligung und damit zur Heiserkeit kommt. Oft ist zuerst eine Lymphknotenschwellung auffällig. Subglottische Larynxkarzinome sind am seltensten. Je nach Größe des Tumors kann eine Dyspnoe bis hin zum Stridor als Erstsymptom auftreten [56]. Insgesamt wird ca. ein Drittel aller Larynxkarzinomerkrankungen in einem frühen Stadium (T1) erkannt [34].

Die klassische Untersuchungsmethode des Kehlkopfes ist heute die Lupenlaryngoskopie, bei der auch die Funktion der Stimmlippen beurteilt werden kann (Stroboskopie). Die flexible Endoskopie ist eine gleichberechtigte Untersuchungsmethode, die ebenfalls eine Stroboskopie erlaubt.

Zur genauen Feststellung der Tumorausdehnung, des Tumorstadiums und zum Ausschluss eventueller Zweitumoren erfolgt das sog. Staging. Dazu gehören als radiologische Diagnostik routinemäßig die Sonographie des Halses, das Computertomogramm (CT) vom Hals (ggf. dünn-schichtig vom Larynx selbst), in Ausnahmefällen die Kernspintomographie vom Hals (MRT) sowie ein CT vom Thorax und eine Sonographie des Abdomens.

Zum klinischen Staging zählt maßgeblich die Panendoskopie in Narkose, d.h. die Inspektion der oberen Luft- und Speisewege mit starren Endoskopen sowie die Mikrolaryngoskopie.

Erst in der Zusammenschau dieser Befunde ist die Festlegung der Art der Therapie möglich. Aufgrund der komplexen Struktur des Larynx kann oftmals erst durch die Panendoskopie entschieden werden, ob eine larynxerhaltende Operation möglich oder eine Totalexstirpation des Kehlkopfes notwendig ist [79].

1.7. Therapie

Nach wie vor basiert die Therapie der Kopf-Hals-Karzinome, also auch die des Larynxkarzinoms auf Kombinationen der drei Grundpfeiler: chirurgische Resektion, Radio- und Chemotherapie, wobei dem Funktionserhalt des Larynx eine besondere Bedeutung zukommt.

Welche Behandlung jeweils geeignet ist, wird nach Abschluss des Stagings im Tumorboard indiziert, bei dem auch der allgemeine Gesundheitszustand und die Compliance des Patienten berücksichtigt werden.

1.7.1 Chirurgische Resektion des Primärtumors

Die operative Tumorentfernung ist nach wie vor die Therapie der Wahl. Dabei wird heute wann immer möglich die transorale mikrolaryngoskopische Laserchirurgie angewandt. Die Indikationskriterien hierfür haben sich aufgrund des schonenden Verfahrens mit dem Ziel des Funktionserhalts stetig erweitert. Die in sano Resektion wird intraoperativ durch Schnellschnittuntersuchungen gesichert.

Je nach Tumorausdehnung werden nachfolgende operative Eingriffe durchgeführt.

1.7.1.1 Chordektomie

Bei der Chordektomie erfolgt die Entfernung der gesamten Stimmlippe. Dies ist angezeigt, wenn der Tumor auf die Stimmlippe beschränkt und deren Beweglichkeit noch

gegeben ist. Der Eingriff wird meistens endolaryngeal laserchirurgisch durchgeführt, kann aber auch von außen über eine Thyreotomie erfolgen [81].

1.7.1.2 Laserchirurgie

Mit dem CO₂-Laser wurden zunächst nur glottische T1- und T2-Tumoren reseziert [29]. Heute kommt diese Technik auch bei größeren Tumorumfängen (T3/T4) und supra- oder subglottischen Karzinomen zum Einsatz [13][12][15][37]. Die intraoperative Komplikationsrate und die postoperative Morbidität sind gegenüber transzervikalen chirurgischen Eingriffen niedriger. Bei Laserresektionen ist keine Tracheostomie erforderlich, was sich positiv auf die Rehabilitation des Patienten auswirkt, sodass der Krankenhausaufenthalt kürzer ist [37][12]. Deshalb ist diese Technik bei kleineren und mittleren Larynxkarzinomen heute Methode der ersten Wahl. Grundvoraussetzung für eine Laserlarynxteilresektion ist die gute endoskopische Einstellbarkeit des Tumors, was z.B. bei Befall der vorderen Kommissur schwierig sein kann. Der Tumor sollte außerdem eine begrenzte und abschätzbare Tiefeninfiltration aufweisen [81].

1.7.1.3 Klassische Larynxteilresektionen

Die klassischen Operationstechniken zur teilweisen Entfernung des Larynx kommen heute nur noch selten zum Einsatz.

Bei Tumoren der Stimmlippe mit Befall der vorderen Kommissur oder Beteiligung des vorderen Anteils der benachbarten Stimmlippe kann eine *fronto-laterale Kehlkopfteilresektion nach Le Roux-Robert durchgeführt werden*. Dabei wird der Schildknorpel frontal gespalten oder der frontale Anteil dreieckförmig im Bereich des Angulus zusammen mit der betroffenen Stimmlippe(n) reseziert.

Liegt ein einseitiges Stimmlippenkarzinom mit einer Ausdehnung von der vorderen Kommissur bis zum Aryknorpel vor, ohne Krikoarytenoidgelenksbefall, kann eine *vertikale Resektion nach Hautant* durchgeführt werden, insbesondere bei subglottischer Tumorausdehnung ohne supraglottische Beteiligung.

Tumore, die im supraglottischen Bereich lokalisiert sind, können mit einer *horizontalen Teilresektion* entfernt werden. Die Ausdehnung des Karzinoms nach inferior darf allerdings die Taschenfalten nicht überschreiten. Die Resektion umfasst den gesamten supraglottischen Bereich vom Os hyoideum bis zur Glottis unter Mitnahme der oberen Schildknorpelanteile.

Die klassische *Hemilaryngektomie nach Gluck-Soerensen*, bei der der Larynx median gespalten und die vom Tumor befallene Seite komplett entfernt wird, wird heute kaum

noch praktiziert. Dies liegt zum einen an einer längeren, offenen Nachbehandlungszeit und zum anderen an der Notwendigkeit mehrerer operativer Eingriffe.

Die *suprakrikoidale partielle Laryngektomie mit Krikohyoidopexie* ist geeignet, wenn ein Karzinom der Supraglottis mit Ausweitung auf die Glottis und eine Stimmlippenfixierung vorliegen. Diese umfangreiche Resektion beinhaltet die Resektion von Epiglottis, Schildknorpel, Stimmlippen und Taschenfalten sowie gegebenenfalls eines Aryknorpels. Ähnlich ist das Vorgehen bei der *suprakrikoidalen partiellen Laryngektomie mit Krikohyoido-epiglottopexie* nur, dass hierbei der supraglottische Bereich umgangen werden kann. Diese Operationstechnik ermöglicht es auch ausgedehnte Tumore mit Stimmlippenfixierung ohne komplette Organentfernung zu resektieren. Die funktionellen Ergebnisse sind zufriedenstellend, da Sprach- und Schluckvermögen ohne permanentes Tracheostoma wiederhergestellt werden können. Trotzdem verändert sich die Verschlussfunktion des Larynx, sodass nur Patienten mit ausreichendem Lungenvolumen für einen solchen Eingriff in Frage kommen [81].

1.7.1.4 Laryngektomie

Wenn ein Tumor die Indikationsgrenzen einer Teilresektion überschritten hat, bleibt chirurgisch nur noch die Totalexstirpation des Larynx. Dies ist bei beidseitigem Aryknorpelbefall, beidseitiger Stimmlippenfixierung sowie bei Tumoren, die das Knorpelskelett des Larynx durchwachsen haben oder bereits auf benachbarte Strukturen wie den Zungengrund, Hypopharynx oder Trachea übergreifen haben, der Fall. Auch bei Rezidiven nach Teilresektionen oder nach bereits erfolgter Radio- oder Radiochemotherapie ist die Laryngektomie die einzige Alternative [81].

Die Totalexstirpation des Kehlkopfes zieht immer den Stimmverlust und das Vorhandensein eines permanenten Tracheostomas nach sich. Die Stimmrehabilitation erfolgt heute mit Hilfe des Einsatzes eines Sprechventils (am häufigsten einer Provox®-Prothese) als Kurzschluss zwischen Luft- und Speiseröhre, womit die beste Rehabilitation der Stimme gelingt. Daneben sind das Erlernen der sog. Ructussprache (Ösophagusersatzstimme) oder das Benutzen einer Servox®-Sprechhilfe (elektromechanischer Stimmersatz) weitere Möglichkeiten der Wiederherstellung der Stimme [83].

1.7.2 Neck dissection

Je nach Tumorstadium ist eine ein- oder beidseitige Ausräumung der Lymphknotenstationen des Halses erforderlich. Lediglich bei einem glottischen T1a-Larynxkarzinom ist dies nicht zwingend notwendig. Es wird zwischen einer radikalen, modifiziert radikalen

und selektiven Vorgehensweise unterschieden (siehe Tab. 1). Welches Verfahren angewandt wird, hängt im Wesentlichen von der Primärtumorlokalisation und dem Tumorstadium ab [79].

Tab. 1: Übersicht der möglichen Varianten einer Neck dissection

Art der Neck diss.	Auszuräumende Lymphknotenlevel	Nicht lymphatische Strukturen (N. accessorius, V. jug. int., M. sternocleidom.)
Radikal	I-V	Alle der nicht lymphatischen Strukturen werden entfernt
Modifiziert radikal	I-V	Mind. eine nicht lymphatische Struktur wird belassen
Selektiv supraomohyoidal lateral posterolateral anterior anterolateral	I-III II-IV II-V VI I-IV	Alle der nicht lymphatischen Strukturen werden belassen

1.7.3 Radiotherapie

Das Prinzip der Strahlentherapie beruht auf der Zerstörung der Tumorstammzellen durch energiereiche Strahlung. Diese führt in den Zellen u.a. zu einer Ionisierung von Wassermolekülen mit Entstehung freier Sauerstoffradikale, welche die DNA der Tumorzellen schädigen und zur Hemmung der Zellteilung oder zum Zelltod führen [73]. Der limitierende Faktor ist das umgebende Normalgewebe, das nur eine Strahlendosis unterhalb der Grenze der reversiblen Akuttoxizität erhalten darf, damit diese für den Patienten tolerabel und die Wahrscheinlichkeit irreversibler Spättoxizität gering bleibt. Deshalb wird die Strahlendosis räumlich möglichst nur dort deponiert, wo sich makroskopisch Tumor befindet bzw. mikroskopischer Tumor vermutet wird [86]. Das gelingt am besten mit der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT), die die 3D-konformale Strahlentherapie in den letzten 15 Jahren sukzessive abgelöst hat. Außerdem wird die Strahlendosis fraktioniert, d.h. in der Regel 2 Gy pro Fraktion (pro Tag), an 5 Tagen die

Woche über einen Zeitraum von 5-7 Wochen. Neben dieser Standardfraktionierung wurden alternative Fraktionierungen eingeführt, die der unterschiedlichen Zellproliferation Rechnung tragen sollen, wie z.B. die "akzelerierte Strahlentherapie" (= 70 Gy in nur 5 Wochen) oder die "hyperfraktionierte Strahlentherapie" (= 70 Gy nicht in 35 sondern in 40-45 Fraktionen) oder die "hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie" (= 70 Gy in 5 Wochen mit 2x tgl. Applikation) [86].

Beim Larynxkarzinom kann die Strahlentherapie als alleinige kurative Therapie bei kleinen Tumoren zur Anwendung kommen, meist erfolgt sie in Kombination mit chirurgischen Eingriffen postoperativ, ggf. auch in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie. Generell ist die Gesamtdosis bei einer adjuvanten Radiatio geringer als bei einer alleinigen kurativen Radiotherapie. Grundsätzlich ist auch eine palliative Radiatio möglich, wenn andere Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können.

Im HNO-Bereich liegen die typischen Gesamtdosen für die Tumorregion bei einer primären kombinierten Radiochemotherapie zwischen 60 und 70 Gy, wobei N0-Lymphknotenregionen, die ein hohes Befallsrisiko haben, mit 50-54 Gy bestrahlt werden. Bei einer adjuvanten Radiochemotherapie nach R0-Resektion erfolgt die Bestrahlung zweier unterschiedlicher Zielvolumina mit 50 bzw. 60 Gy, was früher in 2 Stufen erfolgte (50 Gy in einem großen Feld und danach weitere 10 Gy auf ein verkleinertes Feld). Mit der IMRT lassen sich Teilvolumina simultan applizieren durch sog. "simultan integrierte Boosts", wodurch eine Vereinfachung des Bestrahlungsablaufes und eine bessere Anpassung der Dosis an die Zielvolumina erreicht wird [86][26].

Zu den gravierenden akuten Nebenwirkungen einer Radiatio im Kopf-Hals-Bereich zählen die Mukositis, die mit Schmerzen und Schluckbeschwerden einhergeht und die orale Nahrungsaufnahme einschränkt und die Dermatitis, die zu offenen Hautpartien führen kann. Außerdem treten chronische Nebenwirkungen auf, die in ihrem Ausmaß dosisabhängig sind. Dazu können Xerostomie, Dysphagie, Osteonekrosen, Geschmacksverlust und Wundheilungsstörungen zählen [73].

1.7.4 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist der dritte Pfeiler in der Behandlung von Larynxkarzinomen, wobei im Wesentlichen folgende Substanzen zur Anwendung kommen:

- Platinderivate wie Carboplatin und Cisplatin, die als Schwermetallkomplexe zur Vernetzung der DNA-Stränge führen;
- 5-Fluorouracil, das als Antimetabolit in die DNS-Synthese der Zellen integriert wird und deren weiteres Voranschreiten hemmt;

- Methotrexat, welches als zytostatisches Folsäureanalog die Bildung von Tetrahydrofolsäure blockiert;
- Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel sind natürlich vorkommende bzw. teilsynthetisierte Zytostatika, die am Spindelapparat angreifen und so die Zellteilung hemmen

Die genannten Substanzen können initial als Induktionschemotherapie oder als kurative primäre bzw. adjuvante simultane Radiochemotherapie eingesetzt werden. Sie können als Monotherapie oder in Kombinationen, auch in Palliativsituationen, verabreicht werden, um einen synergistischen Effekt auszunutzen. Die Ansprechrate ist bei einer Kombination verschiedener Substanzen höher, als bei der Monotherapie, wobei jede zusätzliche Substanz auch die Toxizität der Chemotherapie erhöht. Die Nebenwirkungen reichen von Mukositis, Dermatitis, Nephro-, Oto-, Myelo-, Pulmo- und Hepatotoxizität bis peripheren Neuropathien und gastrointestinalen Beschwerden [39].

1.7.5 Immuntherapie

Die Forschung auf dem Gebiet der zielgerichteten Krebstherapie wird stetig intensiviert, wodurch es auch bei den Kopf-Hals-Karzinomen zur Einführung der "Targeted Therapy" kam. Cetuximab ist ein monoklonaler anti-EGFR-Antikörper, der am EGF-Rezeptor bindet und ihn blockiert, sodass keine Aktivierung stattfindet. Hierdurch wird die Signalkaskade zur Aktivierung der Transkriptionsfaktoren nicht in Gang gesetzt und somit ein antiproliferierender Effekt erzielt. Dies funktioniert, da bei Tumorzellen des Kopf-Hals-Bereichs der EGF-Rezeptor regelmäßig überexprimiert ist. Cetuximab (Erbix®) ist seit 2006 als Kombination mit einer Radiotherapie und seit 2008 als zusätzliches Medikament bei einer Chemotherapie bei fortgeschrittenem Tumorstadium zugelassen [39].

Ein weiteres Beispiel ist der jüngst zugelassene „Checkpoint-Inhibitor“ Nivolumab, der eine Immunevasion der Krebszellen verhindert, indem er den Rezeptor für die PD-L1 Liganden auf den T-Zellen blockiert. Nivolumab (Opdivo®) wurde im April 2017 als Monotherapie zur Behandlung des Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie zugelassen [9][70].

1.8 Nachsorge

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie sehen je nach Stadium unterschiedliche Kontrolluntersuchungsintervalle vor (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Kontrolluntersuchungsintervalle

	1. Jahr	2. Jahr	3.-5. Jahr	ab 5. Jahr
Karzinome im frühen Stadium	alle 3 Monate	alle 4-6 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate
Karzinome im fortgeschrittenen Stadium	alle 6 Wochen	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate

Da 80% der Rezidive in den ersten zwei Jahren nach erfolgter Behandlung auftreten, ist in diesem Zeitraum eine engmaschige Tumornachsorge durchzuführen.

Die Kontrolluntersuchung umfasst immer die Endoskopie des Larynx in LA und die Palpation sowie Sonographie des Halses, bei Rezidivverdacht bzw. nach primärer Radiochemotherapie auch ein CT des Halses. Außerdem werden jährlich ein Röntgen des Thorax oder ein CT sowie eine Sonografie des Abdomens durchgeführt [79].

2. Fragestellung

Die vorliegende Dissertation ist eine retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse von Patienten mit primär diagnostizierten Larynxkarzinomen, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2012 in der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Klinikums Kassel behandelt wurden.

Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Sind Geschlechterverhältnis, Erkrankungsalter, Histologie, Grading sowie Lokalisations- und Stadienverteilung der Karzinome kongruent mit den Literaturangaben anderer Studien?
2. Bei welchen Tumoren wurden welche Therapieschemata angewandt?
3. Wie hoch ist die Häufigkeit von Rezidiven?
4. Wie hoch ist die Häufigkeit von syn- oder metachronen Zweitkarzinomen?
5. Wie hoch ist die Gesamtüberlebensrate?
6. Wie hoch ist die rezidiv-, metastasen- und zweitkarzinomfreie Überlebensrate?
7. Gibt es Korrelationen zwischen Tumorlokalisierung, Tumorstadium, Therapiemodalität und dem Überleben der Patienten?

3. Material und Methode

3.1 Patienten

Die Grundlage dieser Auswertung bilden die zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2012 im Tumorregister der Tumordatenbank des Klinikums Kassel erfassten Patienten mit einem erstmalig aufgetretenen Larynxkarzinom. Insgesamt wurden 446 Larynxkarzinompatienten registriert. Zur weiteren Auswertung wurden die digitalen und falls notwendig handschriftlichen Patientenakten ausgewertet.

3.2 Methode

Es wurden dabei folgende Parameter erfasst:

- Alter bei Erstdiagnose
- Geschlecht
- Tumorlokalisierung
- Histologie
- TNM-Klassifikation
- UICC-Tumorstadium
- Tumorgrading
- Resektionsstatus bei Operation
- Larynx-Ca ist Erst-/Zweit- oder Dritt-Ca
- Erstdiagnose(ED)-Datum
- Therapiemodalität
- Operations(OP)-Datum
- Operations(OP)-Art
- Verwendung einer "Provox"-Stimmprothese
- Erstes Lokalrezidiv (Wann, Therapie)
- Erste metachrone Metastasierung (Wann, Therapie)
- Erstes Zweit-Karzinom (Wann, Therapie)
- Todesdatum / Datum der letzten Nachsorge

Die gewonnenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Excel Version 15.33) zusammengefasst und deskriptiv analysiert.

Die Berechnung und graphische Darstellung der Überlebenskurven erfolgte mit Hilfe der Software WinSTAT® über die Kaplan-Meier-Methode. Dabei wurden die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit sowie die rezidiv-, metastasen- und zweitkarzinomfreie Überlebensrate ermittelt. Der Zeitraum für diese Berechnung wurde

vom Datum der Erstdiagnose bis zum Eintreten des jeweiligen Ereignisses oder bis zum Datum der letzten Nachsorge bzw. des Todesdatums festgelegt. Zum Vergleich einzelner Überlebensraten wurde der Log-Rank-Test herangezogen.

Zur Tumorlokalisation

Die Larynxkarzinome waren in der Tumordatenbank des Klinikums Kassel bereits nach ihrer Lokalisation unterteilt. Bei fehlender Zuordnung oder „transglottischen Tumoren“ wurde in den Akten und im Operationsbericht geprüft, wo die Hauptmasse des Tumors lokalisiert war, sodass alle Karzinome dem supraglottischen, glottischen oder subglottischen Bereich zugeordnet werden konnten.

Zur TNM-Klassifikation

Alle Tumore wurden nach dem TNM-System der UICC eingeteilt. Die vorliegende Auswertung hat die pTNM Ergebnisse zusammengefasst, außer wenn nur cTNM angegeben war, weil keine Resektion stattgefunden hatte. In den weiteren Ausführungen wird daher nicht zwischen pT- oder cT-Stadium unterschieden.

Bei den Larynxkarzinomen des ausgewählten Patientenkollektivs wurde die 5., 6. und 7. Auflage der TNM-Klassifikation angewandt. Daraus ergab sich ein Unterschied in den T4 Angaben, die erst ab der 6. Auflage (2002) in T4a und T4b unterschieden wurden. Zur besseren Übersicht wurden die T4a und T4b Karzinome unter T4-Tumoren zusammengefasst. Die glottischen T1a und T1b-Tumoren wurden zwar separat erfasst, für die weitere Auswertung allerdings zusammengefasst.

Zur Therapiemodalität

Operation

Es wurden alle Operationsmethoden erfasst, von der Chordektomie bis hin zur erweiterten Laryngektomie bzw. Hypopharyngolaryngektomie. Dabei wurden auch die modernen technischen Hilfsmittel wie z.B. der CO₂-Laser zur Chordektomie sowie zu anderen Larynxteilresektionen berücksichtigt.

Radiatio

Im Klinikum Kassel wird seit 2005 die Intensitäts-Modulierte-Radiotherapie (IMRT) angewandt. Die bei Larynxpatienten durchgeführten Therapieschemata sind in der folgenden Tabelle 3 aufgelistet.

Tab. 3: Radiotherapieschemata der Larynxkarzinompatienten des Klinikums Kassel

Art	Zielregion	Zielvolumen (Gy)	Fraktionierung (Gy p. Woche)	Zeitraum (Wochen)	Kombination mit ChTh
Kurativ	Tumor	70	5 x 2	7	Ja
	TU bei T1	60-66	5 x 2	6-7	nein
	Hals-LK (N+)	56	5 x 1,8-2	6-7	
	Hals-LK (N0)	50-54	5 x 1,8	5-6	
Adjuvant	Tumor	60	5 x 2	6	ja
	Hals-LK (N+)	50-54	5 x 1,8	5-6	

Chemotherapie

Bei der kurativen (Radio-)Chemotherapie wurde bis 2010 vor allem Carboplatin verwendet. Inzwischen wird vorwiegend Cisplatin wegen des höheren strahlensensibilisierenden Effektes eingesetzt.

Bis Anfang 2007 wurde entsprechend des DeLOS-I-Studienprotokolls eine Induktionschemotherapie mit Paclitaxel (200mg/m²) und Cisplatin (100mg/m²) jeweils an Tag 1 und 22 gefolgt von einer akzelerierten, hyperfraktionierten Radiotherapie (69,9 Gy in 5,5 Wochen mit Boost von 1,5 Gy in der 4. und 5. Woche an den Tagen 1-5 und an den Tagen 1-2 in Woche 6) durchgeführt. Danach, von 2007 bis 2009, folgte die Induktionschemotherapie dem ursprünglichen DeLOS-II-Studienprotokoll (siehe Abb. 4). Nach 2009 bis 2012 wurde die Induktion aufgrund mehrerer Todesfälle infolge der hohen Toxizität von 5-Fluorouracil umgestellt, woraus das geänderte DeLOS-II-Studienprotokoll entstand (siehe Abb. 5), welches dann auch in Kassel zur Anwendung kam.

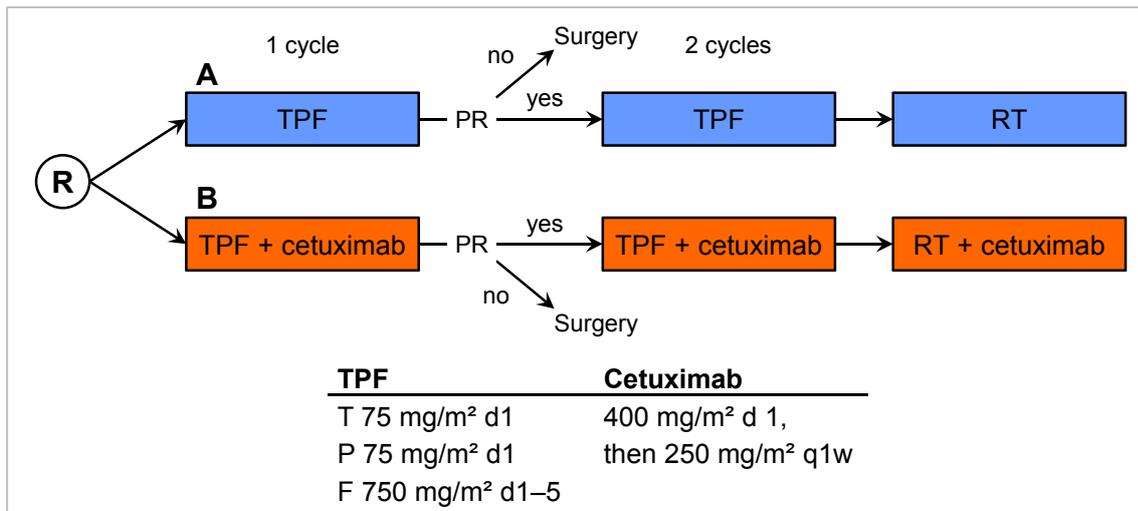


Abb. 4: DeLOS-II-Schema mit 5-Fluorouracil nach Dietz et al. [23]

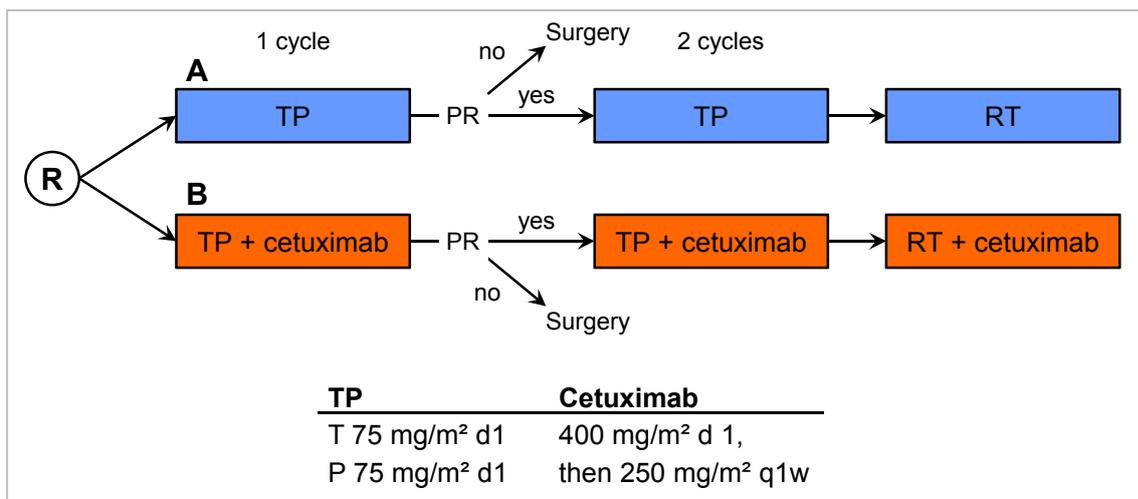


Abb. 5: DeLOS-II-Schema ohne 5-Fluorouracil nach Dietz et al. [23]

Die palliative Chemotherapie bestand in der Regel aus einer Kombination von Carboplatin und Taxotere. Seit 2010 wurde auch Cisplatin in der Palliation angewandt. Gemzar und Navelbine kamen nur in 3 Fällen als palliative Therapie zum Einsatz.

Tab. 4: Chemotherapieschemata der Larynxkarzinompatienten des Klinikums Kassel

Art	Zytostatika	Dos. (mg/m²/KOF pro Woche)	Zeitraum	
Kurativ (primäre o. adjuvante komb. RChTh)	Cisplatin	40	5 Wochen (kumulierte Gesamtdosis = 200mg/m ² /KOF)	
	Carboplatin	Berechnung nach AUC und Krea-Clearance	5 Wochen	
Induktions-chemotherapie	Paclitaxel + Cisplatin (DeLOS I)	200 100	3 Wochen (Tag 1 und 22)	
	Taxotere + Cisplatin + 5-FU + Erbitux (DeLOS II)	75 75 750 400	3 Wochen (Applikation Tag 1)	
	Taxotere + Cisplatin + Erbitux (DeLOS II)	75 75 400	3 Wochen (Applikation Tag 1)	
	Palliativ	Carboplatin +	Berechnung nach AUC und Krea-Clearance	6 Wochen
		Taxotere	35	
		Gemzar und Navelbine	1000 25	6 Wochen

Zum Todesdatum / Datum der letzten Nachsorge

Eine geringe Anzahl an Patienten (41) verstarb im Klinikum Kassel. Des Weiteren wurde die HNO-Klinik von Angehörigen oder anderen Kliniken über das Versterben von Patienten unterrichtet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Patienten, die während des Beobachtungszeitraums nicht kontaktiert werden konnten, verstorben sind. Die Todesursache war aufgrund der Informationsquellen nicht immer gesichert zu ermitteln.

Der untersuchte Nachbeobachtungszeitraum wurde mit mindestens 5 Jahren festgelegt, da Tumorpatienten erst dann als klinisch geheilt gelten. Bei Patienten, die sich über diesen Zeitraum nicht regelmäßig untersuchen ließen, wurden Anstrengungen unternommen den aktuellen Gesundheitszustand zu erfahren. Dies war leider nicht für alle Patienten möglich. Bis zur letzten Durchsicht der Krankenakten im Sommer 2014 konnten die Patienten im Mittel 33 Monate (0-158 Monate) nachbeobachtet werden.

4. Ergebnisse

4.1 Alter und Geschlecht

Von den 446 Larynxkarzinompatienten waren 397 männlichen und 49 weiblichen Geschlechts, was einem Verhältnis von ca. 8:1 entspricht. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 64,5 Jahren. Getrennt betrachtet, hatten die Frauen ein mittleres Erkrankungsalter von 65 Jahren mit einer Altersspanne von 27 bis 94 Jahren und die Männer von 64,4 Jahren mit einer Altersspanne von 32 bis 89 Jahren (siehe Abb. 6).

Bei fast allen Patienten (425 Fälle = 95,3%) war das Larynxkarzinom die erste maligne Tumorerkrankung. Bei 18 Personen war es als Zweitkarzinom aufgetreten. Bei 2 Patienten bereits das dritte und bei einem Patienten sogar das vierte diagnostizierte Karzinom.

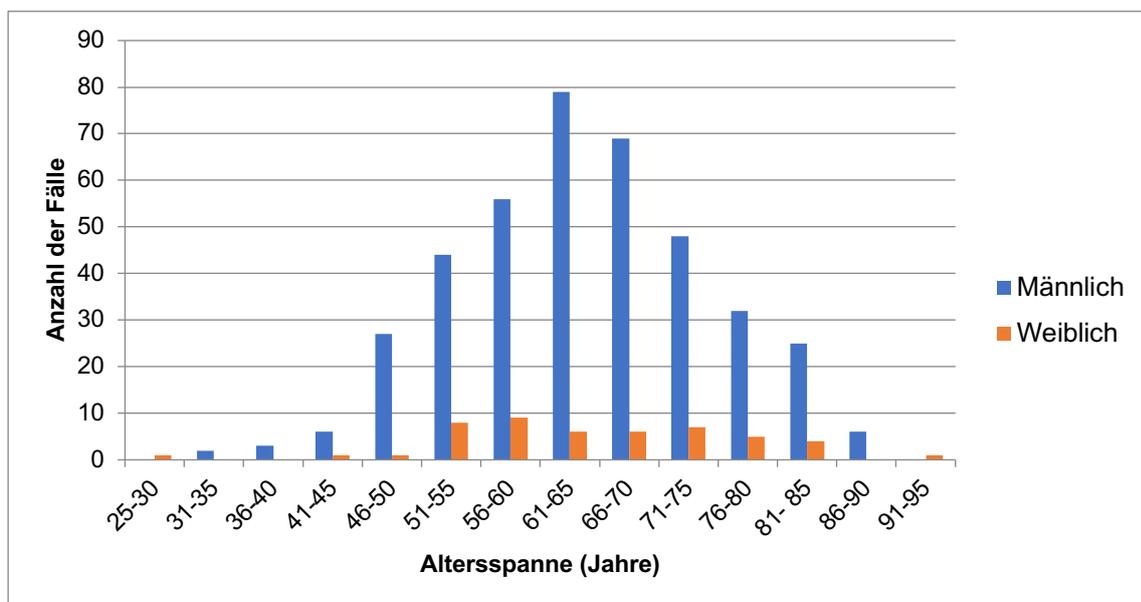


Abb. 6: Altersverteilung

4.2 Tumorlokalisation

Am häufigsten trat das glottische Larynxkarzinom mit 323 Fällen auf, 112 Tumore waren supra- und nur 11 Tumore subglottisch lokalisiert.

Im Unterschied zu den männlichen Patienten, bei denen der Tumor mit Abstand am häufigsten in der Glottis lokalisiert war, zeigte sich das Larynxkarzinom der Frauen zu 49% im supraglottischen und nur zu 47% im glottischen Bereich (siehe Abb. 7).

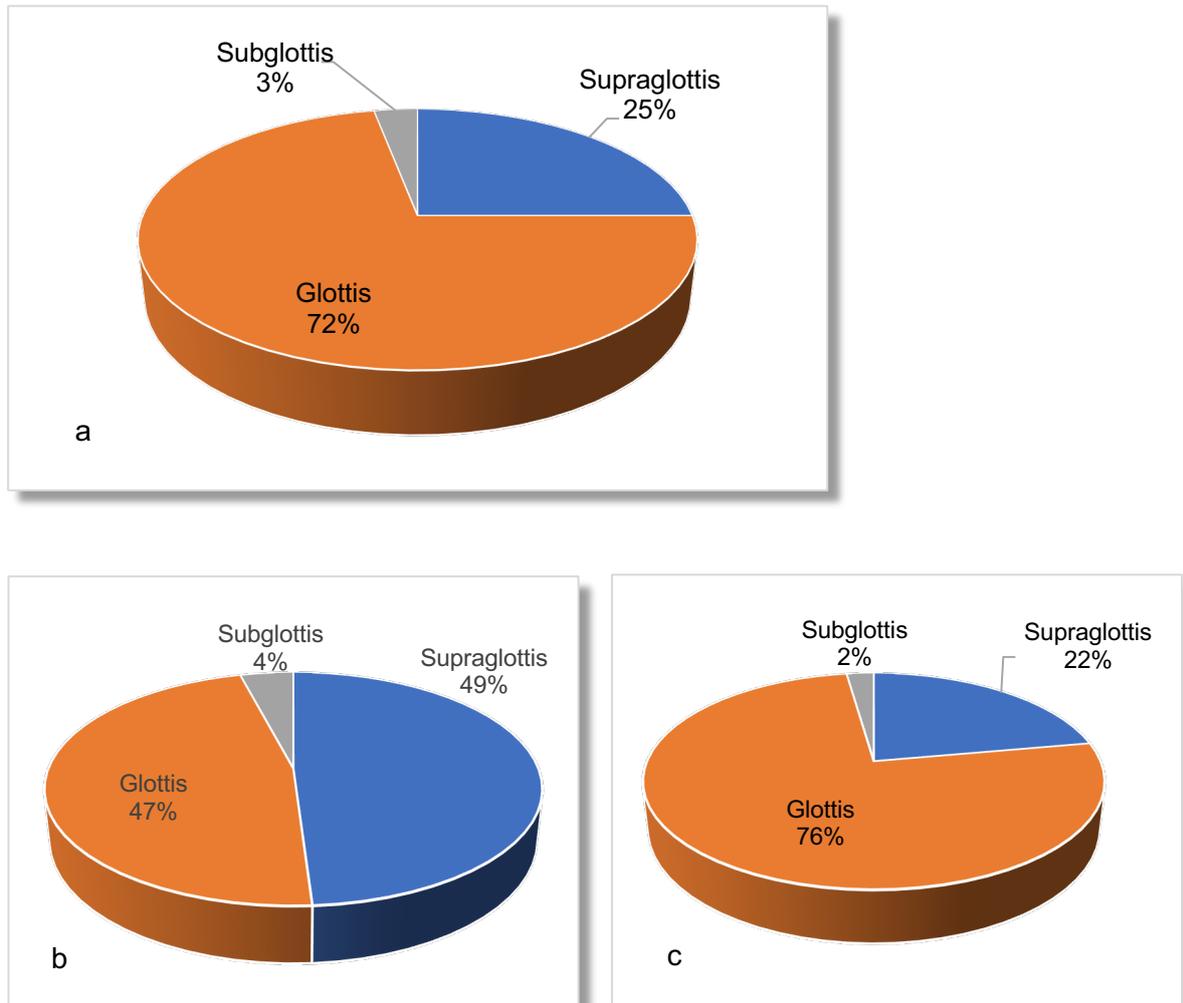


Abb. 7: Häufigkeit der Tumorlokalisationen gesamt (a), bei Frauen (b), bei Männern (c)

4.3 Histologie

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich zu 98,9% Plattenepithelkarzinome. Es wurden außerdem 2 Adenokarzinome, ein neuroendokrines Karzinom, ein Azinuszell-Karzinom und ein lymphoepitheliales Karzinom diagnostiziert.

4.4 Grading

Bei 18 Patienten wurden keine Angaben bezüglich der Tumordifferenzierung gefunden. Bei 11 Patienten wurde ein Carcinoma in situ mit noch nicht invasivem Wachstum diagnostiziert. In 292 Fällen (65,5%) handelte es sich um ein mäßig differenziertes Karzinom. Annähernd gleich oft wurden jeweils gut differenzierte (63 Fälle = 14,1%) und gering differenzierte (62 Fälle = 13,9%) Karzinome festgestellt.

4.5 Tumorstadium und TNM Klassifikation

Das Larynxkarzinom wurde mit 170 Fällen (38,1%) am häufigsten im Stadium I erkannt. Bei 111 Patienten (24,9%) war der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose im bereits fortgeschrittenen Stadium IV. Larynxkarzinome im Stadium II und III wurden gleich häufig festgestellt (je 77 Fälle = 17,3%).

Bei 11 Patienten (2,5 %) wurde ein Carcinoma in situ der Glottis diagnostiziert. Diese wurden den oben genannten Stadien nicht zugeordnet.

Bei Betrachtung des Tumorstadiums in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation zeigte sich, dass vor allem supraglottische Karzinome erst im Stadium IV entdeckt wurden, während Glottiskarzinome sehr häufig bereits im Stadium I diagnostiziert werden konnten (siehe Abb. 8). Dem entspricht auch die Tatsache, dass sich 60% der glottischen Karzinome primär im Stadium T1N0 befanden, während dies bei den supraglottischen Larynxkarzinomen nur 28% waren und bei den subglottischen Karzinomen keines.

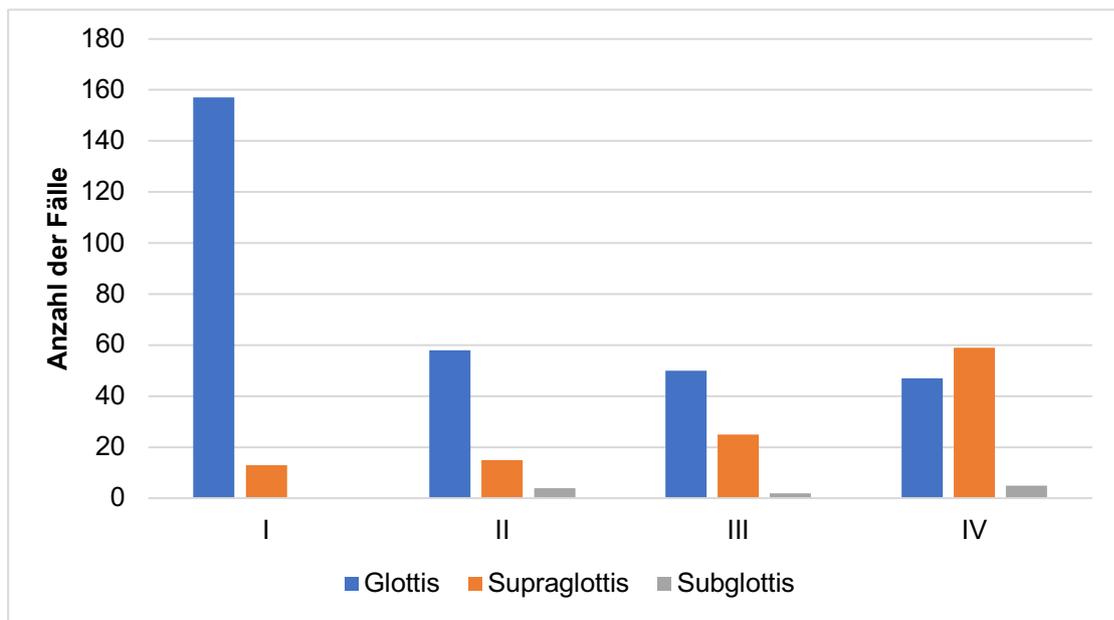


Abb. 8: UICC-Stadienverteilung bezogen auf die Tumorlokalisation

Der überwiegende Teil der untersuchten Patienten (329 Fälle = 73,8%) wies keine klinische Lymphknotenmetastasierung auf. Auch hier gab es Differenzen zwischen den Tumorlokalisationen. Glottische Karzinome hatten in 84,8% einen N0-Hals, während es bei supraglottischen Karzinomen nur 41,1% waren (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Übersicht über die T- und N-Stadien der Larynxkarzinome bezogen auf die Tumorlokalisation

	Cis	T1	T2	T3	T4	Σ
Supraglot.						
N0	-	13	16	12	5	46
N1	-	1	6	6	4	17
N2a	-	-	-	-	-	-
N2b	-	1	6	3	6	16
N2c	-	-	6	8	15	29
N3	-	-	1	-	3	4
Glottis						
N0	11	158	58	39	8	274
N1	-	-	4	8	3	15
N2a	-	-	-	1	1	2
N2b	-	-	-	10	3	13
N2c	-	-	4	7	7	18
N3	-	-	-	-	1	1
Subglot.						
N0	-	-	4	2	3	9
N1	-	-	-	-	1	1
N2a	-	-	-	-	-	
N2b	-	-	-	-	1	1
N2c	-	-	-	-	-	
N3	-	-	-	-	-	
Σ	11	173	105	96	61	446

Eine bereits bestehende Fernmetastasierung wurde nur bei 3 supraglottischen (T2, T3, T4 Primärtumoren) und 4 glottischen Larynxkarzinompatienten (T1, T2, 2xT4 Primärtumoren) festgestellt. Diese traten in der Lunge (5 Fälle), im Knochen (1 Fall) und in der Leber (1 Fall) auf.

4.6 Primäre Therapie

Aus den Krankenakten ging hervor, dass 421 Larynxkarzinompatienten (94,4%) kurativ und 25 Patienten (15,6%) mit einem primär palliativen Ansatz behandelt wurden.

4.6.1 Primäre Operation

365 der 446 Larynxkarzinome (81,8%) wurden primär operiert, wobei sekundäre Operationen oder Rezidivresektionen nicht mitgezählt wurden.

Die Laserlarynxteilresektion war der häufigste chirurgische Eingriff, gefolgt von der Laserchordektomie. Fast gleich oft wurde aber auch eine Laryngektomie durchgeführt (siehe Tab. 6). Im Rahmen der Laryngektomie wurde bei allen bis auf einen Patienten eine Provox®-Stimmprothese eingesetzt. Dieser Patient hatte sich präoperativ dagegen entschieden. Bei 48 Patienten wurde eine frontolaterale Larynxteilresektion durchgeführt, eine supraglottische Teilresektion bei 9 und eine vertikale Hemilaryngektomie nach Hautant bei einem Patienten. Bei nur 5 Patienten wurde der Tumor mittels einer Dekortikation entfernt.

Eine Tumorverkleinerung wurde bei 7 Patienten vorgenommen. Dabei wurde bei 3 Patienten ein larynxerhaltender kurativer Therapieansatz verfolgt, indem sich an die Operation eine kombinierte Radiochemotherapie anschloss. Bei den anderen 4 Patienten diente die Tumorverkleinerung einem palliativem Konzept zur kurzzeitigen Lebensqualitätsverbesserung.

Tab. 6: Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen Operationsarten

Operationsart	Anzahl	%
Dekortikation	5	1,4
Laserchordektomie	90	24,6
Laserlarynxteilresektion	108	29,6
Fronto-laterale Teilresektion	48	13,1
Supraglottische Teilresektion	9	2,5
Vertikale Hemilaryngektomie	1	0,3
Laryngektomie	97	26,6
Palliative Tumorverkleinerung	7	1,9
Gesamt	365	100

Die chirurgischen Resektionen wurden 330 mal in sano durchgeführt. Bei 16 Patienten lag nach der histopathologischen Auswertung des Resektats ein R1 Status vor. Diese Patienten wurden anschließend in jedem Fall einer Radiatio oder Radiochemotherapie unterzogen.

Tab. 7: Stadien- und Lokalisationsverteilung der R1-Resektionen

	Cis	T1	T2
supraglottisch	-	3	-
glottisch	1	3	9

Eine gleichzeitige Operation der Lymphknoten wurde bei 241 der 365 Patienten (66%) vorgenommen. Bei den supraglottischen Primärtumoren wurde 57 mal eine Neck dissection durchgeführt (=51%, davon 3x einseitig, 54x beidseitig), bei den Glottistumoren 177 mal (=55%, davon 53x einseitig, 124x beidseitig) und bei den Primärtumoren der Subglottis wurde der Hals 7 mal beidseitig ausgeräumt (= 63%).

Etwa die Hälfte des Patientenkollektivs wurde einer rein chirurgischen Tumorsektion unterzogen (siehe Tab. 8). Dies waren v.a. Patienten mit kleinen, nicht metastasierten Tumoren der Glottis (T1-T2). Bei 94 Patienten erfolgte nach der Operation eine adjuvante Radiatio und weitere 28 Patienten erhielten postoperativ eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie. Dies waren in der Mehrzahl Patienten mit größeren Primärtumoren (T3-T4) sowie mit Verdacht auf bzw. bei bestehender Lymphknotenmetastasierung.

4.6.2 Primäre Radiatio oder Radiochemotherapie

Eine primäre kurative Radiatio wurde bei 20 Patienten durchgeführt, bei denen es sich zum Teil um kleine glottische Karzinome (T1N0), aber auch um fortgeschrittene supraglottische und glottische T3-T4 Tumore handelte. Bei 13 Patienten mit hauptsächlich supraglottischen T3-T4 Karzinomen erfolgte eine primäre kurative kombinierte Radiochemotherapie.

Im Klinikum Kassel wurden außerdem 22 Larynxkarzinompatienten nach dem DeLOS-I-Protokoll der deutschen Larynx-Organerhalt Studiengruppe initial mit zwei Zyklen Cisplatin und Taxol behandelt. Es gab weitere 9 Patienten die nach den zwei Zyklen Cisplatin und Taxol eine zu geringe (1 Fall) oder gar keine Remission (8 Fälle) zeigten und daraufhin einer Laryngektomie mit postoperativer Radiatio unterzogen wurden. Fünf

Patienten wurden nach dem weiter entwickelten DeLOS-II-Protokoll behandelt. Für die DeLOS-Protokolle wurden Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (glottisch T3-T4; supraglottisch T2-T4) ausgewählt, die sonst primär eine Laryngektomie erhalten hätten. Neben den kurativen Therapieansätzen wurden 11 palliative Behandlungen durchgeführt, die individuell an die jeweilige Patientensituation angepasst waren. Diese umfassten eine palliative Bestrahlung, eine palliative Radiochemotherapie, drei palliative Tumorverkleinerungen mit postoperativer Radiatio, eine palliative Tumorverkleinerung mit postoperativer Chemotherapie und 5 palliative Chemotherapien.

Bei 14 Personen war keine Therapie erfolgt, da sie entweder an eine andere Klinik wechselten (2 Fälle) oder keine Behandlung wünschten (3 Fälle) bzw. nach der Erstdiagnose nicht mehr in der HNO-Klinik des Klinikum Kassel erschienen (5 Fälle) waren. Bei 4 Patienten ließ der stark reduzierte Allgemeinzustand keine Therapie zu, sodass nur „best supportive care“-Maßnahmen durchgeführt wurden.

Tab. 8: Übersicht über die durchgeführten Therapiearten

Therapie	Anzahl	%
<i>Kurativ</i>		
Prim. OP	239	53,6
Prim. OP + RTh	94	21,1
Prim. OP + RChTh	28	6,3
Prim. RTh	20	4,5
Prim. RChTh	13	2,9
DeLOS I	22	4,9
DeLOS II	5	1,1
<i>Palliativ</i>		
pall. OP + RTh/ChTh	4	0,7
pall. RTh/RChTh	2	0,4
pall. ChTh	5	1,1
keine Therapie	14	3,1
Gesamt	446	100

Zwei weitere Tabellen im Anhang (S. 83/84) zeigen die Häufigkeit der durchgeführten Therapien aufgeschlüsselt nach T- und N-Stadium bzw. UICC-Stadium des primären Larynxkarzinoms.

Während Larynxkarzinome im Stadium I fast ausschließlich chirurgisch reseziert wurden, stieg der Anteil multimodaler Therapiekonzepte mit der Tumorausdehnung. Bei Larynxkarzinomen im Stadium III war die chirurgische Resektion mit anschließender Radiatio die am häufigsten durchgeführte Therapie. Je ca. 20% der Patienten mit Tumoren im Stadium IV erfuhren einen chirurgischen Eingriff mit adjuvanter Radiatio oder Radiochemotherapie, während ca. 34% der Patienten einen larynxerhaltenden Therapieansatz in Form einer Induktionschemotherapie nach dem DeLOS-Protokoll mit anschließender Radiatio oder Radiochemotherapie erhielten. Bei 10% der Larynxkarzinompatienten im Stadium IV wurden außerdem verschiedene palliative Therapiemaßnahmen durchgeführt.

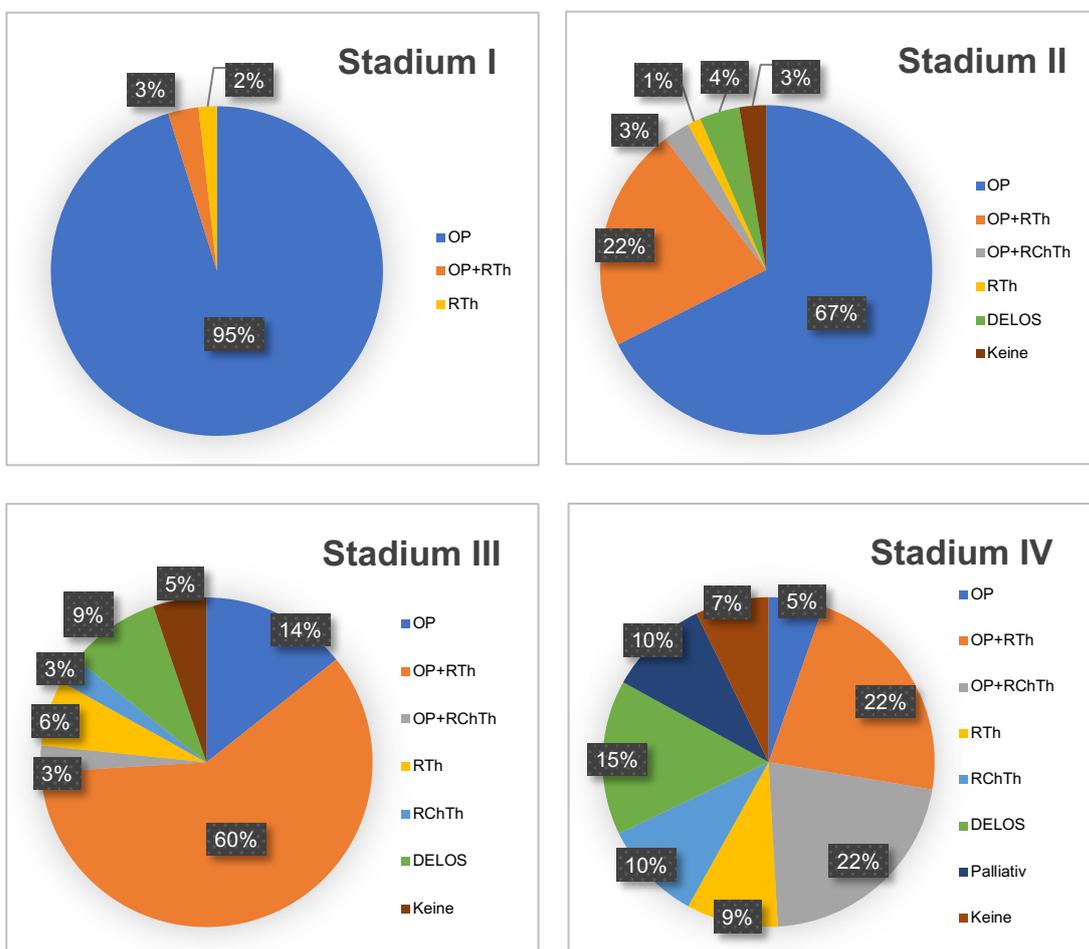


Abb. 9: Prozentuale Häufigkeit der durchgeführten Therapien bei Larynxkarzinomen in Abhängigkeit vom UICC Tumorstadium

4.7 Lokalrezidive, metachrone Metastasen und Zweitkarzinome

4.7.1 Erstes Lokalrezidiv

Von allen 446 behandelten Larynxkarzinompatienten entwickelten 61 (13,7%) ein lokales Rezidiv. Dieses trat im Mittel 12 Monate nach der Erstdiagnose auf, wobei die Zeitspanne der Diagnosestellung zwischen 2 und 150 Monaten lag. 16 Tumorrezidive wurden chirurgisch reseziert. Bei 12 Patienten wurde nach der Rezidivresektion eine Radiatio oder Radiochemotherapie durchgeführt. Ein Patient wurde nur bestrahlt. Außerdem wurde ein Rezidiv nach dem DeLOS-II-Protokoll therapiert und zeigte daraufhin eine vollständige Remission.

Bei 8 Rezidivfällen erfolgten, wegen eines stark reduzierten Allgemeinzustandes nur „best supportive care“-Maßnahmen. 14 Patienten wurden einer palliativen Chemotherapie zugeführt, 9 weitere Patienten anderen palliativen Therapiekonzepten. Bei 8 Patienten wurden im späteren Verlauf noch weitere Rezidive beobachtet.

Am seltendsten rezidierten die Larynxkarzinome deren Primärtumor im Stadium I diagnostiziert worden war, während zwischen den anderen Stadien kein erheblicher Unterschied festzustellen war (siehe Abb. 10). Betrachtet man nur die Patienten, deren Primärtumoren im Stadium I und II waren (=29 Fälle =48% der Rezidive), so waren es 25 glottische Karzinome, 3 supraglottische Karzinome und ein Karzinom mit Schwerpunkt in der vorderen Kommissur. Bei 6 dieser Tumoren war die primäre Resektion R1 und in 4 Fällen waren Zweitkarzinome bekannt.

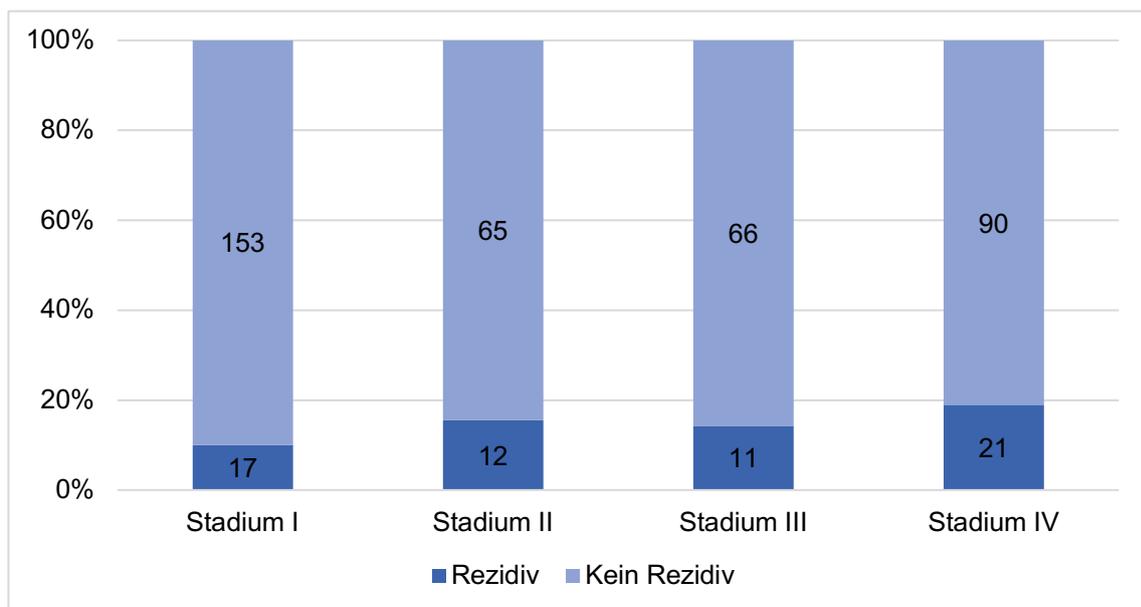


Abb. 10: Häufigkeit der Rezidive in Abhängigkeit vom Tumorstadium des primären Larynxkarzinoms

Bezieht man die Tumorlokalisation in die Rezidivbetrachtung mit ein, so fällt auf, dass am häufigsten Karzinome der Subglottis wieder aufgetreten sind und supraglottische Karzinome im Verhältnis etwas mehr Rezidive zeigten, als glottische Larynxkarzinome (siehe Abb. 11).

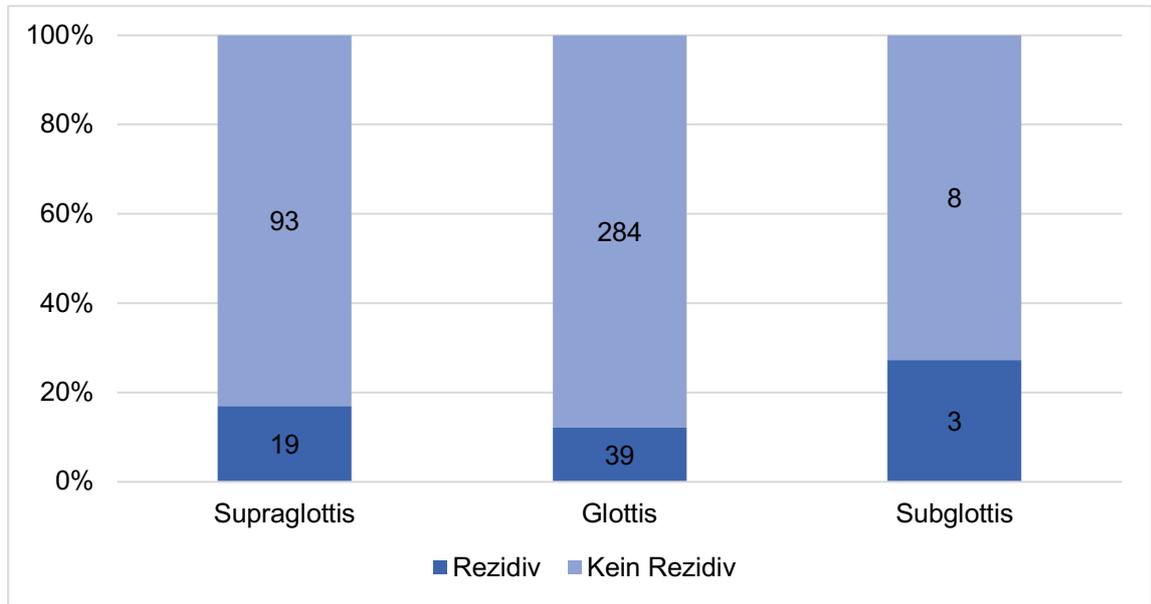


Abb. 11: Häufigkeit der Rezidive in Abhängigkeit von der Lokalisation des primären Larynxkarzinoms

In Abhängigkeit der Therapie zeigte sich die höchste Quote an Rezidiven bei der primären kurativen kombinierten Radiochemotherapie, gefolgt von der primären alleinigen kurativen Radiatio. Am wenigsten Rezidive waren nach der primären alleinigen chirurgischen Resektion oder einer Resektion mit adjuvanter Radiatio oder Radiochemotherapie zu beobachten.

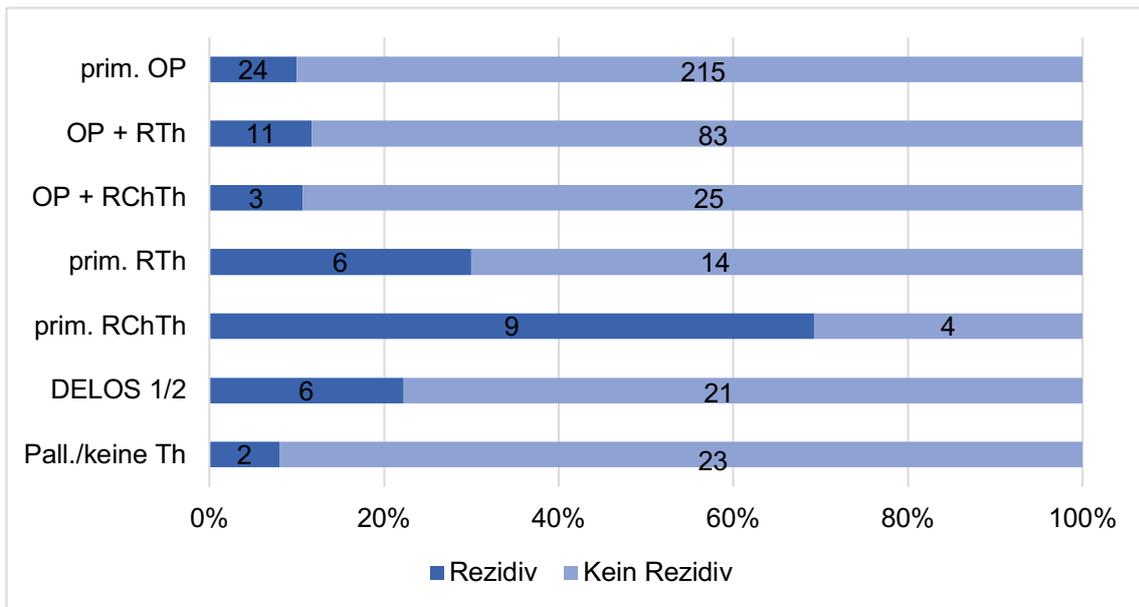


Abb. 12: Häufigkeit der Rezidive in Abhängigkeit von der Therapie des primären Larynxkarzinoms

Eine detaillierte Tabelle über die Häufigkeit der Rezidive aufgeschlüsselt nach T- und N-Stadium sowie der Therapie des Primärtumors befindet sich im Anhang (S. 85).

Auffällig sind die 14 glottischen T1N0 und 5 glottischen T2N0 Primärtumoren, die nach primärer alleiniger chirurgischer Resektion rezidiviert sind. Davon wurden bei den T1N0-Primärtumoren 12 transorale Resektionen und 2 transzervikale Resektionen durchgeführt, was einer Rezidivhäufigkeit von 9,7% bzw. 6,9% entspricht. Bei den T2N0-Karzinomen waren es 5 Laserlarynxteilresektionen des Primärtumors, wobei die Häufigkeit der Rezidive bei 17,2% lag.

4.7.2 Erste metachrone Metastase

Bei 27 Patienten (6,1%) wurde eine metachrone Metastasierung des Larynxkarzinoms festgestellt, worunter sowohl Lymphknotenmetastasen als auch Fernmetastasen zusammengefasst wurden, die erst nach Abschluß der Primärtherapie entstanden sind. Die erste metachrone Metastase trat im Mittel 21 Monate nach der Erstdiagnose auf. Die Zeitspanne des Auftretens reichte von 5 bis 86 Monaten nach Erstdiagnose. Bei 7 dieser Patienten wurden im Krankheitsverlauf noch weitere Metastasen diagnostiziert.

Mit Abstand am häufigsten siedelten sich die Metastasen in der Lunge an. 6 Patienten zeigten eine Metastasierung in den zervikalen Lymphknoten und 4 Patienten Metastasen der Haut. In der Leber zeigte sich die Metastase bei einem Patienten und bei 3 Patienten wurden sie im Knochen festgestellt (siehe Abb. 13).

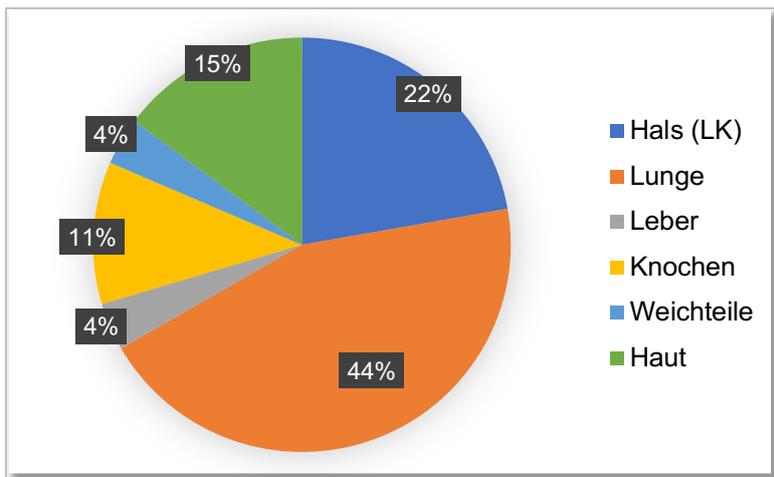


Abb. 13: Häufigkeit der metachronen Metastasen nach Lokalisationen

Fünf Metastasen wurden in kurativer Absicht chirurgisch reseziert, zwei Patienten erhielten zusätzlich zu einer Operation eine Strahlentherapie. Ein Patient wurde einer kurativen Radiochemotherapie unterzogen.

16 Patienten konnten nur noch einer palliativen Therapie in Form einer Chemotherapie (11 Fälle) z.T. mit vorheriger chirurgischer Tumorverkleinerung (3 Fälle), einer Radiatio (1 Fall) oder einer kombinierten Radiochemotherapie (1 Fall) zugeführt werden. Keine weiteren Therapiemöglichkeiten, wegen eines stark reduzierten Allgemeinzustandes, bestanden bei 3 Patienten.

Die Metastasen zeigten sich überwiegend bei Patienten, deren primäres Larynxkarzinom sich bei der Erstdiagnose bereits im Stadium IV befand. Der Anteil an Patienten mit Metastasierung war bei einem supraglottischen Larynxkarzinom am höchsten (siehe Abb. 14).

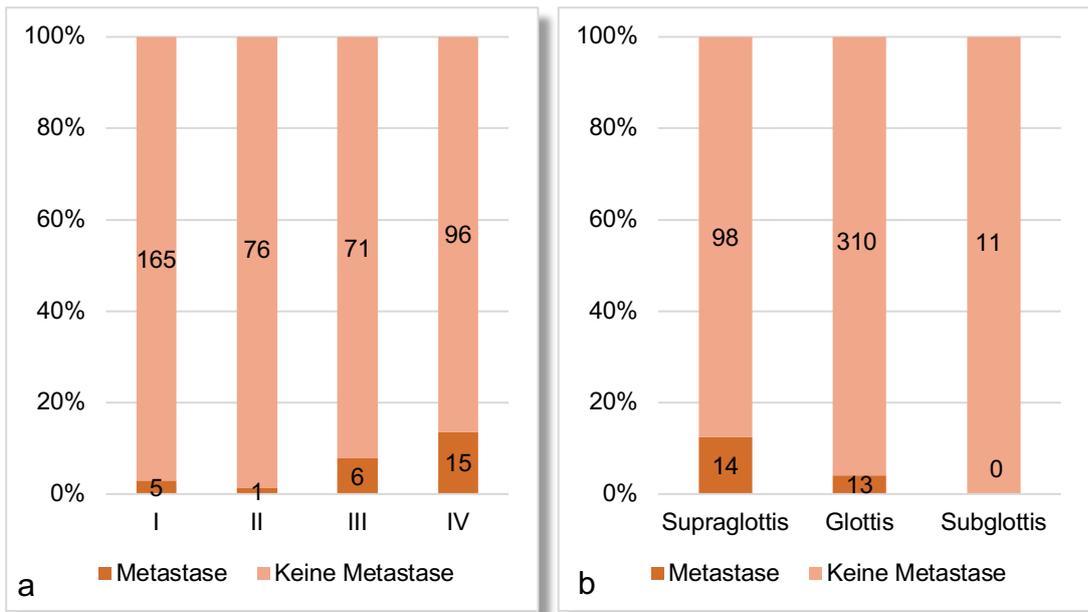


Abb. 14: Häufigkeit der metachronen Metastasen (a) in Abhängigkeit vom UICC Tumorstadium und (b) der Lokalisation des Primärtumors

Patienten, deren primäres Larynxkarzinom mit einer Operation und adjuvanter Radiochemotherapie behandelt wurde, entwickelten verhältnismäßig am häufigsten eine Metastase (siehe Abb. 15). Eine genauere Auflistung der Häufigkeit von metachronen Metastasen in Abhängigkeit des T- und N-Stadiums und der primären Therapie des Primärtumors findet sich im Anhang (S.86).

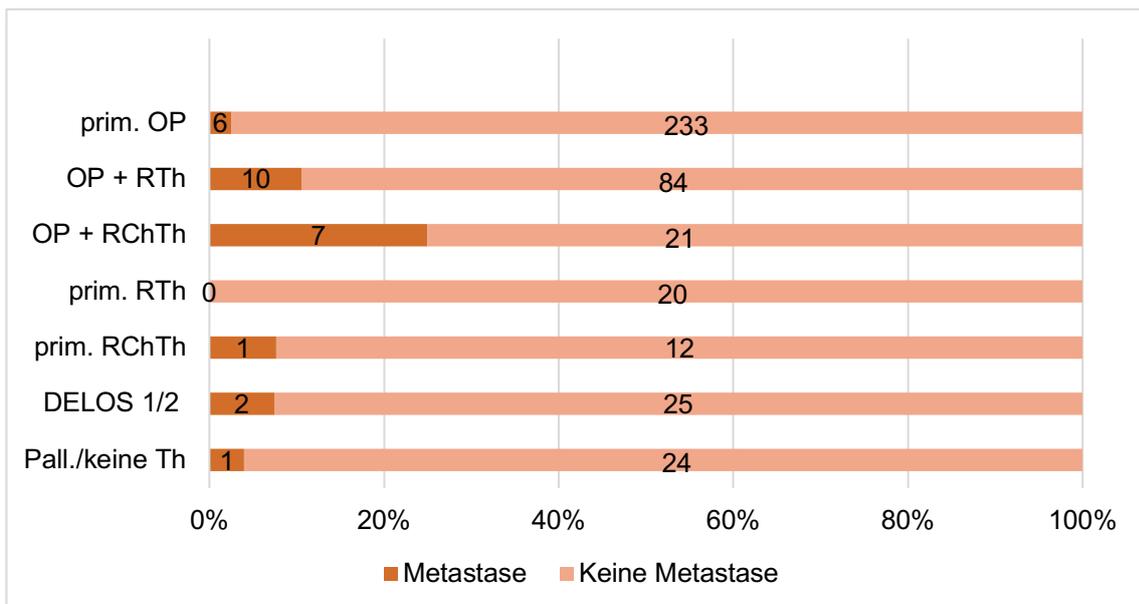


Abb. 15: Häufigkeit der metachronen Metastasen in Abhängigkeit von der Therapie des Primärtumors

4.7.3 Zweitkarzinome

Insgesamt wurde bei 69 Larynxkarzinompatienten (15,5%) ein Zweitkarzinom diagnostiziert. Bei 22 Personen trat es synchron auf, bei 47 Patienten metachron. Metachrone Zweitkarzinome traten im Mittel 33 Monate nach Erstdiagnose auf, wobei die früheste Diagnose nach einem und die späteste nach 128 Monaten gestellt wurde. Die häufigsten Lokalisationen der Zweitkarzinome waren die Lunge, der Oropharynx und der Ösophagus. Außerdem zeigten sie sich auch in der Harnblase, auf der Haut, im Larynx, als Lymphom, als multiples Myelom, im Rektum, in der Schilddrüse, im Hypopharynx, im Nasopharynx und in der Leber (siehe Abb. 16).

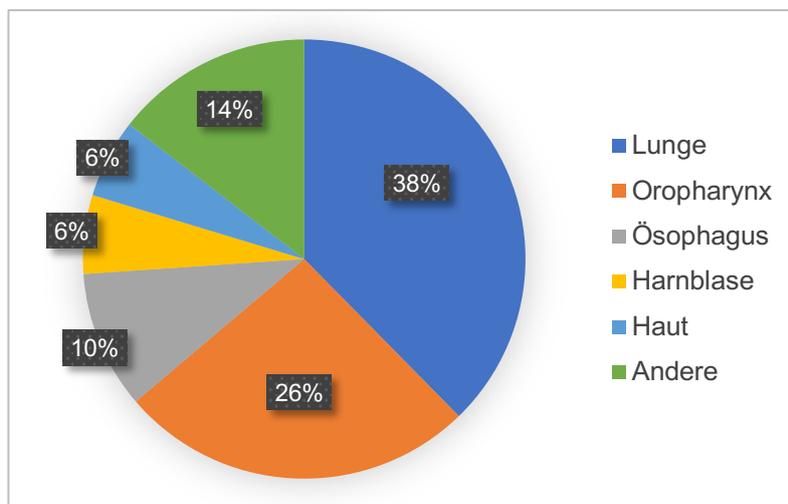


Abb. 16: Häufigkeit der Zweitkarzinome nach Lokalisationen

Die Therapie der Zweitkarzinome erfolgte in 23 Fällen durch alleinige chirurgische Resektion. Bei 9 Patienten schloss sich an eine operative Tumorentfernung eine Radiatio oder Radiochemotherapie an. Ein Patient wurde kurativ bestrahlt. Vier Patienten erhielten eine kurative Chemotherapie, weitere 6 Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie.

Eine palliative Behandlung erhielten 19 Patienten und bei 7 Patienten erfolgten, aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes, nur „best supportive care“-Maßnahmen.

Am häufigsten zeigten Patienten, deren primäres Larynxkarzinom im Stadium III-IV war, ein synchrones Zweitkarzinom. Die metachronen Zweitkarzinome entwickelten sich in ähnlicher Verteilung bei Patienten jeglichen UICC-Stadiums (siehe Abb. 17).

Außerdem waren die synchronen Zweitkarzinome doppelt so häufig supraglottisch lokalisiert wie glottisch, während die metachronen vor allem bei den subglottischen Primärtumoren zu beobachten waren (siehe Abb. 18).



Abb. 17: Häufigkeit der synchronen (a) und metachronen (b) Zweitkarzinome in Abhängigkeit vom UICC Tumorstadium des Primärtumors



Abb. 18: Häufigkeit der synchronen (a) und metachronen (b) Zweitkarzinome in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors

Unter Einbezug der Primärtherapie stellte sich heraus, dass der höchste Anteil an Patienten mit einem metachronen Zweitkarzinom primär eine chirurgische Resektion mit adjuvanter Radiatio erhalten hatte. Im Verhältnis zu der großen Anzahl der primär operierten Patienten, zeigten sich hier die wenigsten Fälle eines Zweitkarzinoms (siehe Abb. 19). Im Anhang (S.87) befindet sich eine weitere Tabelle mit Aufschlüsselung der Zweitkarzinome in Abhängigkeit des T- und N-Stadiums sowie der Therapie des Primärtumors.

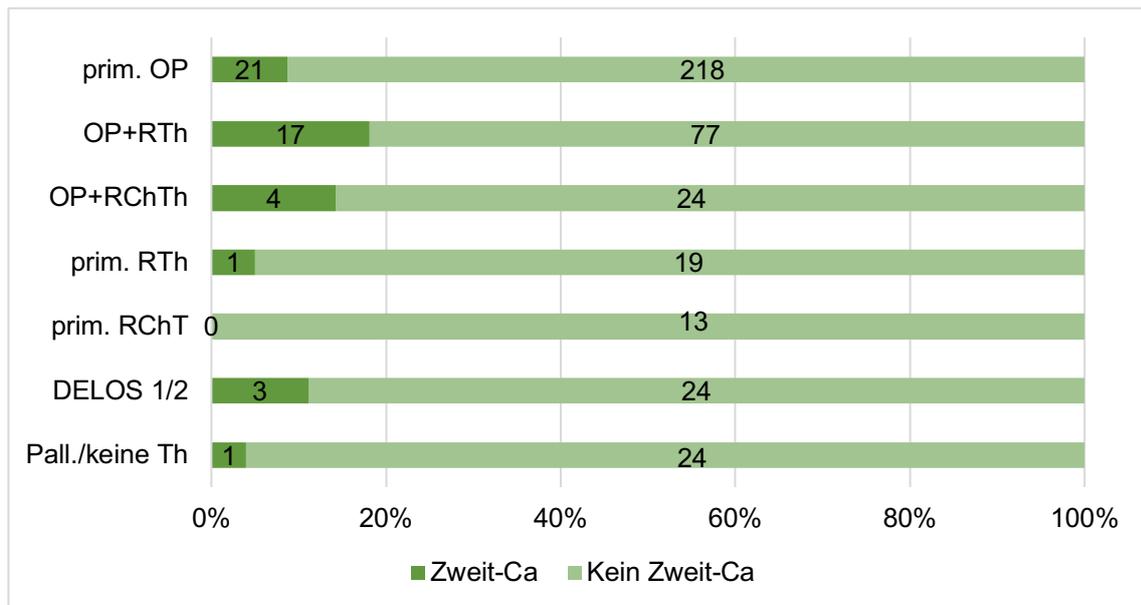


Abb. 19: Häufigkeit der metachronen Zweitkarzinome in Abhängigkeit von der Therapie des Primärtumors

4.7.4 Drittkarzinome

Bei 4 Patienten zeigten sich während der Verlaufskontrolle Drittkarzinome. Davon trat eins synchron mit dem Erst- und Zweittumor auf, die anderen metachron im Mittel 76 Monate nach der Erstdiagnose. Das erste Drittkarzinom war nach 42 Monaten, das späteste nach 132 Monaten zu beobachten.

Zwei der Drittkarzinome waren in der Lunge lokalisiert, eins im Oropharynx und eins in der Harnblase. Bei zwei Patienten wurden die Drittkarzinome chirurgisch reseziert. Bei einem Patienten wurde eine kurative Chemotherapie und bei einem weiteren eine palliative Chemotherapie durchgeführt.

4.8 Überlebensanalyse

4.8.1 Gesamtüberleben

Im Beobachtungszeitraum sind 126 der 446 Larynxkarzinompatienten am Tumorleiden verstorben (28,3%). Dies geschah im Mittel 23 Monate nach der Erstdiagnose, wobei sich die Zeitspanne von wenigen Tagen nach der Erstdiagnose bis 135 Monate danach erstreckte.

In dem untersuchten Patientenkollektiv betrug die tumorspezifische 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate 83,6% und die tumorspezifische 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (5-J-GÜLR) 67,9%.

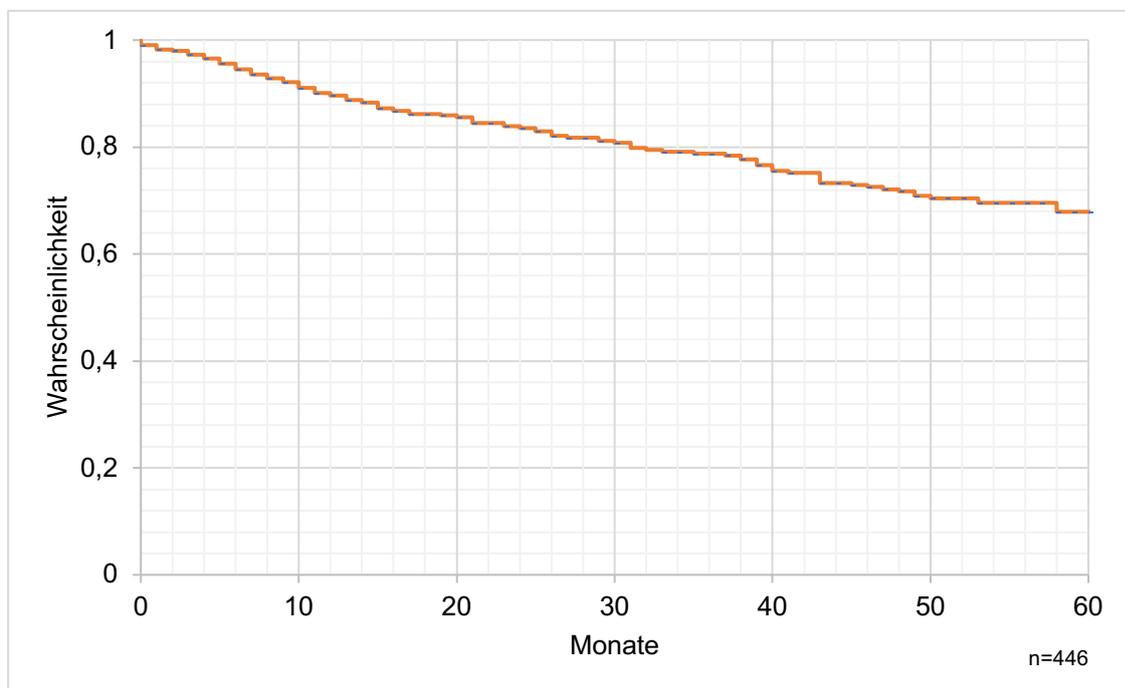


Abb. 20: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten

Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Glottiskarzinompatienten mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (5-J-GÜLR) von 73,1% gegenüber einer von 58,0% für supraglottische und 35,8% für subglottische Tumore (siehe Abb. 21).

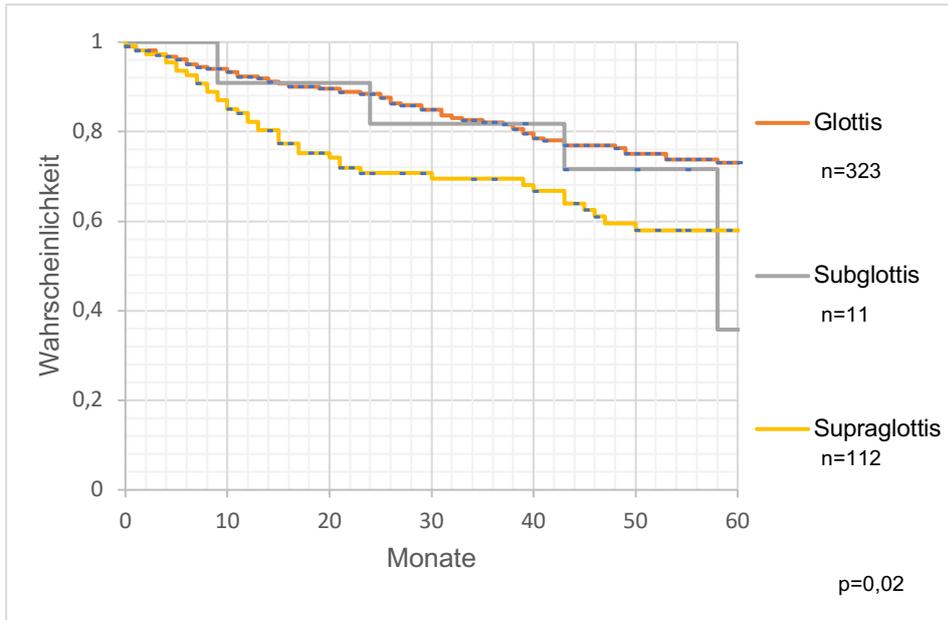


Abb. 21: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

Auch das T-Stadium hatte signifikanten Einfluss auf die 5-J-GÜLR. Patienten mit T1-Tumoren wiesen dabei die höchste 5-J-GÜLR von 84,5% auf, Patienten mit T4-Tumoren die geringste (siehe Abb. 22).

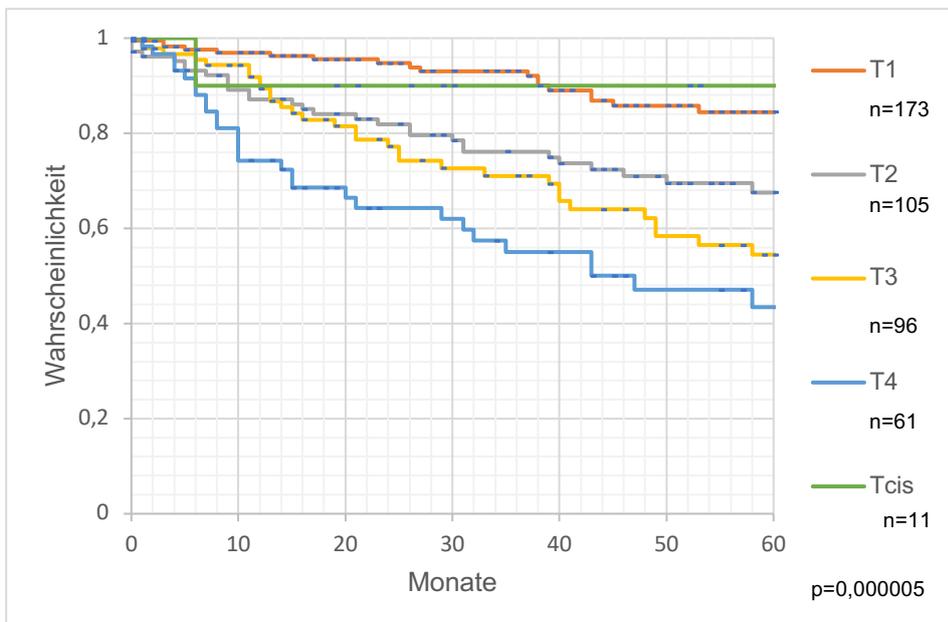


Abb. 22: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des T-Stadiums

Bei den supraglottischen Larynxkarzinomen zeigten interessanterweise die T3- gegenüber den T2-Tumoren eine bessere 5-J-GÜLR, wenn auch nicht statistisch signifikant (siehe Abb. 23).

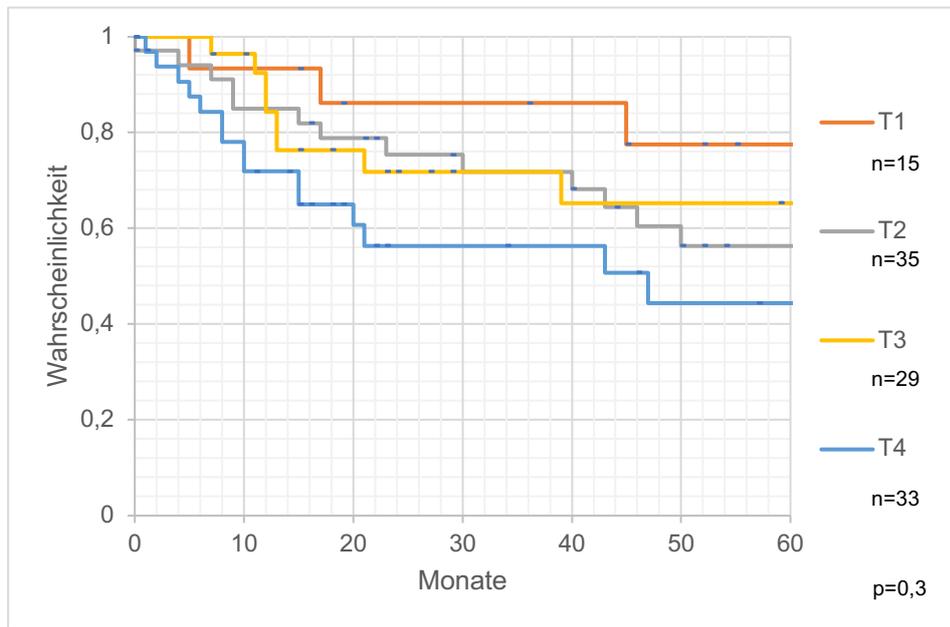


Abb. 23: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit supraglottischen Larynxkarzinomen in Abhängigkeit des T-Stadiums

Bezüglich des Lymphknotenstatus wurde ein signifikanter Vorteil in der 5-J-GÜLR der Patienten mit N0-Hals von 76,5% im Vergleich zu Patienten mit Lymphknotenmetastasen von 47,0% deutlich (siehe Abb. 24).

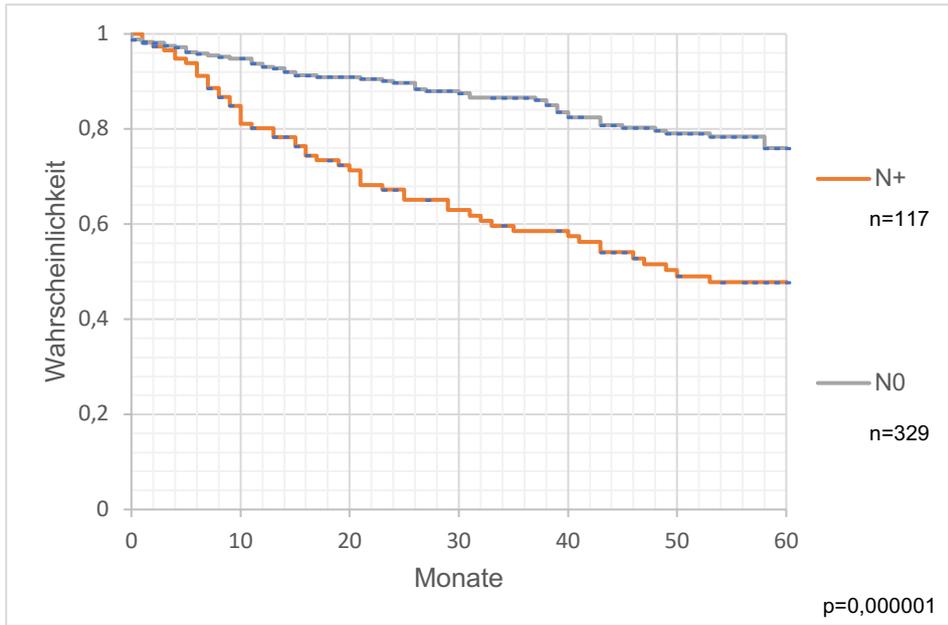


Abb. 24: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus

Die Betrachtung der 5-J-GÜLR der einzelnen UICC-Stadien zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede. Patienten mit Tumoren im Stadium I hatten eine 5-J-GÜLR von 85,4%, die mit zunehmendem UICC-Stadium sukzessive abnahm (siehe Abb. 25).

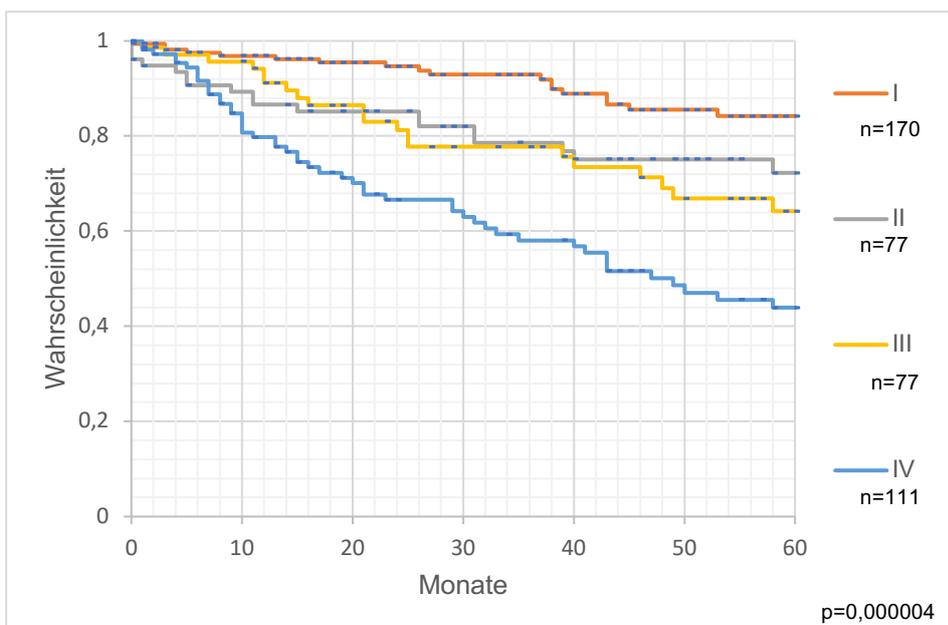


Abb. 25: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums

Bei den supraglottischen Larynxkarzinomen lagen die 5-J-GÜLR der UICC-Stadien I-III auffällig dicht beieinander (I=73,4%, II=67,7%, III=70,7%), während Stadium IV mit 46,3% mit Abstand den niedrigsten Wert aufwies (siehe Abb. 26).

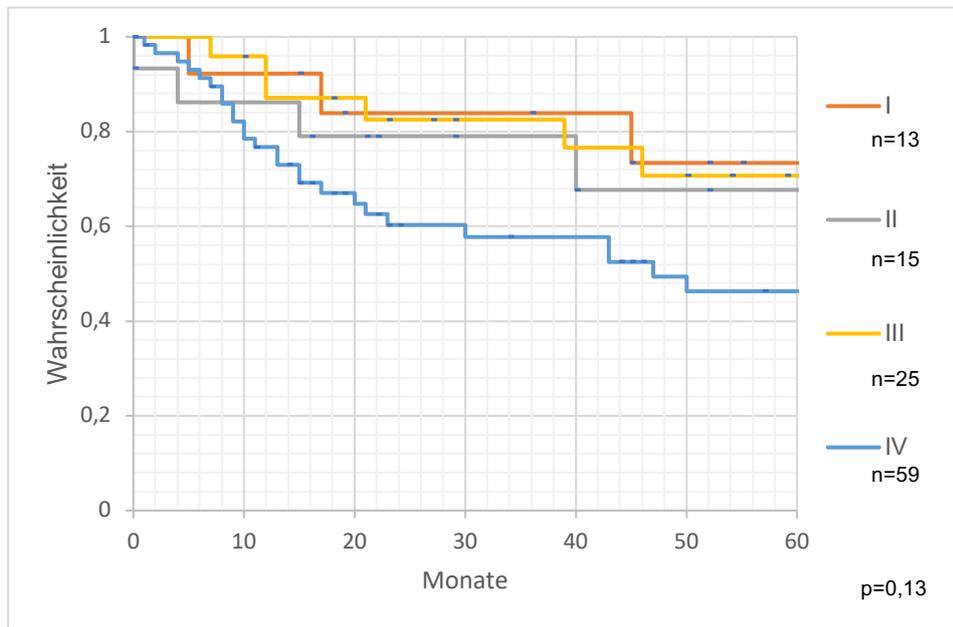


Abb. 26: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der supraglottischen Larynxkarzinome in Abhängigkeit des UICC-Stadiums

Bezüglich der Therapiemodalität war die 5-J-GÜLR mit 81,4% am höchsten für operierte Patienten, was möglicherweise an der übergroßen Gruppe der operierten T1- und T2-Glottiskarzinome lag (siehe Abb. 27). Bei Operation mit adjuvanter Therapie betrug die 5-J-GÜLR 61,0%, bei DeLOS 76,6%, bei alleinig bestrahlten Patienten nur 25,7% und 40,1% bei Patienten mit primär kombinierter Radiochemotherapie. Es zeichnet sich ein signifikanter Unterschied ab, der aber vor dem Hintergrund einer sehr unausgeglichenen Patientenanzahl in den einzelnen Therapiegruppen gesehen und kritisch beurteilt werden muss.

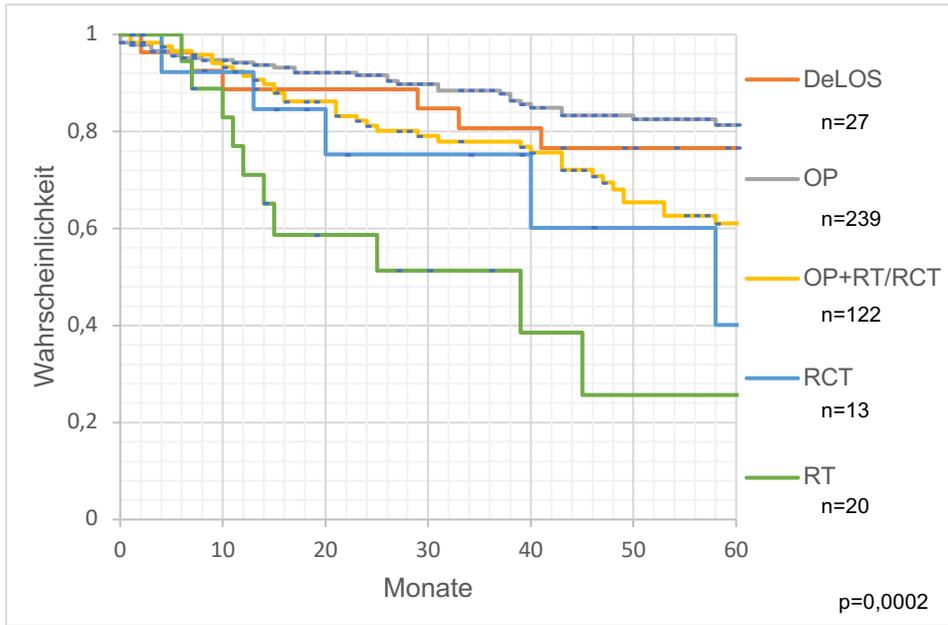


Abb. 27: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität

4.8.2 Rezidivfreies Überleben

Die Rate des rezidivfreien Überlebens aller evaluierten Patienten lag bei 85,4% nach 2 Jahren und 83,1% nach 5 Jahren.

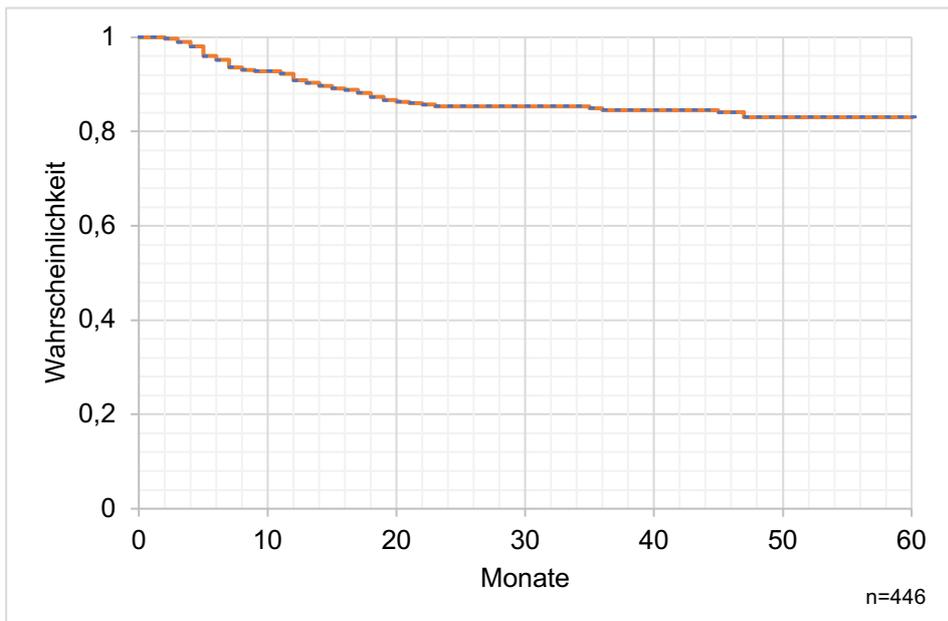


Abb. 28: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten

Bei Betrachtung der einzelnen Tumorlokalisationen ergab sich eine rezidivfreie 5-J-ÜLR von 79,3% für supraglottische (n=112), 85,1% für glottische (n=323) und 66,7% für subglottische (n=11) Tumore (p=0,32).

Die rezidivfreie 5-J-ÜLR betrug für Patienten mit T1-Tumoren (n=173) 89,1%, für T2-Tumore (n=105) 82,9%, für T3-Tumore (n=96) 75,0% und für T4-Tumore (n=61) 74,1%. Von den Patienten mit einem Carcinoma in situ (n=11) entwickelte keiner ein Rezidiv (p=0,15).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der rezidivfreien 5-J-ÜLR zwischen Patienten mit primären Lymphknotenmetastasen (n=117; 73,9%) und Patienten ohne primären Lymphknotenbefall (n=329; 86,2%) (p=0,015). Die Abbildungen zu den oben genannten Ergebnissen finden sich im Anhang (S. 88/89)

Getrennt nach Tumorstadium zeigten Karzinome im Stadium I die höchste rezidivfreie 5-J-ÜLR von 89,0%. Diese verringerte sich gleichmäßig mit zunehmendem Tumorstadium (siehe Abb. 29)

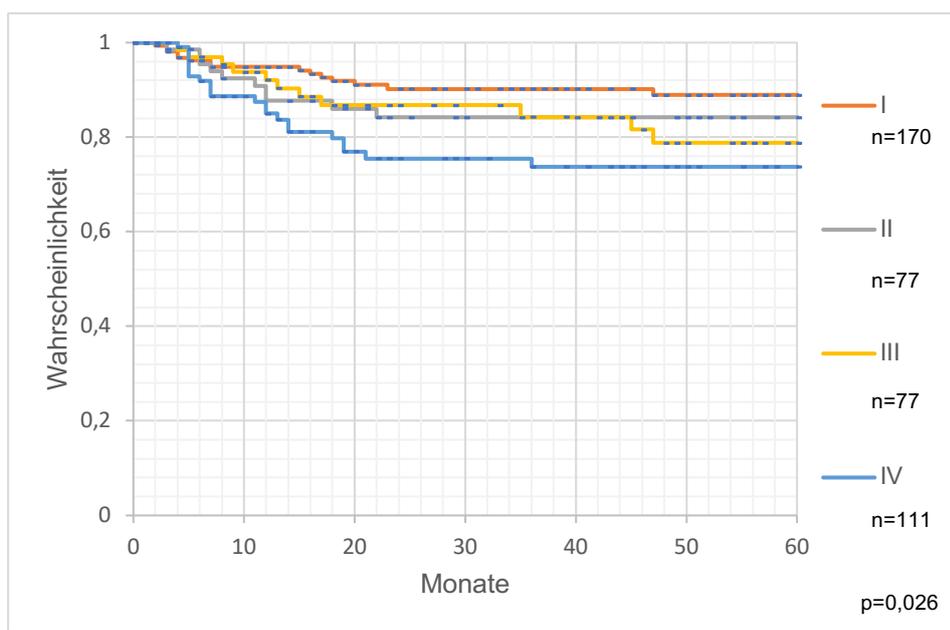


Abb. 29: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums des Primärtumors

Bei dem Vergleich der rezidivfreien 5-J-ÜLR hinsichtlich der einzelnen Therapiemodalitäten, wurden hohe rezidivfreie 5-J-ÜLR für primär operierte Patienten und eher geringe rezidivfreie 5-J-ÜLR für nicht chirurgisch resezierte Tumore beobachtet (siehe Abb. 30). Hierbei muss allerdings auf das deutliche Ungleichgewicht der Anzahl an jeweils durchgeführten Therapien hingewiesen werden.

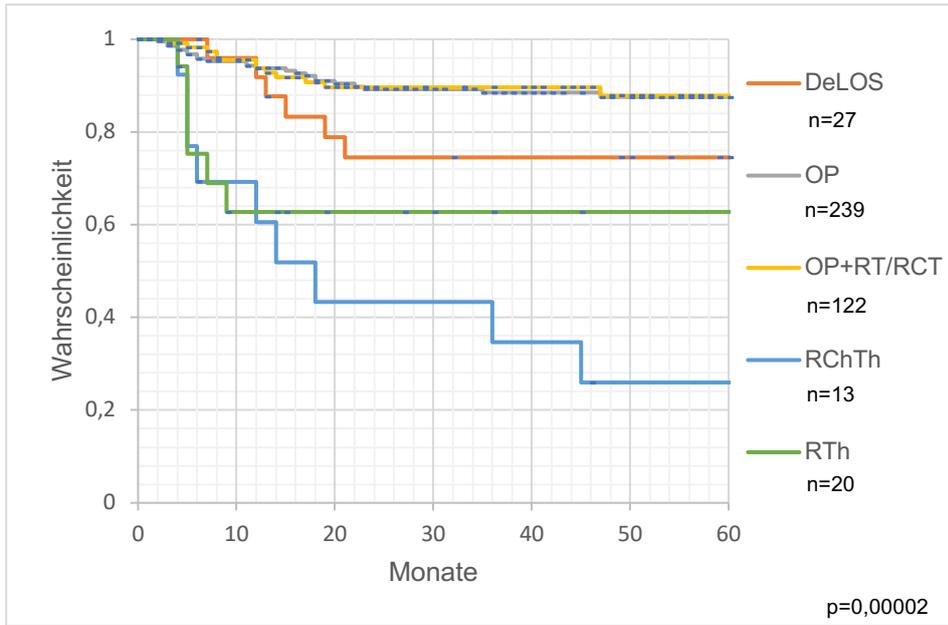


Abb. 30: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors

4.8.3 Metastasenfreies Überleben

Die metastasenfremie 2-Jahres-Überlebensrate für die untersuchten Larynxkarzinompatienten betrug 96,1% und die metastasenfremie 5-J-ÜLR 90,9% (siehe Abb. 31).

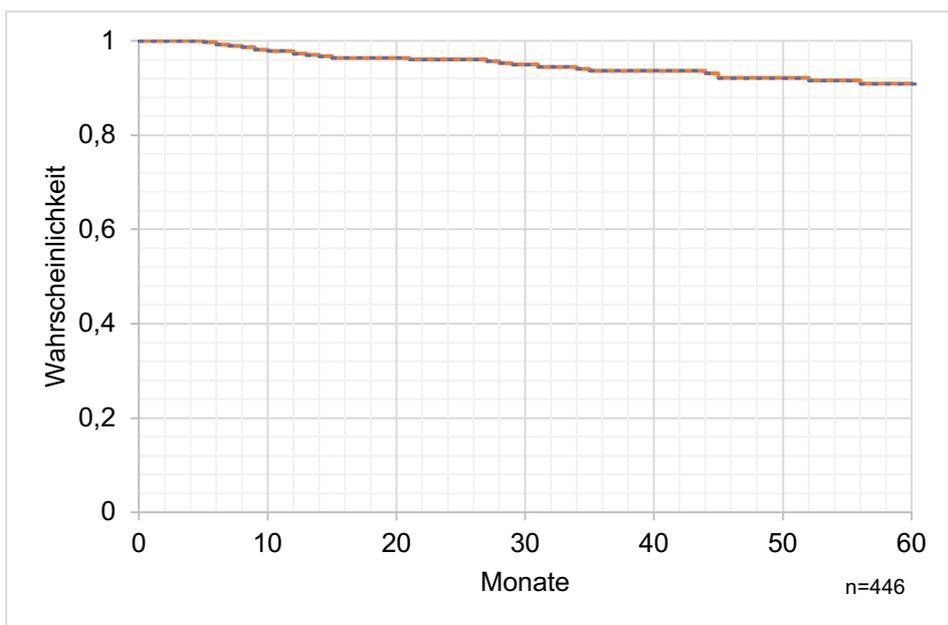


Abb. 31: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfremien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten

Der Vergleich zwischen der metastasenfrenen 5-J-ÜLR von supraglottischen (n=112) und glottischen (n=323) Primärtumoren zeigte einen signifikanten Vorteil für Glottiskarzinome von 93,5% zu 82,1% (p=0,002). Keiner der elf Patienten mit einem subglottischen Tumor entwickelte eine metachrone Metastase.

Bezüglich der Tumorgröße war die metastasenfrenen 5-J-ÜLR 94,6% für T1-Tumore (n=173), 94,6% für T2- (n=105), 81,7% für T3- (n=96) und 83,7% für T4-Tumore (n=61; p=0,002). Die 11 Patienten mit einem Carcinoma in situ entwickelten keine metachronen Metastasen.

Ein signifikanter Unterschied wurde auch bei der metastasenfrenen 5-J-ÜLR hinsichtlich des Lymphknotenstatus beobachtet. Bei N0-Patienten (n=329) betrug diese 93,6% gegenüber 82,9% bei Patienten mit initial vorhandenen Lymphknotenmetastasen (n=117; p=0,0002). Die Abbildungen zu den oben genannten Angaben befinden sich im Anhang (S. 89/90).

In Abhängigkeit des UICC-Stadiums war die metastasenfrenen 5-J-ÜLR bei Karzinomen des Stadiums I und II mit 95,5% und 98,4% höher als bei denen des Stadiums III und IV mit 88,7% und 79,4% (siehe Abb. 32).

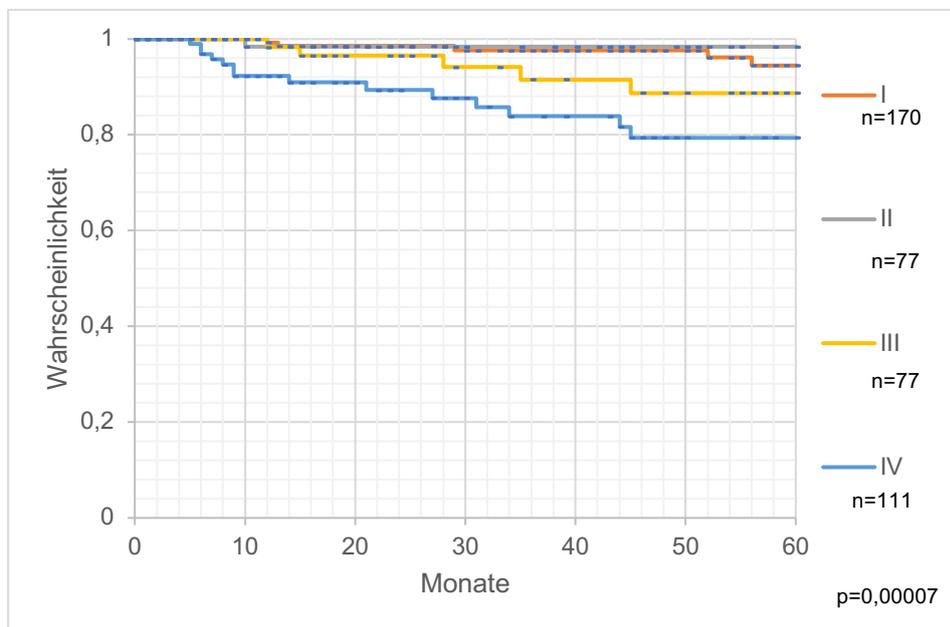


Abb. 32: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrenen Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums des Primärtumors

Die metastasenfreie 5-J-ÜLR betrug für primär operierte Patienten 95,5%, für die Modalität OP und adjuvante Radiatio oder Radiochemotherapie 82,4%, für DeLOS-Patienten 90,9% und für Patienten, die primär eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten 91,7% (siehe Abb. 33). Die 20 Larynxkarzinompatienten, die nur eine primäre Radiatio erhalten hatten, zeigten im Beobachtungszeitraum keine Metastasen. Der Log-Rank-Test ($p=0,003$) bestätigte einen signifikanten Unterschied der Überlebensraten hinsichtlich der Therapiemodalität, allerdings ist auch hier die stark unterschiedliche Patientenanzahl der jeweiligen Therapiegruppen zu beachten und einzubeziehen.

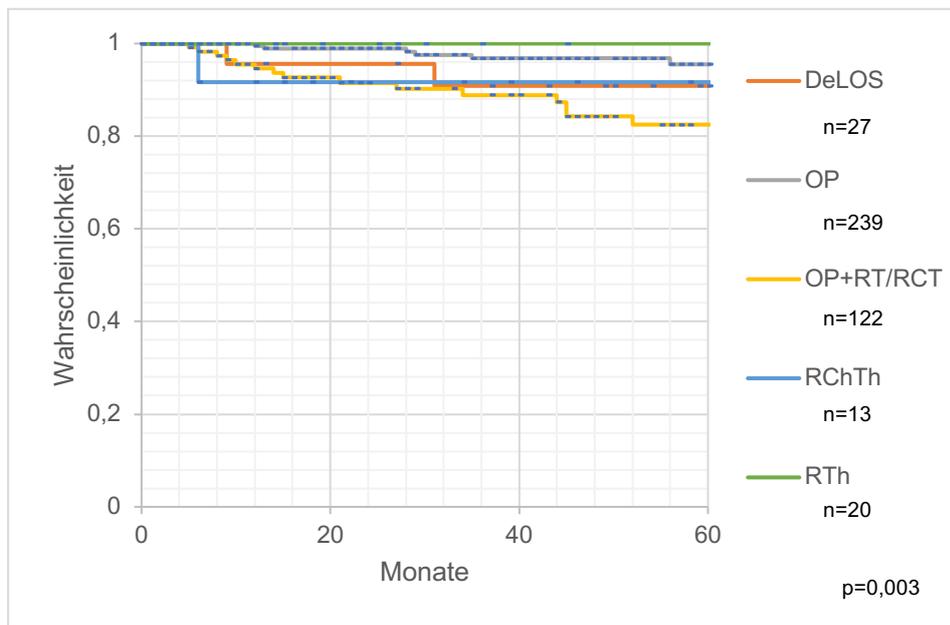


Abb. 33: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors

4.8.4 Zweitkarzinomfreies Überleben

Die Wahrscheinlichkeit zweitkarzinomfrei zu überleben betrug für alle untersuchten Patienten 89,4% nach 2 Jahren und 82,4% nach 5 Jahren (siehe Abb. 34).

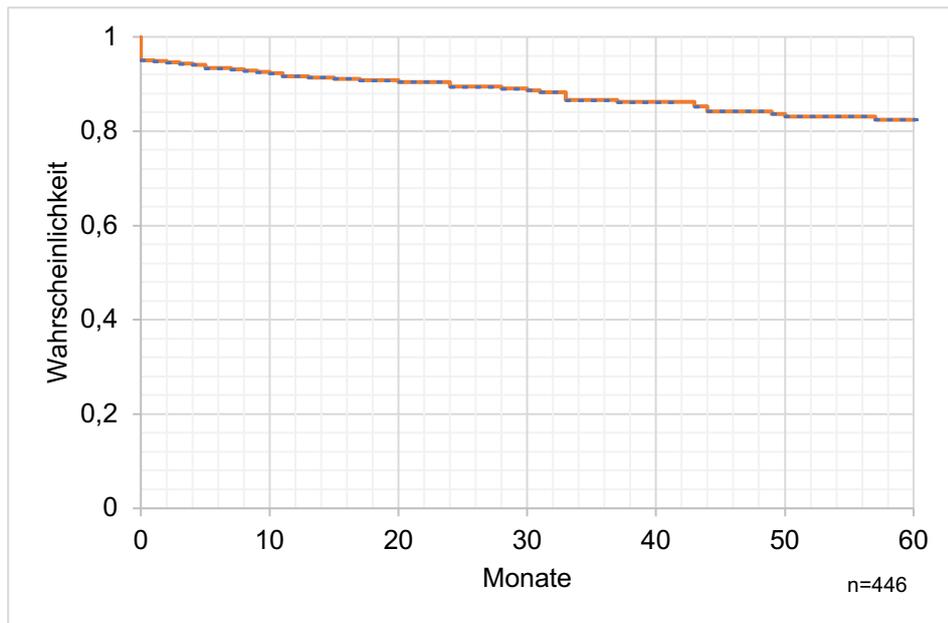


Abb. 34: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten

Getrennt nach Tumorlokalisation zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede, da supraglottische Larynxkarzinome (n=112) eine zweitkarzinomfreie 5-J-ÜLR von 76,5%, glottische Larynxkarzinome (n=323) von 85,1% und subglottische Tumoren (n=11) von 71,1% aufwiesen (p=0,014).

Für T1-Tumore (n=173) betrug die zweitkarzinomfreie 5-J-ÜLR 86,4%, für T2- (n=105) 82,9%, für T3- (n=96) 75,8% und für T4-Tumore (n=61) 68,8% (p=0,06). Die Patienten mit einem Carcinoma in situ (n=11) entwickelten keine Zweitkarzinome.

Eindeutig war der Unterschied zwischen der zweitkarzinomfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus, da diese für N0-Tumoren (n=329) bei 86,1% lag, während sie für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (n=117) 72,1% betrug (p=0,004). Bezogen auf das UICC-Stadium war die zweitkarzinomfreie 5-J-ÜLR 88,1% für Stadium I (n=170), 86,4% für Stadium II (n=77), 74,6% für Stadium III (n=77) und 70,6% für Stadium IV (n=111; p=0,012). Die Abbildungen zu den oben genannten Auswertungen sind im Anhang dargestellt (S. 91/92).

Die zweitkarzinomfreien 5-J-ÜLR unterscheiden sich nicht signifikant (p=0,09) bezogen auf die verschiedenen Therapiemöglichkeiten (siehe Abb. 35). Sie lagen bei 88,1% für primär operierte Patienten (n=239), bei 72,9% für OP mit adjuvanter Radiatio oder Radiochemotherapie (n=122), bei 91,5% für DeLOS-Patienten (n=27), bei 82,0% für alleinig bestrahlte Patienten (n=20) und bei 84,6% für Patienten mit primärer kurativer kombinierter Radiochemotherapie (n=13).

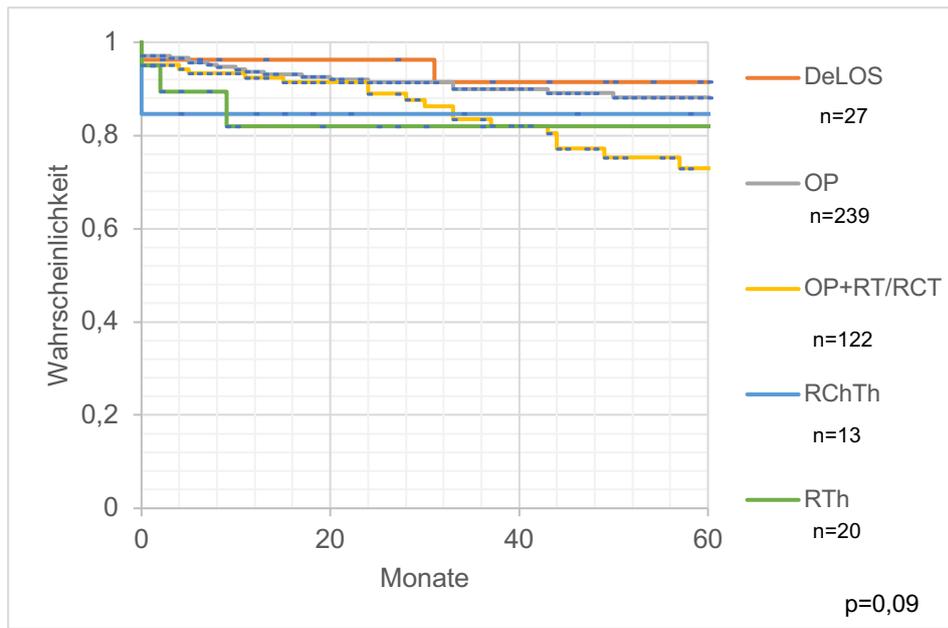


Abb. 35: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors

Zusammenfassend zeigte sich über alle Tumorpatienten eine 5-J-GÜLR von 67,9%, während die 5-J-ÜLR des rezidivfreien Überlebens 83,1%, die des zweitkarzinomfreien 5-J-Überlebens 82,4% und die des metastasenfreien 5-J-Überlebens sogar 90,9% betrug.

In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation des primären Larynxkarzinoms zeigte das Glottiskarzinom im Gesamt-, rezidivfreien, zweitkarzinomfreien und im metastasenfreien Überleben die höchsten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten. Da im evaluierten Patientenkollektiv nur sehr wenig subglottische Tumore (n=11) vorlagen, war eine Auswertung dieser Daten nicht aussagekräftig.

Das Tumorstadium hatte deutlichen Einfluss auf die Überlebensrate, d.h. Patienten mit Larynxkarzinomen im Stadium I und II wiesen höhere Gesamt-, rezidivfreie, zweitkarzinomfreie und metastasenfreie 5-J-ÜLR auf, als Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen der Stadien III und IV.

Dies wurde durch die alleinige Betrachtung des Lymphknotenstatus bestätigt, denn auch hier hatten die Patienten ohne Lymphknotenmetastasen in allen Bereichen bessere 5-Jahres-Überlebensraten.

Die Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Therapie ist aufgrund der sehr unterschiedlichen Patientenzahlen in den einzelnen Therapiegruppen und der übergroßen Anzahl an chirurgisch behandelten Patienten nur bedingt aussagekräftig. Diese Ungleichverteilung lässt leider auch keine weitere lokalisations- oder stadienbezogene Aufschlüsselung der Daten zu.

5. Diskussion

5.1 Patienten- und Tumorcharakteristika im Vergleich mit Literaturangaben

5.1.1 Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv des Klinikums Kassel zeigte ein Geschlechterverhältnis von 8:1 und ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 64,5 Jahren, was in etwa den vom Robert-Koch-Institut veröffentlichten Werten aus „Krebs in Deutschland“ [40] entspricht. Auch andere länderspezifische Datenbankauswertungen wie z.B. von MacNeil et al. [50] (Kanada) oder der EURO CARE Working Group [90] (Europa) weisen eine ähnliche Patientenzusammensetzung auf.

5.1.2 Histologie und Grading

Bei Larynxkarzinomen handelt es sich fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome. In dieser Auswertung zeigten sie sich zu 98,9%. Darüber hinaus wurden zwei Adenokarzinome und ein neuroendokrines Karzinom diagnostiziert. Diese Tumorentitäten werden auch in der Publikation von Mozet und Dietz [55] beschrieben. Außerdem haben Lin und Bhattacharyya [47] die amerikanische SEER-Datenbank nach nicht-Plattenepithelkarzinomen ausgewertet und fanden diese bevorzugt supraglottisch, als neuroendokrine Tumore, kleinzellige Karzinome oder Lymphome. In der Glottis wurden außerdem spindenzellige Karzinome, Sarkome und subglottisch adenoid-zystische Tumore diagnostiziert. Das im Patientengut festgestellte Azinuszell- sowie das lymphoepitheliale Karzinom werden in der Literatur nicht beschrieben, sind aber aufgrund der Zellentität möglich.

Es wird nur in wenigen Studien auf den Differenzierungsgrad der Larynxkarzinome eingegangen. Ein Beispiel ist die epidemiologische Studie von Cosetti et al. [21], die 15,8% gut, 57,3% mäßig und 17,0% schlecht differenzierte sowie 0,3% undifferenzierte Larynxkarzinome beschrieben hat. Ähnliche Angaben finden sich auch bei Cooper et al. [20] und sind kongruent mit den im Klinikum Kassel ermittelten Differenzierungsgraden.

5.1.3 Lokalisations- und Stadienverteilung

Larynxkarzinome sind am häufigsten im Bereich der Glottis zu finden. Bei den Patienten des Klinikums Kassel waren es 72%, während 25% supraglottisch und 3% subglottisch lokalisiert waren. Auch Pantel und Guntinas-Lichius [57] haben in ihrer Veröffentlichung,

die viele internationale Studien berücksichtig, folgende und mit den o.g. Angaben übereinstimmende Lokalisationsverteilung ermittelt: 17-23% supraglottisch, 75-80% glottisch und 2-5% subglottisch. In einer niederländischen Studie von van Dijk et al. [25] wurde außerdem die Lokalisationsverteilung geschlechterspezifisch untersucht, in der sich zeigte, dass Frauen einen höheren Anteil an supraglottischen Tumoren gegenüber Männern aufweisen. Diese Annahme bestätigen sowohl die Daten des Klinikums Kassel, als auch die norwegische Single-Center Analyse von Brandstorp-Boesen et al. [11]. Warum diese geschlechtsspezifische Divergenz besteht, ist noch nicht geklärt, wobei Brandstorp-Boesen Alkoholabusus, eine genetische Prädisposition, die ösophageale Refluxkrankheit und eine HPV-Infektion als mögliche ätiologische Faktoren anführt.

In welchem Stadium ein Larynxkarzinom diagnostiziert wird, ist ebenfalls lokalisationsabhängig. Glottiskarzinome werden in der Regel früh erkannt, im Klinikum Kassel waren diese zu 48% im Stadium I und zu 17,6% im Stadium II. Umgekehrt zeigte sich, dass die supraglottischen Karzinome erst spät erkannt werden, in 52,7% im Stadium IV und in 23,2% im Stadium III. Diese Erkenntnis entspricht denen anderer Autoren, wie MacNeil et al. [50] aus Kanada oder Peller et al. [59] aus Deutschland. Die früh einsetzende Heiserkeit bei den Glottistumoren ist der Grund für die lokalen Unterschiede der Tumorstadien bei der Erstdiagnose. Raitiola und Pukander [64] haben eine Studie über die prognostische Relevanz von Symptomen bei Larynxkarzinomen durchgeführt und konnten zeigen, dass eine Heiserkeit bei 99,4% der Glottistumore auftrat, während diese nur bei 69,8% der supraglottischen Karzinome beschrieben wurde. Bei Letzteren zeigten sich eher unspezifische Symptome wie Halsschmerzen (46%), Dysphagie (23,8%) oder Dyspnoe (13,5%). Im Mittel bestanden die Symptome bei allen Patienten 4,2 Monate bis ein Arzt konsultiert wurde. Die Kombination dieser unspezifischen Symptome mit einer abwartenden Haltung der Betroffenen, begünstigt das Fortschreiten einer supraglottischen Karzinomerkrankung. Öffentliche Aufklärungsarbeit zur Sensibilisierung der Bevölkerung und eine gute Frühdiagnostik sind essenziell, um diesem Zustand entgegen zu wirken.

5.2 Therapieschemata der Primärtumoren

Die Larynxkarzinompatienten des Klinikums Kassel sind in der deutlichen Mehrheit primär operiert worden (siehe Tab. 9). Dabei stellten die kleinen, nicht lokal metastasierten glottischen Karzinome die größte Gruppe der rein chirurgisch resezierten Tumore dar. Aber auch kleine Tumore der Supraglottis wurden primär operiert. Denen gegenüber

steht eine minimale Anzahl an Patienten, mit vergleichbarer TumorgroÙe, die eine primäre Strahlentherapie erhalten hat.

Tab. 9: Übersicht der durchgeführten Therapien unterteilt nach Tumorlokalisation und Tumorstadium

Therapie	%	n	UICC											
			Supraglottis				Glottis				Subglottis			
Kurativ			I	II	III	IV	Cis	I	II	III	IV	II	III	IV
Prim. OP	54	239	9	7		3	9	152	43	11	2	2		1
Prim. OP+RT	21	94	3	7	15	10	1	3	9	31	12	1		2
Prim. OP+RCT	6	28			1	14			2		8		1	2
Prim. RT	4	20	1		2	5	1	2	1	3	5			
Prim. RCT	3	13				8				1	3		1	
DeLOS I	5	22			6	8			2	1	9	1		
DeLOS II	1	5												
Palliativ														
pall. OP+RT/CT	1	4				7					4			
pall. RT/RCT	0,5	2												
pall. CT	1,5	5												
keine Therapie	3	14		1	1	4			1	3	4			
Σ	100	446	13	15	25	59	11	157	58	50	47	4	2	5

Prinzipiell kann bei der Behandlungsplanung von Larynxkarzinomen im Stadium I-II zwischen primärer mikrolaryngoskopischer Laserchirurgie oder primärer Radiotherapie gewählt werden, da beide Methoden sehr gute Prognosen und funktionelle Ergebnisse aufweisen [14][66][41][17][54][2]. Wie die Studie von Cooper et al. [20] zeigt, ist in den USA die Radiotherapie, die am häufigsten durchgeführte Therapie bei kleinen Larynxkarzinomen, während in Deutschland, so wie auch im Klinikum Kassel, öfter operiert wird (siehe Abb. 36). Eine laserchirurgische Resektion bietet die Vorteile einer kurzen Behandlungszeit, geringen Morbidität und geringer Behandlungskosten, während eine Radiotherapie

über mehrere Wochen durchgeführt werden muss, die Gefahr sekundärer Strahlenschäden, nicht nur bei jungen Patienten, birgt und im Falle eines Rezidivs nicht wiederholt werden kann. Allerdings hängt das Ergebnis einer chirurgischen Resektion auch maßgeblich von der Expertise des Operateurs und der Zugänglichkeit des Tumors ab [66][54][36][60].

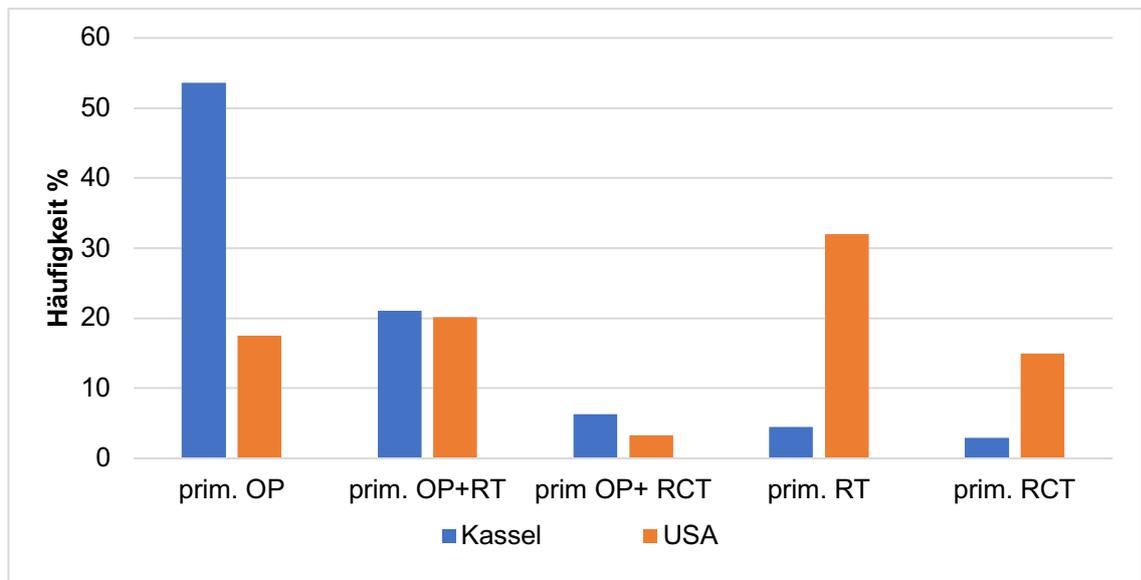


Abb. 36: Häufigkeit einzelner Behandlungsmethoden für Larynxkarzinompatienten in Kassel (2000-2012; 446 Fälle) und den USA (2000-2004; 45.317 Fälle) [20]

Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen im Stadium III-IV wurden ebenfalls überwiegend primär operiert, wobei in der Mehrheit Laryngektomien, aber auch transorale und transzervikale Teilresektionen durchgeführt wurden. Diese Patienten erhielten anschließend eine adjuvante Radiatio oder, und dies vor allem im Fall supraglottischer Tumore, eine Radiochemotherapie. Falls bei einem Patienten nur eine Laryngektomie möglich war, kam als Alternative auch eine organerhaltende primäre Radiochemotherapie oder eine Induktionschemotherapie nach dem DeLOS-I/II-Protokoll zum Einsatz.

Die Auswertung von Cooper et al. [20] wies in den USA eine Zunahme der Anzahl durchgeführter primärer Radiochemotherapien (1990-1994:4,4% vs. 2000-2004:15%) nach, während der Anteil von Operationen mit adjuvanter Therapie abnahm (1990-1994: 28,9% vs. 2000-2004: 20,2%). Die Induktionschemotherapie wurde nicht aufgeführt, da diese Therapieform meistens im Rahmen von Studien angewandt wurde.

5.3 Häufigkeit von Rezidiven

Insgesamt entwickelten 61 Patienten Rezidive (=13,7% von 446 Larynkarzinomen). Die Mehrheit der Betroffenen hatte Primärtumore im fortgeschrittenen Stadium. Auffällig waren die Rezidive, deren primäres glottisches Karzinom im T1N0- (14 von insgesamt 153 Fällen) oder T2N0-Stadium (5 von insgesamt 44 Fällen) war und die primär rein chirurgisch reseziert worden waren. Dabei waren die primären Karzinome der Rezidive der T1N0-Tumore zuvor in 2 Fällen transzervikal und in 12 Fällen transoral operiert worden, was einer Rezidivquote von 9,7% bei der laserchirurgischen Teilresektion entspricht. Bei den T2N0-Tumoren sind alle 5 primären Karzinome zuvor transoral reseziert worden, was eine Rezidivhäufigkeit von 17% darstellt. Diese Werte erscheinen zunächst recht hoch, relativieren sich aber im Vergleich mit den wichtigsten Literaturangaben, bei denen häufiger Rezidive zu beobachten waren (siehe Tab. 10). Von Ambrosch et al. [5] wurden lokale Kontrollraten der transoralen Lasermikrochirurgie für T1-Stimmrippenkarzinome von 92% (T1a) und 80% (T1b) sowie 84% (T2a) ermittelt. Ebenfalls beschrieben Ambrosch und Fazel [3] in einer Literaturrecherche, dass bei der Lasermikrochirurgie die 5-Jahresrate für die lokale Kontrolle beim T1-Stimmrippenkarzinom zwischen 85% und 96% lag und in 94–99% der Fälle der Kehlkopferhalt möglich war. Beim T2-Stimmrippenkarzinom lag die 5-Jahresrate für die lokale Kontrolle zwischen 66% und 84%. Der Kehlkopferhalt war in 83–96% der Fälle möglich. Diese Angaben entsprechen ungefähr denen des Klinikum Kassel und zeigen, dass die transorale Laserchirurgie seit Steiners Pionierarbeit von 1993 [77] insbesondere zur definitiven Therapie der frühen Larynxkarzinome erfolgreich eingesetzt werden kann. Sie ist zur Therapie der ersten Wahl der frühen Stimmrippenkarzinome geworden.

Tab. 10: Literaturergebnisse der Rezidivhäufigkeit bei laserchirurgisch resezierten Tcis-T2 Glottiskarzinomen

Autor	T-Stadium	Patientenanzahl	Rezidive (%)
Kassel	1	153	9,7
	2	44	17
Steiner et al. (1993)[77]	1-2	159	6
Rudert et al. (1995)[69]	Cis	8	0
	1a	88	8
	1b	10	20
	2	8	12,5
Mahieu et al. (2000)[51]	1	127	8

Eckel et al. (2000)[28]	2	93	18
Eckel et al. (2001)[27]	1	162	13
Ambrosch (2001)[5]	1a	248	8
	1b	35	20
	2	128	16
König et al. (2005)[44]	Cis/1a	98	12
	2	45	28,9
Mortuaire et al. (2006)[54]	1a	76	22
	1b	7	14
	2	6	66
Canis et al. (2014)[14]	1a	404	14,4
Weiss et al. (2016)[85]	1b	51	23,5

Die äußerst geringe Rezidivquote von Steiner [77] und Rudert et al. [69] erreichten die neueren Studien von Canis et al. [14] und Weiss et al. [85] nicht. Dahinter könnte sich die mögliche Infiltration der vorderen Kommissur verbergen. Hier liegen besondere anatomische Verhältnisse vor. Im Bereich des Stimmlippenansatzes fehlt das Perichondrium und das Fasersystem der Stimmlippe strahlt bis in den Schildknorpel ein. Außerdem stehen die intralaryngealen Gefäße im Bereich der vorderen Kommissur in Kommunikation mit den extralaryngealen Lymph- und Blutgefäßen [3][82][33]. Die klinisch beobachtete Häufung von Karzinomrezidiven in der vorderen Kommissur wurde mit den genannten anatomischen Besonderheiten erklärt.

Steiner et al. [78] haben in einer Studie mit 263 Patienten mit frühen Stimmlippenkarzinomen den Einfluss des Befalls der vorderen Kommissur auf die Rezidivquote, den Kehlkopferhalt und das Überleben nach transoraler Lasermikrochirurgie untersucht. Sie konnten zeigen, dass der Befall der vorderen Kommissur die Rezidivquote und den Kehlkopferhalt beeinflusst, allerdings nicht die Überlebensrate der Patienten. Für T1a-Tumore mit bzw. ohne Befall der vorderen Kommissur betrug die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 5-Jahresrate für die lokale Kontrolle 84% vs. 90%, bei T1b-Karzinomen 73% vs. 92% und bei T2a-Karzinomen 79% vs. 74%.

Der Erhalt des Kehlkopfes war beim T1a-Karzinom in 93% vs. 99%, beim T1b-Karzinom in 88% vs. 100% und beim T2a-Karzinom in 93% vs. 97% der Patienten möglich. Eine nachfolgende Studie von Rödel et al. über 444 Patienten bestätigte die Ergebnisse [68].

5.4 Häufigkeit von syn- oder metachronen Zweitkarzinomen

Für Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich besteht ein hohes Risiko, ein Zweitkarzinom zu entwickeln. Morris et al. [53] gaben nach der Auswertung der amerikanischen SEER-Datenbank eine standardisierte Inzidenzrate (SIR) für Patienten mit einem primären Larynxkarzinom von 1,9 an. Im Vergleich besteht bei primären Hypopharynxkarzinomen (SIR=3,5) und Oropharynxkarzinomen (SIR=3) ein höheres Risiko für Zweitkarzinome. Am häufigsten entstehen die Zweitkarzinome in der Lunge, im Kopf-Hals-Bereich und im Ösophagus [10][19][18][48]. Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv zeigten sich insgesamt 69 Zweitkarzinome (15,5%), von denen 47 metachron in einem durchschnittlichen Zeitraum von 33 Monaten nach der Erstdiagnose auftraten. Diese waren in der Mehrheit in der Lunge (38%) lokalisiert, gefolgt vom Oropharynx (26%) und dem Ösophagus (10%). Vergleichbare Angaben beschrieben Schwager et al. [71], die 576 Krankenakten von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, die in der Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde der Universität Würzburg behandelt worden waren, auswerteten. Auch Schwartz et al. [72] ermittelten ähnliche Werte bei der Untersuchung von 851 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren der Radioonkologischen Abteilung des Hôpital Tenon in Paris (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Übersicht der retrospektiven Datenauswertungen einzelner Kliniken bezüglich der Häufigkeit von Zweitkarzinomen bei primären Kopf-Hals-Karzinom (Würzburg, Paris) bzw. primären Larynxkarzinom (Kassel)

Klinik	Zweitkarzinome %	Synchron %	Metachron %	Zeit Monate	Lokalisation
Kassel	15,5	31,9	68,1	33	Lunge Oropharynx Ösophagus
Würzburg [71]	10,1	31	69	35	Oropharynx Hypopharynx/ Ösophagus Lunge
Paris [72]	19	41	59	42	Lunge Ösophagus Kopf-Hals

Bei den Patienten des Klinikums Kassel zeigten die synchronen Zweitkarzinome eine Abhängigkeit hinsichtlich der Lokalisation (supraglottisch) und des Stadiums (III-IV) des primären Larynxkarzinoms. Weniger eindeutig ist die Korrelation zwischen den metachronen Zweitkarzinomen und dem Primärtumor: Sie traten vermehrt bei Patienten mit primärem Larynxkarzinom der Subglottis (27,3%) gegenüber der Supraglottis (13,4%) und Glottis (9%) auf, zeigten allerdings keine Abhängigkeit hinsichtlich des UICC-Stadiums des Primärtumors, was den Beobachtungen anderer Autoren entspricht [19][71]. Das heißt, auch wenn bei einem Patienten ein Larynxkarzinom früh diagnostiziert wird, besteht für ihn ein erhöhtes Risiko ein Zweitkarzinom zu entwickeln. Als mögliche Ursache ist der Effekt der Feldkanzerisierung [74] in Folge eines starken Nikotin- und Alkoholabusus in Betracht zu ziehen, insbesondere da die meisten Patienten ihre Gewohnheiten auch nach einer überstandenen Krebstherapie nicht ändern und die Noxen weiterwirken. Diese Annahme wird durch die Lokalisationen der Zweitkarzinome (Aerodigestivtrakt/Lunge/Ösophagus) unterstützt. Weitere diskutierte Ursachen sind eine genetische Prädisposition und eine mögliche HPV-Infektion [19][18].

Im Klinikum Kassel entwickelten Patienten, deren primäres Larynxkarzinom mit einer OP und adjuvanten Radiotherapie (18%) behandelt worden war am häufigsten ein Zweitkarzinom. Trotz der möglichen kanzerogenen Wirkung einer Strahlentherapie, konnte diesbezüglich kein Zusammenhang zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Zweitkarzinomen hergestellt werden [19]. Interessanterweise entwickelte keiner der Patienten mit einer kurativen Radiochemotherapie ein Zweitkarzinom. Eine systemische Chemotherapie könnte durchaus einzelne Krebszellen zerstören, bevor es zur Entwicklung eines Zweitkarzinoms oder einer Metastase kommt. Sowohl die Meta-Analyse von Pignon et al. [62], als auch die Langzeitergebnisse der RTOG 91-11 Studie von Forastiere et al. [30] bestätigten einen positiven Effekt einer kombinierten Radiochemotherapie auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten, der sich allerdings nicht auf das Gesamtüberleben auswirkte.

Dies muss Gegenstand weiterer Forschung sein, da von den Zweitkarzinomen eine hohe Gefahr für das Überleben der Patienten ausgeht und viele Patienten diesen erliegen. Außerdem müssen die Patienten noch intensiver über die Risiken des Fortführens ihres Nikotin- und Alkoholkonsums aufgeklärt und die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen hervorgehoben werden [53][19].

5.5 Gesamtüberlebensrate und krankheitsfreie Überlebensrate

Die 5 Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei den Larynxkarzinompatienten des Klinikums Kassel bei 67,9%. Dieser Wert liegt im mittleren bis oberen Bereich im Vergleich mit anderen Studienergebnissen (siehe Tab. 12), wobei an dieser Stelle auf die geringe Rate an Nachsorgen im Klinikum Kassel und die daher fehlenden Überlebensdaten hingewiesen werden muss.

Laut der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ (9. Auflage, 2013), die gemeinschaftlich vom Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. herausgegeben wurde, lag die 5-Jahres-Überlebensrate von Männern und Frauen mit Kehlkopfkarzinom bei 62% bzw. 65%. Seit der Jahrtausendwende war bei den Männern eine sinkende Erkrankungs- und Sterberate zu verzeichnen, besonders bei der jüngeren Generation. Nachdem die Erkrankungsrate der Frauen in der 1980er und 1990er deutlich zugenommen hatte, ist sie nach der Jahrtausendwende unverändert geblieben. Auch hier war ein Rückgang der Erkrankungsraten der jüngeren Generationen zu verzeichnen [40].

Die EURO CARE Working Group hat in ihrer epidemiologischen Studie zur Prognose von Kopf-Hals-Tumoren, die zwischen 1995 und 1999 in Europa diagnostiziert wurden, einen generellen Anstieg der Überlebensraten im Vergleich zu den Jahren 1990 bis 1994 beobachtet. Die 5-Jahres-Überlebensraten für Larynxkarzinompatienten schwanken länderspezifisch zwischen geringen 38,9% (Slowakei) und hohen 78,2% (Niederlande) [90]. Im Allgemeinen fällt auf, dass sich die Überlebensrate von Patienten mit einem Larynxkarzinom in den letzten 50 Jahren nicht wesentlich verbessert hat. Die viel diskutierte Studie von Hoffman et al. [38], die retrospektiv die Daten der amerikanischen „National Cancer Data Base“ zwischen 1980 und 1999 auswertete, kam sogar zu dem Ergebnis sinkender Überlebensraten. Da im gleichen Zeitraum eine Zunahme an nicht-chirurgischen Therapiemodalitäten beobachtet wurde, musste ein möglicher Zusammenhang kritisch diskutiert werden. Carvalho et al. [16] untersuchten die amerikanische SEER-Datenbank und kamen hinsichtlich der frühen Larynxkarzinome zu einem ähnlichen Ergebnis. Neben der Therapie, kommen ebenfalls Veränderungen der Inzidenzen für bestimmte Tumorstadien, -lokalisationen und -histopathologien sowie Veränderungen innerhalb des Patientenkollektivs (Tabak-, Alkoholkonsum, Komorbiditäten) als Einfluss auf die Überlebensrate in Betracht [38][16][21]. In der Thüringer Studie von Guntinas-Lichius et al. [34] wurde, ebenso wie in der kanadischen Studie von Mac.Neil et al. [50], keine Verringerung der Überlebensrate ermittelt, allerdings auch keine Verbesserung.

Tab. 12: Vergleich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens („Overall Survival“) verschiedener internationaler Tumordatenbankauswertungen für Patienten mit einem primären Larynxkarzinom

Autor	Ort	Zeitraum	5-J-GÜLR (%)
Staneczek&Bockmühl [76]	DDR	1961-1979	45-74
Hoffman et al. [38]	USA	1992-1999	65
Zigon et al. (EUROCARE) [90]	Europa	1995-1999	40 - 68
Robert-Koch-Institut [40]	Deutschland	2012	62 - 65
Guntinas-Lichius et al. [34]	Thüringen	1996-2005	58,6
MacNeill et al. [50]	Kanada	1995-2007	57,4

Das rezidiv-, metastasen- und zweitkarzinomfreie Überleben der Patienten des Klinikums Kassel lag jeweils für alle Larynxkarzinompatienten bei 83,1%, 90,0% und 82,4%. Sowohl die glottische Tumorlokalisation, als auch ein frühes Tumorstadium zeigten bessere Prognosen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens, als supraglottische Karzinome und/oder ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Die rezidivfreie 5-J-ÜLR war für operierte Patienten mit und ohne adjuvante Therapie am höchsten (87,5% und 87,9%). Diese Tendenz ist vor dem Hintergrund zu beurteilen, dass bei den operierten Patienten hauptsächlich kleine glottische Tumore vertreten waren und bei den operierten Patienten mit adjuvanter Therapie auch Laryngektomien miteinbezogen worden sind. Im Gegensatz dazu ergaben sich für Patienten mit chirurgischer Resektion und adjuvanter Therapie geringere metastasen- und zweitkarzinomfreien 5-J-ÜLR (82,4% und 72,9%) gegenüber der Induktionschemotherapie (90,9% und 91,5%) oder der Radiochemotherapie (91,7% und 84,6%). Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass eine Chemotherapie einen positiven Effekt auf das krankheitsfreie Überleben hat, wie es von Pignon et al. [62] und Forastiere et al. [31] beobachtet wurde, allerdings ist im Klinikum Kassel die Patientenanzahl in den jeweiligen Therapiegruppen so unterschiedlich gewesen, dass sich keine fundierten Rückschlüsse ziehen lassen.

5.6 Korrelationen zwischen Tumorcharakteristika, Therapie und Überleben

5.6.1 Tumorlokalisation, Tumorstadium und Gesamtüberleben

Die 5-J-GÜLR ist für Patienten mit einem glottischen Larynxkarzinom deutlich höher (73,1%) als für diejenigen mit Tumoren der Supraglottis (58,0%). Für subglottische Tumoren konnte aufgrund der geringen Fallzahlen keine Überlebensrate berechnet werden. Verschiedene Autoren bestätigen die schlechtere Prognose für Patienten mit supraglottischen Larynxkarzinomen [50][21]. Als Ursache hierfür ist das fortgeschrittene Stadium, in dem die meisten supraglottischen Karzinome diagnostiziert werden, zu nennen. Während bei den glottischen Karzinomen die 5-J-GÜLR sukzessive von Stadium I bis IV abnahm (I=85,3%, II=76,8%, III=65,3%, IV=38,7%), konnte bei Tumoren der Supraglottis festgestellt werden, dass die 5-J-GÜLR der Stadien I-III bei ausgeglichener Patientenanzahl fast identisch war (I=73,4%, II=67,7%, III=70,7%). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Autoren [50][21], die zwischen den Stadien I/II und III/IV, auch bei supraglottischen Tumoren, immer deutliche Unterschiede ermittelten. Bei der Betrachtung der 5-J-GÜLR für Patienten mit supraglottischen Larynxkarzinom in Abhängigkeit des T-Stadiums ergab sich ein ähnliches Bild. Auffällig war hier, dass die 5-J-GÜLR für das T2-Stadium (n=14; 56,4%) schlechter war, als für das T3-Stadium (n=11; 65,3%). Das heißt, dass in Kassel bei Karzinomen im UICC-Stadium III und bei T3-Tumoren bessere Ergebnisse erzielt wurden, als bei T2-Tumoren. Bei näherer Betrachtung der primären Therapie der supraglottischen Larynxkarzinome fällt auf, dass im Stadium III/ T3 die meisten Patienten operiert und adjuvant bestrahlt worden waren. Die Operationen sind mehrheitlich transzervikal in Form einer Laryngektomie durchgeführt worden (siehe Tab. 13).

Tab. 13: Übersicht über die Anzahl durchgeführter Therapien bei Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom (UICC-Stadium II und III, T2- und T3-Stadium) mit Darstellung des Operationsverfahrens (transoral=to vs. transzervikal=tz)

Therapie	II		III		T2		T3	
OP	7	to:7	0	to: 3	9	to:14	0	to: 0
OP+RT/RCT	7	tz:7	15	tz:12	18	tz:13	17	tz:17
DeLOS	0		6		4		6	
RT	0		2		1		4	
RCT	0		0		0		1	
keine Therapie	1		1		3		1	

Auch die, in dieser Gruppe, größere Anzahl an DeLOS Patienten, die allgemein eine sehr gute 5-J-GÜLR zeigten, wirkte sich auf das bessere Überleben der Stadium-III/T3-Patienten aus. Im Vergleich haben in der Stadium II/T2-Gruppe weniger adjuvante Bestrahlungen stattgefunden. Außerdem wurden die Patienten jeweils im gleichen Verhältnis transoral und transzervikal operiert, dabei wurden allgemein weniger Laryngektomien durchgeführt.

Daraus resultieren zwei Fragen: 1) War die Stadieneinteilung der Tumore korrekt, und 2) ist bei supraglottischen Stadium-II/T2-Karzinomen ein radikaleres Vorgehen notwendig?

Prinzipiell ist von einer korrekten Tumorklassifikation auszugehen, wobei Abweichungen, insbesondere bei einer retrospektiven Datenauswertung über einen Zeitraum von 12 Jahren, nicht auszuschließen sind. Gerade bei einem kleinen Patientenkollektiv haben auch geringe Abweichungen deutliche Auswirkungen auf das Ergebnis der Auswertung. Der Unterschied zwischen T2- und T3-Tumoren besteht allein in der Beweglichkeit der Stimmlippen, die bei den T3-Karzinomen eingeschränkt oder aufgehoben ist. Dabei kann die Größe des supraglottischen Tumors fast identisch sein. Das kann entweder heißen, dass die aufgehobene Stimmlippenbeweglichkeit keinen prognostischen Einfluss hat oder dass auch supraglottische T2-Tumoren radikaler operiert werden sollten. Einen Einfluss könnte auch der genaue Ausgangspunkt der Karzinome sein, die von der Taschenfalte ebenso wie von der aryepiglottischen Falte oder auch der Epiglottis ausgehen können, und bei einem Taschenfaltentumor sehr viel schneller zu einer Beweglichkeitsstörung der Stimmlippe führen können.

Die laserchirurgische Teilresektion gehört heute zu den Standardeingriffen bei supraglottischen Karzinomen. Zwei größere Studien mit 277 Patienten (Supraglottis T1-T4) und 226 Patienten (Glottis/Supraglottis T3) von Canis et al. [15][13] sowie eine stark selektierte Analyse mit 56 (Glottis/Supraglottis T3) von Peretti et al. [61] zeigten die Gleichwertigkeit der transoralen laserchirurgischen Teilresektion zur transzervikalen Teilresektion oder Laryngektomie hinsichtlich der 5-J-GÜLR und des rezidiv- bzw. krankheitsfreien Überlebens. Diese Autoren kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass eine chirurgische Behandlung einer organerhaltenden Radio-/Radiochemotherapie in Bezug auf die Überlebensraten überlegen ist. Auch die Übersichtsarbeit von Ambrosch und Fazel [4] kommt zu diesem Schluss bezüglich supraglottischen T1-T3 Tumoren. Dabei heben sie den Vorteil des Funktionserhalts und der geringeren Morbidität bei lasergestützter Mikrochirurgie hervor. Letztlich ist eine ausführliche Diagnostik, die die Tumorausdehnung und Tumordinfiltration genau beschreibt, Voraussetzung, um zu entscheiden, welche chirurgische Herangehensweise indiziert ist.

5.6.2 Therapie und Gesamtüberleben

Die Überlebensanalyse der Patienten des Klinikums Kassel ergab deutliche Unterschiede in Abhängigkeit der Therapie. Dieses Ergebnis ist allerdings vor dem Hintergrund stark unterschiedlicher Patientenzahlen in den jeweiligen Therapiegruppen zu beurteilen.

Die 5-J-GÜLR aller primär operierten Patienten betrug 81,4%. Die Patienten mit glottischen T1-Tumoren, die rein chirurgisch reseziert wurden, zeigten eine 5-J-GÜLR von 87,3% und eine rezidivfreie 5-J-ÜLR von 89% (siehe Abb. 47/48 im Anhang, S.93), wobei nicht zwischen den verschiedenen Operationsarten differenziert wurde.

Anderen Autoren, wie Mortuaire et al. [54], Canis et al. [14] und König et al. [44] ermittelten ähnliche Überlebensraten, wenngleich diese Studien nur laserchirurgische Teilresektionen berücksichtigten (siehe Tab. 14).

Tab. 14: Übersicht verschiedener Studien zu den Behandlungsergebnissen des Larynxkarzinoms hinsichtlich der 5-J-ÜLR (OS=overall survival, DFS=disease free survival, RFS=recurrence free survival, DSS=disease specific survival)

Autor	Lokalisation	Stadium	Therapie	5-J-ÜLR(%)
Weiss et al.[85]	Glottis: 51	T1b	TLM	T1b: 84,7%(OS) 97,7%(DSS) 72,4%(RFS)
Mortuaire et al.[54]	Glottis: 110	Tcis, T1a, T1b, T2	TLM	alle: 87%(OS) 75%(DFS)
Canis et al.[14]	Glottis: 404	T1a	TLM	T1a: 87,8%(OS) 98,0%(DSS) 76,1%(RFS)
König et al.[44]	Glottis: 143 Tcis: 7 T1N0: 91 T2N0: 45	Tcis, T1, T2	TLM	Tcis/T1: 87%(RFS) T2: 79%(RFS)

Bei den Patienten, die nach der chirurgischen Resektion eine Radiatio oder Radiochemotherapie erhielten, betrug die 5-J-GÜLR 61,0%. Dies waren vor allem Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien (siehe Tab. 9, S. 55). Bei der Auswertung wurden alle

Operationsarten, d.h. laserchirurgische und transzervikale Teilresektionen sowie Laryngektomien zusammengefasst. Andere Studien zeigten ähnliche 5-J-GÜLR, wobei hier nur die die Behandlungsergebnisse der laserchirurgischen Teilresektion (mit und ohne adjuvante Radiatio) im Hinblick auf das Überleben und den Funktionserhalt des Larynx bei fortgeschrittenen Tumoren untersucht worden war.

Hinni et al. [37] betrachteten Patienten mit glottischen und supraglottischen Karzinomen im Stadium III-IV, die mit einer laserchirurgischen Teilresektion mit und ohne adjuvanter Radiatio behandelt wurden und beobachteten dabei eine 5-J-GÜLR von 55%, wohingegen Peretti et al. [61] bei T3-Tumoren bei gleicher Therapie eine 5-J-GÜLR von 63,3% feststellten. Auch Canis et al. [13] untersuchten 226 Patienten mit T3-Tumoren der Glottis und Supraglottis, deren Karzinome laserchirurgisch teilreseziert wurden und ermittelten eine 5-J-GÜLR von 64,4%. Alle drei Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die laserchirurgische Teilresektion auch bei fortgeschrittenen Tumoren eine berechtigte Therapiemöglichkeit ist, die den alternativen Verfahren der transzervikalen Teilresektion oder Laryngektomie ebenbürtig und der primären Radiochemotherapie überlegen ist.

Bei einer kurativen Strahlentherapie konnten Untersuchungen von Chera et al. [17] oder Khan et al. [41] 5-J-GÜLR von 77-83% für glottische T1N0/T2N0 Tumore aufzeigen. Bei der RTOG 91-11 Studie von Forastiere et al. [31] lag die 5-J-GÜLR bei 53,8% für die Radiotherapie-Gruppe und bezog sich auf Patienten mit glottischen und supraglottischen Karzinomen im Stadium III-IV. Im Klinikum Kassel haben nur 20 Patienten eine kurative Radiatio erhalten, wovon die meisten Tumore im fortgeschrittenen Stadium waren (siehe Tab. 9, S. 55). Dabei wurde eine 5-J-GÜLR von 25,7% ermittelt. Aufgrund der wenigen Patienten mit allgemein schlechter Prognose, ist dieses Ergebnis nicht aussagekräftig oder vergleichbar.

Ähnlich stellt sich die Situation für Patienten mit primärer Radiochemotherapie dar. Diese Gruppe war mit 13 Patienten noch kleiner und bestand fast ausschließlich aus Patienten mit Karzinomen im Stadium IV (siehe Tab. 9, S. 55). Die berechnete 5 J-GÜLR von 40,1% ist daher wenig gewichtig. Die oben genannte RTOG 91-11 Studie von Forastiere et al. [31] konnte bei der Radiochemotherapie-Gruppe mit Cisplatin eine 5-J-GÜLR von 55,1% beobachten und auch die EORTC 24954 Studie von Lefebvre et al. [45] kam zu einem ähnlichen Ergebnis (siehe Tab. 15).

Tab. 15: Übersicht verschiedener Studien zu den Behandlungsergebnissen des Larynxkarzinoms hinsichtlich der 5-J-ÜLR (OS=overall survival, DFS=disease free survival, RFS=recurrence free survival, DSS=disease specific survival, LFS=laryngectomy free survival)

Autor	n	Lokalisation	Stadium	Therapie	5-J-ÜLR(%)
VALSG [22]	332	Glottis/ Supraglottis	III-IV	Ind.CT+RT LE+RT	68 (2y-OS) 68 (2y-OS)
Forastiere et al. RTOG 91-11[31]	520	Glottis/ Supraglottis	III-IV	Ind.CT mit Cisplatin/5-FU + RT (n=174) RCT mit Cisplatin (n=174) RT (n=172)	58,1 (OS) 37,7 (DFS) 55,1 (OS) 38,0 (DFS) 53,8 (OS) 28,0 (DFS)
Lefebvre et al. EORTC 24954[45]	63 155 231	Glottis Supraglottis Hypopharynx	II-IV	Ind.CT mit Cisplatin/5-FU + RT RCT mit Cisplatin/5-FU +RT	48,5 (OS) 51,9 (OS)
Dietz et al. DeLOS[24]	40 31	Larynx Hypopharynx	III-IV	Ind.CT mit Paclitaxel/Cisplatin +RT	56,5 (OS-42ms) 41,3 (LFS-42ms)

Überraschend positiv fiel die 5-J-GÜLR der Patienten mit einer Induktionschemotherapie und anschließender Radiatio nach dem DeLOS-I/II-Protokoll aus: 76,6%. Dieser Wert übertrifft sogar die Resultate der DeLOS I Studie von Dietz et al. (56,5% nach 42 Monaten) [24]. Allerdings muss auch hier wieder auf das kleine Patientenkollektiv (27 Fälle) und die möglicherweise fehlenden Überlebensdaten hingewiesen werden. Eine zeitgleich im Klinikum Kassel durchgeführte Untersuchung von Patienten mit einem primären Hypopharynxkarzinom, die ebenfalls mit einer Induktionschemotherapie und Radiatio behandelt worden waren, zeigte eine ähnlich gute 5-J-GÜLR (Fischer, 264 Fälle). Bei anderen Studien lag die 5-J-GÜLR für diese Therapiemodalität zwischen 48,5% – 68% (siehe Tab. 15).

6. Schlussfolgerung

Die retrospektive Auswertung der Behandlungsergebnisse von Patienten mit primär diagnostiziertem Larynxkarzinom des Klinikums Kassel konnte zeigen, dass die Patienten- und Tumorcharakteristika weitgehend kongruent mit den in der Literatur zu findenden Angaben sind. Das männliche Geschlecht war häufiger betroffen und die Tumore waren vorwiegend in der Glottis lokalisiert. Aufgrund der zeitig einsetzenden Heiserkeit bei Glottistumoren wurden diese oft in einem frühen Stadium erkannt. Von den 446 behandelten Larynxkarzinomen hatten 61 Patienten Rezidive (13,7%). Bei 27 Patienten wurden im Verlauf metachrone Metastasen (6,1%) diagnostiziert, bei 22 Patienten synchrone (4,9%) und bei 47 Patienten metachrone Zweitkarzinome (10,5%). Vorrangig waren dies Patienten mit Tumoren in fortgeschrittenem Tumorstadium.

Im Klinikum Kassel kamen zur Behandlung der Larynxkarzinome alle unterschiedlichen Therapieregime zum Einsatz, wobei der Fokus im Bereich der laserchirurgischen mikrolaryngoskopischen Tumorresektion lag bzw. liegt. Um einen Organverlust zu verhindern, kamen aber auch systemische Therapien zum Einsatz, womit besonders im Fall der Induktionschemotherapie gute Ergebnisse erzielt werden konnten.

Die 5-J-ÜLR aller 446 behandelten Larynxkarzinompatienten betrug 68% und ist damit höher, als die in der Literatur angegebenen Überlebensraten in den USA [38], in Europa [90], in Deutschland [40] und in Thüringen [34] (siehe Tab. 12, S. 62). Die 5-J-GÜLR für Larynxkarzinome im UICC Stadium I und II lag im Klinikum Kassel bei 84,5% bzw. 72,2%, womit die Prognose deutlich besser ist, als für fortgeschrittene Tumore (III=64%; IV=44%). Das rezidivfreie Überleben aller Patienten nach 5 Jahren lag bei 83,1%, die metastasenfreie 5-J-ÜLR lag bei 90,9% und die zweitkarzinomfreie 5-J-ÜLR bei 82,4%. Abhängig von der Therapiemodalität war die 5-J-ÜLR der primär alleinig operierten 239 Patienten (54%) mit 81% am höchsten, wobei dies zu 89% T1- oder T2-Tumoren waren. Interessant ist, dass im Klinikum Kassel Patienten, die eine Induktionschemotherapie mit akzelerierter hyperfraktionierter Radiotherapie (DeLOS) erhielten, mit 76% eine bessere 5-J-ÜLR hatten, als Patienten, die operiert und adjuvant bestrahlt oder radiochemotherapeutisch behandelt worden waren.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass je früher die Larynxkarzinome therapiert werden, desto besser ist die Prognose, dass die transorale laserchirurgische Teilresektion der Goldstandard für die frühen Tumorstadien ist und dass die DeLOS-Therapie der konventionellen Radiochemotherapie überlegen ist.

7. Zusammenfassung

Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation untersucht retrospektiv die Behandlungsergebnisse von Patienten mit primär diagnostizierten Larynxkarzinomen, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2012 in der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Klinikums Kassel behandelt wurden.

Material und Methoden

Es wurden die Krankenakten von 446 Larynxkarzinompatienten hinsichtlich TNM-Klassifikation, UICC-Stadium, Therapiemodalität, Auftreten von Rezidiven, lokoregionären oder Fernmetastasen sowie Überlebenszeit ausgewertet und statistisch hinsichtlich der 5 Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier sowie der rezidiv-, metastasen- und zweitkarzinomfreien Überlebensrate untersucht.

Ergebnisse

Es wurden 446 Patienten mit einem primär diagnostiziertem Larynxkarzinom behandelt. Mit 72% wurde am häufigsten das glottische Larynxkarzinom diagnostiziert, gefolgt vom Supraglottischen mit 25%. Mehr als die Hälfte dieser Tumore befanden sich in einem frühen UICC Stadium I-II (n=247), 25% waren bereits im UICC-Stadium IV.

54% der Patienten wurden primär operiert, weitere 27% erhielten nach der OP eine adjuvante Radiatio oder Radiochemotherapie. In wenigen Fällen kamen eine alleinige Radiatio (n=20), Radiochemo- (n=13) oder Induktionschemotherapie (DeLOS I/II; n=27) zum Einsatz.

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (5-JÜLR) nach Kaplan-Meier betrug für alle Patienten 68%. Für glottische Larynxkarzinome lag die 5-JÜLR sogar bei 73%, für supraglottische Tumore bei 58%. Hinsichtlich der UICC-Stadien ergaben sich folgende 5-JÜLR: UICC I 84%, UICC II 72%, UICC III 64% und UICC IV 44%. Die rezidiv-, metastasen und zweitkarzinomfreie 5-JÜLR aller Larynxkarzinompatienten lag bei 83,1%, 90,9% und 82,4%.

Diskussion

Sowohl die Patienten- und Tumorcharakteristika, als auch die Behandlungsergebnisse der Larynxkarzinompatienten des Klinikums Kassel entsprechen weitgehend den in der Literatur angegebenen Werten. Im Klinikum Kassel ist die laserchirurgische mikrolaryngoskopische Entfernung des Tumors, wann immer möglich, erstes Mittel der Wahl. Glottische Larynxkarzinome zeigen eine bessere Prognose als supraglottische Tumore. Je früher das Stadium ist, in dem die Diagnose erfolgt, desto besser ist die Prognose, weshalb Früherkennung und Aufklärung entscheidend sein können.

7.1 Summary

Objective

The purpose of this retrospective study was to evaluate the treatment results from primary laryngeal cancer patients, which were treated at the Department of Otorhinolaryngology at the Klinikum Kassel between Jan.1st 2000 and Dec.31st 2012.

Material and methods

The records of 446 patients with laryngeal cancer were reviewed. Specific parameters like TNM-classification, UICC stage, treatment, local control, distant metastases, second malignancies and survival were compiled and analyzed. The 5-year overall survival, local control rate and disease-free survival were analyzed using Kaplan-Meier method.

Results

There were 446 patients with primary laryngeal cancer treated. The most commonly diagnosed tumors were the glottic carcinomas (72%), followed by supraglottic carcinomas (25%).

More than half of the tumors (n=247) were diagnosed quite early (UICC stage I-II), but 25% of the carcinomas were already at UICC stage IV.

54% of the patients had surgery only, another 27% were treated with surgery and adjuvant radiation or radio-chemotherapy. In comparison, less patients were treated with radiation only (n=20), combined radio-chemotherapy only (n=13) or induction chemotherapy according to the DeLOS I/II-protocol (n=27).

The 5-year overall survival for all patients was 68%, 73% for glottic and 58% for supraglottic carcinomas. The 5-year overall survival for stage I and II tumors was 84% and 72%, for stage III and IV tumors 64% and 44%. The 5-year local control rate for all patients was 83,1%. The 5-year disease free survival was 90,9% for distant metastases and 82,4% for second malignancies.

Discussion

The patient characteristics and the characteristics of the tumor, as well as the results of treatment at the Department of Otorhinolaryngology at the Klinikum Kassel are similar compared to the data presented by current literature.

At the Klinikum Kassel the transoral laser microsurgery is state of the art and always performed, if possible. Glottic carcinomas show better results than carcinomas of the supraglottic. The prognosis is better for early detected tumors, which makes cancer screening, information and education really important.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Kehlkopf: Knorpelgerüst, Membranen, äußere Muskulatur.....	S. 3
Abb. 2: Kehlkopfinneres von der Seite (a), von hinten (b).....	S. 4
Abb. 3: Schematische Einteilung des Halses in 6 Lymphknoten-Level	S. 6
Abb. 4: DeLOS-II-Schema mit 5-Fluorouracil nach Dietz et al.....	S. 22
Abb. 5: DeLOS-II-Schema ohne 5-Fluorouracil nach Dietz et al.....	S. 22
Abb. 6: Altersverteilung.....	S. 25
Abb. 7: Häufigkeit der Tumorlokalisationen gesamt (a), bei Frauen (b), bei Männern (c).....	S. 26
Abb. 8: UICC-Stadienverteilung bezogen auf die Tumorlokalisation	S. 27
Abb. 9: Prozentuale Häufigkeit der durchgeführten Therapien bei Larynxkarzinomen in Abhängigkeit vom UICC Tumorstadium.....	S. 32
Abb. 10: Häufigkeit der Rezidive in Abhängigkeit vom Tumorstadium des primären Larynxkarzinoms.....	S. 33
Abb. 11: Häufigkeit der Rezidive in Abhängigkeit von der Lokalisation des primären Larynxkarzinoms.....	S. 34
Abb. 12: Häufigkeit der Rezidive in Abhängigkeit von der Therapie des primären Larynxkarzinoms.....	S. 35
Abb. 13: Häufigkeit der metachronen Metastasen nach Lokalisationen.....	S. 36
Abb. 14: Häufigkeit der metachronen Metastasen (a) in Abhängigkeit vom UICC Tumorstadium und (b) der Lokalisation des Primärtumors.....	S. 37
Abb. 15: Häufigkeit der metachronen Metastasen in Abhängigkeit von der Therapie des Primärtumors.....	S. 37
Abb. 16: Häufigkeit der Zweitkarzinome nach Lokalisationen.....	S. 38
Abb. 17: Häufigkeit der synchronen (a) und metachronen (b) Zweitkarzinome in Abhängigkeit vom UICC Tumorstadium des Primärtumors.....	S. 39
Abb. 18: Häufigkeit der synchronen (a) und metachronen (b) Zweitkarzinome in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors.....	S. 39
Abb. 19: Häufigkeit der metachronen Zweitkarzinome in Abhängigkeit von der Therapie des Primärtumors.....	S. 40
Abb. 20: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten.....	S. 41
Abb. 21: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation.....	S. 42
Abb. 22: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des T-Stadiums.....	S. 42

Abb. 23: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit supraglottischen Larynxkarzinomen in Abhängigkeit des T-Stadiums.....	S. 43
Abb. 24: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus.....	S. 44
Abb. 25: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums.....	S. 44
Abb. 26: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der supraglottischen Larynxkarzinome in Abhängigkeit des UICC-Stadiums.....	S. 45
Abb. 27: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität.....	S. 46
Abb. 28: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten.....	S. 46
Abb. 29: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums des Primärtumors.....	S. 47
Abb. 30: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors.....	S. 48
Abb. 31: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten.....	S. 48
Abb. 32: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums des Primärtumors.....	S. 49
Abb. 33: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors.....	S. 50
Abb. 34: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten.....	S. 51
Abb. 35: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors.....	S. 52
Abb. 36: Häufigkeit einzelner Behandlungsmethoden für Larynxkarzinompatienten in Kassel (2000-2012; 446 Fälle) und den USA (2000-2004; 45.317 Fälle).....	S. 56

Abb. 37: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation des Primärtumors.....	S. 88
Abb. 38: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des T-Stadiums des Primärtumors.....	S. 88
Abb. 39: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus des Primärtumors	S. 89
Abb. 40: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfremen Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation des Primärtumors.....	S. 89
Abb. 41: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfremen Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des T-Stadiums des Primärtumors.....	S. 90
Abb. 42: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfremen Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus des Primärtumors	S. 90
Abb. 43: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation des Primärtumors.....	S. 91
Abb. 44: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des T-Stadiums des Primärtumors.....	S. 91
Abb. 45: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus des Primärtumors.....	S. 92
Abb. 46: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums des Primärtumors.....	S. 92
Abb. 47: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens glottischer T1-Tumor Patienten, die primär operiert wurden.....	S. 93
Abb. 48: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens glottischer T1-Tumor Patienten, deren primärer Tumor primär operiert wurde.....	S. 93

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht der möglichen Varianten einer Neck dissection.....	S. 14
Tab. 2: Kontrolluntersuchungsintervalle.....	S. 17
Tab. 3: Radiotherapieschemata der Larynxkarzinompatienten des Klinikums Kassel.....	S. 21
Tab. 4: Chemotherapieschemata der Larynxkarzinompatienten des Klinikums Kassel.....	S. 23
Tab. 5: Übersicht über die T- und N-Stadien der Larynxkarzinome bezogen auf die Tumorlokalisierung.....	S. 28
Tab. 6: Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen Operationsarten.....	S. 29
Tab. 7: Stadien- und Lokalisationsverteilung der R1-Resektionen.....	S. 30
Tab. 8: Übersicht über die durchgeführten Therapiearten.....	S. 31
Tab. 9: Übersicht der durchgeführten Therapien unterteilt nach Tumorlokalisierung und Tumorstadium.....	S. 55
Tab. 10: Literaturergebnisse der Rezidivhäufigkeit bei laserchirurgisch resezierten Tcis-T2 Glottiskarzinomen.....	S. 57/58
Tab. 11: Übersicht der retrospektiven Datenauswertungen einzelner Kliniken bezüglich der Häufigkeit von Zweitkarzinomen bei primären Kopf-Hals- Karzinom (Würzburg, Paris) bzw. primären Larynxkarzinom (Kassel).....	S. 59
Tab. 12: Vergleich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens („Overall Survival“) verschiedener internationaler Tumordatenbankauswertungen für Patienten mit einem primären Larynxkarzinom.....	S. 62
Tab. 13: Übersicht über die Anzahl durchgeführter Therapien bei Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom (UICC-Stadium II und III, T2- und T3-Stadium) mit Darstellung des Operationsverfahrens (transoral=to vs. transzervikal=tz).....	S. 63
Tab. 14: Übersicht verschiedener Studien zu den Behandlungsergebnissen des Larynxkarzinoms hinsichtlich der 5-J-ÜLR (OS=overall survival, DFS=disease free survival, RFS=recurrence free survival, DSS=disease specific survival).....	S. 65
Tab. 15: Übersicht verschiedener Studien zu den Behandlungsergebnissen des Larynxkarzinoms hinsichtlich der 5-J-ÜLR (OS=overall survival, DFS=disease free survival, RFS=recurrence free survival, DSS=disease specific survival, LFS=laryngectomy free survival).....	S. 67
Tab. 16: Häufigkeit der durchgeführten Therapiearten sortiert nach T- und N-Stadium des Primärtumors.....	S. 83/84

Tab. 17: Häufigkeit der durchgeführten Therapiearten sortiert nach UICC-Stadium des Primärtumors.....	S. 84
Tab. 18: Häufigkeit der Rezidive sortiert nach T- und N-Stadium in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors.....	S. 85
Tab. 19: Häufigkeit der metachronen Metastasen sortiert nach T- und N-Stadium in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors.....	S. 86
Tab. 20: Häufigkeit der Zweitkarzinome sortiert nach T- und N-Stadium in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors.....	S. 87

Literaturverzeichnis

1. Alavanja M, Baron JA, Brownson RC et al (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks to Humans 83:1–1413.
2. Alkan U, Nachalon Y, Shkedy Y et al (2017) T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement: Radiotherapy versus transoral laser microsurgery. *Head Neck* 39:1101–1105. doi: 10.1002/hed.24723
3. Ambrosch P, Fazel A (2011) Funktionserhaltende Therapie des Kehlkopf- und des Hypopharynxkarzinoms. *Laryngorhinootologie*. doi: 10.1055/s-0030-1270449
4. Ambrosch P, Fazel A (2011) Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 10:Doc02. doi: 10.3205/cto000075 [doi]
5. Ambrosch P, Rödel R, Kron M, Steiner W (2001) Die transorale Lasermikrochirurgie des Larynxkarzinoms. *Der Onkol* 7:505–512. doi: 10.1007/s007610170103
6. Andratschke M, Betz C, Leunig A (2008) Larynxpapillomatose. *HNO* 56:1190–1196. doi: 10.1007/s00106-008-1711-4
7. Becher H, Ramroth H, Ahrens W et al (2005) Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer* 116:451–457. doi: 10.1002/ijc.21049
8. Benninghof A, Drenckhahn D (2008) Taschenbuch Anatomie, 1. Aufl. Elsevier, Urban&Fischer, München, Jena, S.221-226

9. Blasco MA, Svider PF, Raza SN et al (2017) Systemic therapy for head and neck squamous cell carcinoma: Historical perspectives and recent breakthroughs. *Laryngoscope* 1–5. doi: 10.1002/lary.26629
10. Bosetti C, Scelo G, Chuang SC et al (2011) High constant incidence rates of second primary cancers of the head and neck: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 129:173–179. doi: 10.1002/ijc.25652
11. Brandstorp-Boesen J, Falk RS, Boysen M, Brøndbo K (2014) Long-term trends in gender, T-stage, subsite and treatment for laryngeal cancer at a single center. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 271:3233–3239. doi: 10.1007/s00405-014-3100-9
12. Canis M, Ihler F, Martin A et al (2013) Organ preservation in T4a laryngeal cancer: Is transoral laser microsurgery an option? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 270:2719–2727. doi: 10.1007/s00405-013-2382-7
13. Canis M, Ihler F, Martin A et al (2014) Results of 226 patients with T3 laryngeal carcinoma after treatment with transoral laser microsurgery. *Head Neck* 36:652–659. doi: 10.1002/hed.23338
14. Canis M, Ihler F, Martin A et al (2015) Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: Review of 404 cases. *Head Neck* 37:889–895. doi: 10.1002/hed.23688
15. Canis M, Martin A, Ihler F et al (2013) Results of transoral laser microsurgery for supraglottic carcinoma in 277 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 270:2315–2326. doi: 10.1007/s00405-012-2327-6
16. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP (2005) Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 114:806–816. doi: 10.1002/ijc.20740
17. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG et al (2010) T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:461–466. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.066
18. Chuang S-CC, Scelo G, Tonita JM et al (2008) Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 123:2390–2396. doi: 10.1002/ijc.23798 [doi]
19. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P et al (1989) Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:449–56.
20. Cooper JS, Porter K, Mallin K et al (2009) National Cancer Database report on

- cancer of the head and neck: 10-Year update. *Head Neck* 31:748–758. doi: 10.1002/hed.21022
21. Cosetti M, Yu G-P, Schantz SP (2008) Five-Year Survival Rates and Time Trends of Laryngeal Cancer in the US Population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:370–379.
 22. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K HW (1991) Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med* 324:1685–1690. doi: 10.1056/NEJM199106133242402
 23. Dietz A, Flentje M, Hagen R et al (2014) Induction chemotherapy (IC) docetaxel (T), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF), or TP followed by concomitant boost radiotherapy (R) with or without cetuximab (E) for functional organ preservation (FOP) of resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 32:6016. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.6016
 24. Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J et al (2009) Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial). *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 266:1291–1300. doi: 10.1007/s00405-008-0846-y
 25. Van Dijk BAC, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al (2013) Progress against laryngeal cancer in the Netherlands between 1989 and 2010. *Int J Cancer* 134:674–681. doi: 10.1002/ijc.28388
 26. Dogan N, King S, Emami B et al (2003) Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1480–1491. doi: 10.1016/S0360-3016(03)01569-4
 27. Eckel HE (2001) Local Recurrences following Transoral Laser Surgery for Early Glottic Carcinoma: Frequency, Management, and Outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:7–15. doi: 10.1177/000348940111000102
 28. Eckel HE, Thumfart W, Jungehulsing M et al (2000) Transoral laser surgery for early glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:221–226.
 29. Eckel HE, Thumfart WF (1992) Laser surgery for the treatment of larynx carcinomas: indications, techniques, and preliminary results. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:113–118.
 30. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al (2013) Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31:845–852.

doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097

31. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al (2013) Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *J Clin Oncol* 31:845–852. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097
32. Gale N, Michaels L, Luzar B et al (2009) Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. 639–656. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03111.x
33. Gammarota L, Rucci L, Cirri MBB (1996) Carcinoma of the Anterior Commissure of the Larynx: I. Embryological and Anatomic Considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:303–308. doi: 10.1177/000348949610500412
34. Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N et al (2014) Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: A population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. *Oral Oncol* 50:1157–1164. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.09.015>
35. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D et al (2007) Contribution of Tobacco and Alcohol to the High Rates of Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottis and Glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol* 165:814. doi: 10.1093/aje/kwk066
36. Higgins KM (2011) What treatment for early-stage glottic carcinoma among adult patients: CO₂ endolaryngeal laser excision versus standard fractionated external beam radiation is superior in terms of cost utility? *Laryngoscope* 121:116–134. doi: 10.1002/lary.21226
37. Hinni MI, Salassa JR, Grant DG et al (2007) Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 133:1198–1204.
38. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH et al (2006) Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 116:1–13. doi: 10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26
39. Hoffmann TK (2012) Systemische Therapiestrategien bei Kopf-Hals-Karzinomen: Eine Standortbestimmung. *Laryngo-Rhino-Otologie* 91:123–143. doi: 10.1055/s-0031-1297244
40. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S (2013) Krebs in Deutschland 2009/2010. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. doi: 10.1016/j.khinf.2010.03.002
41. Khan MK, Koyfman SA, Hunter GK et al (2012) Definitive radiotherapy for early (T1-T2) Glottic Squamous cell carcinoma: a 20 year Cleveland clinic experience. *Radiat Oncol* 7:193. doi: 10.1186/1748-717X-7-193
42. Kleinsasser O (1991) Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie: Technik und typische Befunde, 3. Auflg. Schattauer, Stuttgart, New York, S. 93ff

43. Klussmann JP, Dinh S, Guntinas-Lichius O et al (2004) HPV-assoziierte tonsillenkzinome. Ein update. HNO 52:208–218. doi: 10.1007/s00106-004-1069-1
44. König O, Bockmühl U, Haake K (2006) Glottische Larynxkarzinome. HNO 54:93–98. doi: 10.1007/s00106-005-1281-7
45. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M et al (2009) Phase 3 Randomized Trial on Larynx Preservation Comparing Sequential vs Alternating Chemotherapy and Radiotherapy. JNCI J Natl Cancer Inst 101:142–152. doi: 10.1093/jnci/djn460
46. Lenarz T, Boenninghaus H-G (2012) Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, 14. Auflg. Springer Medizin, Heidelberg, S. 271-316
47. Lin HW, Bhattacharyya N (2008) Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. Laryngoscope 118:1003–13. doi: 10.1097/MLG.0b013e3181671b3d
48. Liu WS, Chang YJ, Lin CL et al (2014) Secondary primary cancer in patients with head and neck carcinoma: The differences among hypopharyngeal, laryngeal, and other sites of head and neck cancer. Eur J Cancer Care (Engl) 23:36–42. doi: 10.1111/ecc.12084
49. Lüllmann-Rauch R (2006) Taschenlehrbuch: Histologie, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 327 ff
50. MacNeil SD, Liu K, Shariff SZ et al (2015) Secular trends in the survival of patients with laryngeal carcinoma, 1995–2007. Curr Oncol 22:85–99.
51. Mahieu H, Peeters J, Snel F LR Transoral endoscopic surgery for early glottic cancer. In: Proc. Fifth Int. Conf. Head Neck Cancer. San Francisco, USA, S 165–172
52. Maier H, Dietz A, Gewelke U et al (1990) Tabak- und alkoholinduziertes Krebsrisiko im Bereich des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes. Laryngo-Rhino-Otologie 69:505–511.
53. Morris LGT, Sikora AG, Hayes RB et al (2011) Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. Cancer Causes Control 22:671–679. doi: 10.1007/s10552-011-9739-2
54. Mortuaire G, Francois J, Wiel E, Chevalier D (2006) Local recurrence after CO2 laser cordectomy for early glottic carcinoma. Laryngoscope 116:101–105. doi: 10.1097/01.mlg.0000184524.23282.74
55. Mozet C, Dietz A (2010) Malignome des Larynx. Laryngorhinootologie 89:295–315. doi: 10.1055/s-0030-1253572
56. Nagel P, Gürkov R (2009) Basics Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2. Aufl. Elsevier, Urban&Fischer, München

57. Pantel M, Guntinas-Lichius O (2012) Larynxkarzinom: Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben. *HNO* 60:32–40. doi: 10.1007/s00106-011-2423-8
58. Park SL, Lee Y-CA, Marron M et al (2011) The association between change in body mass index and upper aerodigestive tract cancers in the ARCAGE project: multicenter case-control study. *Int J Cancer* 128:1449–61. doi: 10.1002/ijc.25468
59. Peller M, Katalinic A, Wollenberg B et al (2016) Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998–2011. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 273:1481–1487. doi: 10.1007/s00405-016-3922-8
60. Peretti G, Piazza C, Mora F et al (2016) Reasonable limits for transoral laser microsurgery in laryngeal cancer. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 24
61. Peretti G, Piazza C, Penco S et al (2016) Transoral laser microsurgery as primary treatment for selected T3 glottic and supraglottic cancers. In: *Head Neck*. John Wiley and Sons Inc., S 1107–1112
62. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J (2017) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4–14. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014
63. Preuss SF, Klusmann J-P, Semrau R, Huebbers C (2011) Aktuelles zu HPV-induzierten Oropharynxkarzinomen. *HNO* 59:1031–1038. doi: 10.1007/s00106-011-2391-z
64. Pukander, Hannu Raitiola J (2000) Symptoms of Laryngeal Carcinoma and their Prognostic Significance. *Acta Oncol (Madr)* 39:213–216. doi: 10.1080/028418600430798
65. Ramroth H, Ahrens W, Dietz A, Becher H (2011) Occupational Asbestos Exposure as a Risk Factor for Laryngeal Carcinoma in a Population-Based Case – Control Study from Germany. *Am J Ind Med* 54:510–514. doi: 10.1002/ajim.20963.
66. Remmelts AJ, Hoebbers FJP, Klop WMC et al (2013) Evaluation of lasersurgery and radiotherapy as treatment modalities in early stage laryngeal carcinoma: Tumour outcome and quality of voice. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 270:2079–2087. doi: 10.1007/s00405-013-2460-x
67. Robbins KT (2002) Neck Dissection Classification Update. *Head Neck* 128:751–758.
68. Rödel RMW, Steiner W, Müller RM et al (2009) Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: Involvement of the anterior commissure. *Head Neck* 31:583–592. doi: 10.1002/hed.20993
69. Rudert H, Werner JA (1995) Endoskopische Teilresektionen mit dem CO₂-Laser

- bei Larynxkarzinomen. *Laryngorhinootologie* 74:294–299.
70. Scheich S, Sebastian M (2017) Immuncheckpointinhibitoren. *Der Onkol* 23:575–584. doi: 10.1007/s00761-017-0226-6
 71. Schwager K, Nebel A, Baier G, Hoppe F (2000) Das Auftreten von Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen und Altersgruppen. *Laryngorhinootologie* 79:599–603. doi: 10.1055/s-2000-7675
 72. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN et al (1994) Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. [Review]. *Cancer* 74:1933–1938.
 73. Schwenzer (Hrsg.) N, Ehrenfeld (Hrsg.) M (2011) Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 73 ff
 74. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W (1953) „Field cancerization“ In oral stratified squamous epithelium. Clinical Implications of Multicentric Origin. *Am Cancer Soc* 6:963–968. doi: 10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::AID-CNCR2820060515>3.0.CO;2-Q
 75. Stamataki S, Nikolopoulos TP, Korres S et al (2007) Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: Still a mystery disease with difficult management. *Head Neck* 29:155–162. doi: 10.1002/hed.20491
 76. Staneczek W, Bockmühl F (1989) Die Therapie des Kehlkopfkrebesses in der DDR. *Wissenschaftliche Zeitschrift Halle* 61–66.
 77. Steiner W (1993) Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 14:116–121. doi: [https://doi.org/10.1016/0196-0709\(93\)90050-H](https://doi.org/10.1016/0196-0709(93)90050-H)
 78. Steiner W, Ambrosch P, Rödel RMW, Kron M (2004) Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope* 114:1485–1491. doi: 10.1097/00005537-200408000-00031
 79. Strutz (Hrsg.) J, Mann (Hrsg.) W, Bonkowsky V, Schüssler J (2010) Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 600-638
 80. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C et al (2002) Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer causes Control* 13:957–964. doi: 10.1023/A:1021944123914
 81. Theissing J (Hrsg. ., Rettinger G (Hrsg. ., Werner JA (Hrsg. . (2005) HNO-Operationslehre: Mit allen wichtigen Eingriffen, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 196-277
 82. Tillmann B, Paulsen F, Werner JA (1994) Die Strukturen der vorderen

- Kommissur des Larynx TT - The Structures at the Anterior Commissure of the Larynx - Biomechanical and Clinical Considerations. *Laryngo-Rhino-Otol* 73:423–427. doi: 10.1055/s-2007-997165
83. Tisch M, Lorenz KJ, Störrle E, Maier H (2003) Lebensqualität laryngektomierter Patienten nach chirurgischer Stimmrehabilitation. *HNO* 51:467–472. doi: 10.1007/s00106-002-0736-3
 84. Waldeyer (Hrsg.) A, Anderhuber (Hrsg.) F, Pera (Hrsg.) F, Streicher (Hrsg.) J (2012) *Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band*, 19. Auflg. De Gruyter, Berlin, Boston, S. 844 ff
 85. Weiss BG, Ihler F, Pilavakis Y et al (2017) Transoral laser microsurgery for T1b glottic cancer: review of 51 cases. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 274:1997–2004. doi: 10.1007/s00405-016-4432-4
 86. Wenz F, Pütz M (2012) Aktuelle Fortschritte in der Strahlentherapie von Current Strategies in Radiotherapy of Head- and Neck Cancer. *Laryngorhinootologie* 91:144–150. doi: 10.1055/s-0031-1299724
 87. Werner JA (2013) *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differentialdiagnostik*, 1. Auflg. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 229 ff
 88. Wittekind (Hrsg.) C (2017) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*, 8. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim, S. 44-49
 89. Wittekind (Hrsg.) C, Meyer (Hrsg.) H-J (2010) *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*, 7. Auflg. Wiley-VCH, Weinheim, S. 37-42
 90. Zigon G, Berrino F, Gatta G et al (2011) Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995-1999: A population-based study. *Ann Oncol* 22:165–174. doi: 10.1093/annonc/mdq306

Anhang

Tab. 16: Häufigkeit der durchgeführten Therapiearten sortiert nach T- und N-Stadium des Primärtumors

	OP	OP + RTh	OP+ RChT h	Prim . RTh	Prim. RChT h	De- LOS	Pall .	Kein e	Σ
Suprag- lot.									
T1 N0	9	3		1					13
T1 N1		1							1
T1 N2		1							1
T2 N0	7	7					1	1	16
T2 N1		4				2			6
T2 N2	2	4	2	1		2	1		12
T2 N3			1						1
T3 N0		9		1		1		1	12
T3 N1		1	1	1		3			6
T3 N2		2	4	2	1	2			11
T4 N0		1	2		1			1	5
T4 N1			1	1	1		1		4
T4 N2		2	4	1	5	4	2	3	21
T4 N3	1						2		3
Σ	19	35	15	8	8	14	7	6	
Glottis									
Tcis	9	1		1					11
T1 N0	153	3		2					158
T2 N0	43	9	2	1		2		1	58
T2 N1	1	3							4
T2 N2		2			1	1			4
T3 N0	8	24		1	2	1		3	39
T3 N1	2	4		2					8
T3 N2	1	6	1	2		6	1	1	18
T4 N0		4	1	2				1	8
T4 N1			2			1			3
T4 N2			4	1		1	3	2	11
T4 N3					1				1

Σ	217	56	10	12	4	12	4	8	
Subglot.									
T2 N0	2	1				1			4
T3 N0			1		1				2
T4 N0	1	2							3
T4 N1			1						1
T4 N2			1						1
Σ	3	3	3	0	1	1	0	0	

Tab. 17: Häufigkeit der durchgeführten Therapiearten sortiert nach UICC-Stadium des Primärtumors

	OP	OP+ RTh	OP+ RChTh	Prim. RTh	Prim. RChTh	DeLOS	Pall.	Keine	Σ
Supraglot.									
I	9	3	-	1	-	-	-	-	13
II	7	7	-	-	-	-	-	1	15
III	-	15	1	2	-	6	-	1	25
IV	3	10	14	5	8	8	7	4	59
Glottis									
I	152	3	-	2	-	-	-	-	157
II	43	9	2	1	-	2	-	1	58
III	11	31	-	3	1	1	-	3	50
IV	2	12	8	5	3	9	4	4	47
Cis	9	1	-	1	-	-	-	-	11
Subglot.									
I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	2	1	-	-	-	1	-	-	4
III	-	-	1	-	1	-	-	-	2
IV	1	2	2	-	-	-	-	-	5
Σ	239	94	28	20	13	27	11	14	446

Tab. 18: Häufigkeit der Rezidive sortiert nach T- und N-Stadium in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors

	OP	OP + RTh	OP + RChTh	RTh	RchTh	DeLOS	Pall.	Σ
Supraglot.								
T1 N0 (I)	1							1
T2 N0 (II)	1	1						2
T2 N1 (III)		1						1
T2 N2 (IV)						1		1
T3 N0 (III)		1		1				2
T3 N2 (IV)				2	1			3
T4 N0 (IV)					1			1
T4 N2 (IV)		1	1		4		1	7
T4 N3 (IV)	1							1
Glottis								
T1 N0 (I)	14			2				16
T2 N0 (II)	5	3	1					9
T2 N2 (IV)					1	1		2
T3 N0 (III)	2	2				1		5
T3 N1 (III)		1		1				2
T3 N2 (IV)		1				2	1	4
T4 N3 (IV)					1			1
Subglot.								
T2 N0 (II)						1		1
T3 N0 (III)					1			1
T4 N2 (IV)			1					1
Σ	24	11	3	6	9	6	2	

Tab. 19: Häufigkeit der metachronen Metastasen sortiert nach T- und N-Stadium in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors

	OP	OP + RTh	OP + RChTh	RTh	RChTh	DeLOS	Pall.	Σ
Supraglot.								
T1 N0 (I)	3							3
T2 N2 (IV)		1	1					2
T2 N3 (IV)			1					1
T3 N1 (III)			1					1
T3 N2 (IV)		1				1		2
T4 N0 (IV)			1					1
T4 N2 (IV)			3		1			4
Glottis								
T1 N0 (I)	1	1						2
T2 N0 (II)		1						1
T3 N0 (III)	2	2						4
T3 N1 (III)		1						1
T3 N2 (IV)		2				1		3
T4 N0 (IV)		1						1
T4 N2 (IV)							1	1
Σ	6	10	7	0	1	2	1	27

Tab. 20: Häufigkeit der Zweitkarzinome sortiert nach T- und N-Stadium in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors

	OP	OP + RTh	OP + RChTh	RTh	RChTh	DeLOS	Pall.	Keine	Σ
Supraglottis									
T1 N0 (I)	2	1		1					4
T1 N2 (IV)		1							1
T2 N0 (II)	1	1							2
T2 N1 (III)		2							2
T2 N2 (IV)	1	1							2
T3 N0 (III)		2							2
T3 N1 (III)		1	1			1			3
T3 N2 (IV)			1			1			2
T4 N1 (IV)				1			1		2
T4 N2 (IV)		1		1		1	1		4
T4 N3 (IV)							1		1
Glottis									
T1 N0 (I)	14	2							16
T2 N0 (II)	7	1							8
T2 N2 (IV)		1			1				2
T3 N0 (III)	1	4			1			1	7
T3 N1 (III)		1							1
T3 N2 (IV)		1				1			2
T4 N0 (IV)		1							1
T4 N1 (IV)			1						1
T4 N2 (IV)			1				1	1	3
Subglottis									
T2 N0 (II)	1								1
T4 N0 (IV)		1							1
T4 N1 (IV)			1						1
Σ	27	22	5	3	2	4	4	2	69

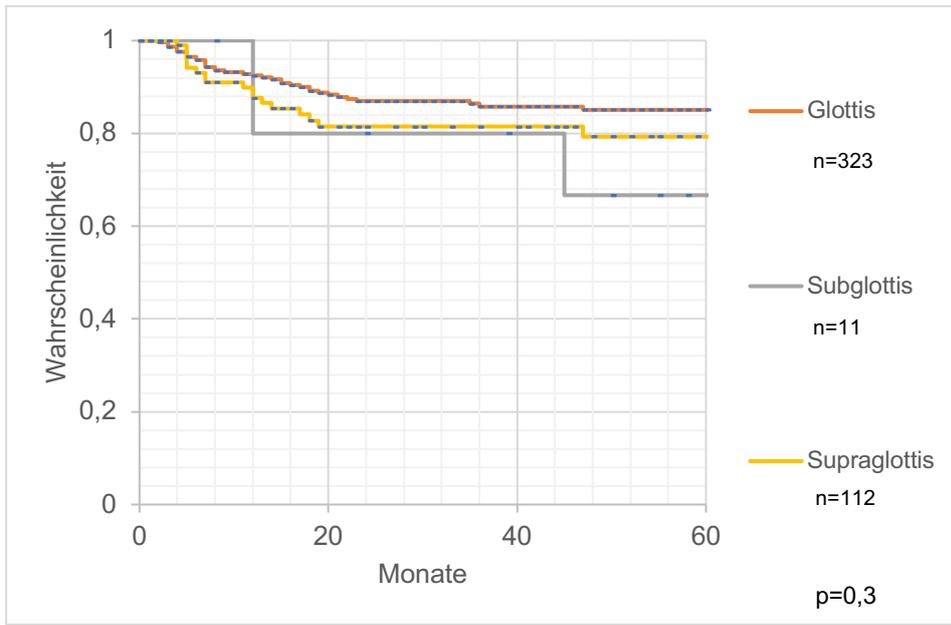


Abb. 37: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation des Primärtumors

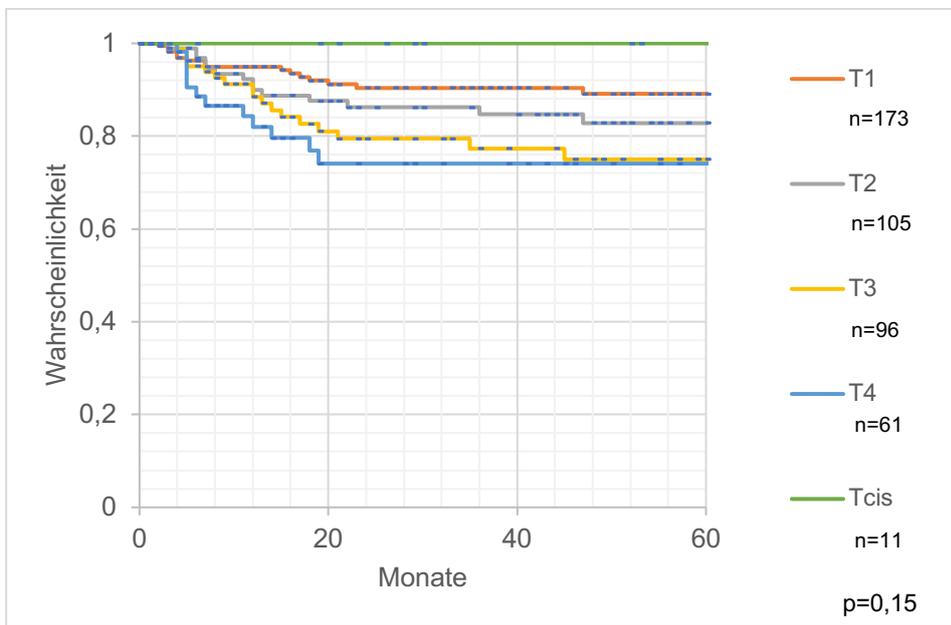


Abb. 38: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des T-Stadiums des Primärtumors

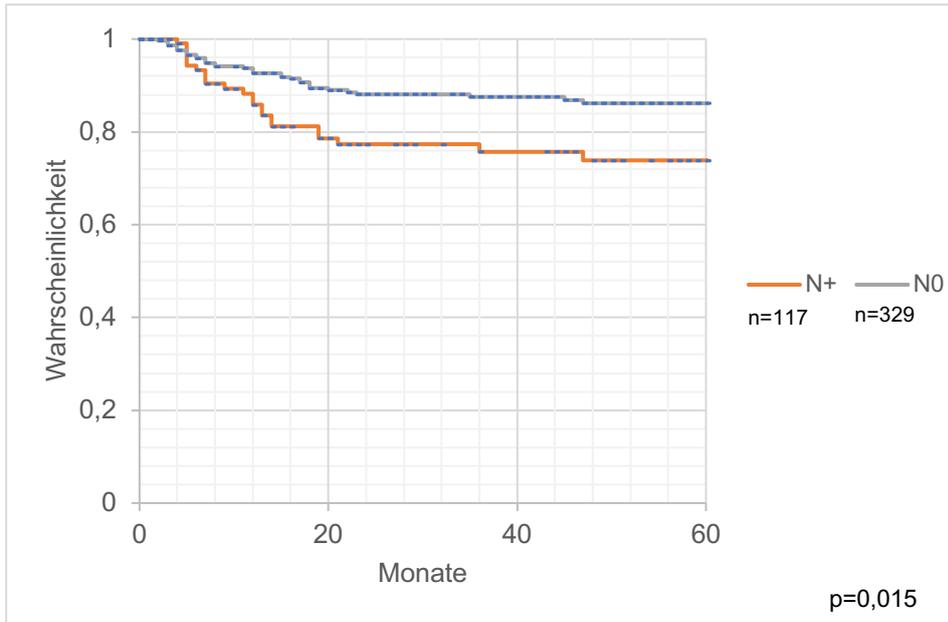


Abb. 39: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus des Primärtumors

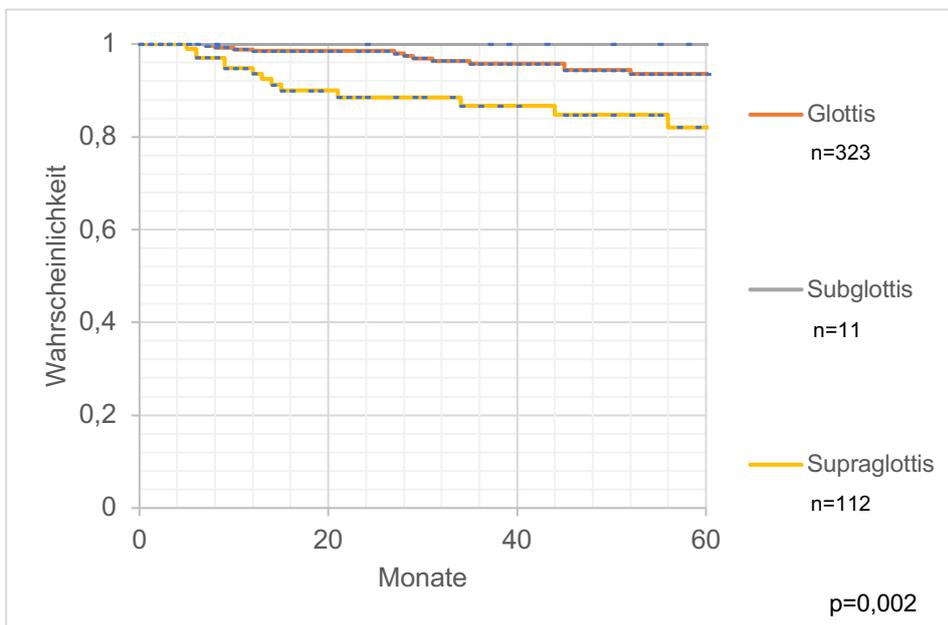


Abb. 40: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrenen Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation des Primärtumors

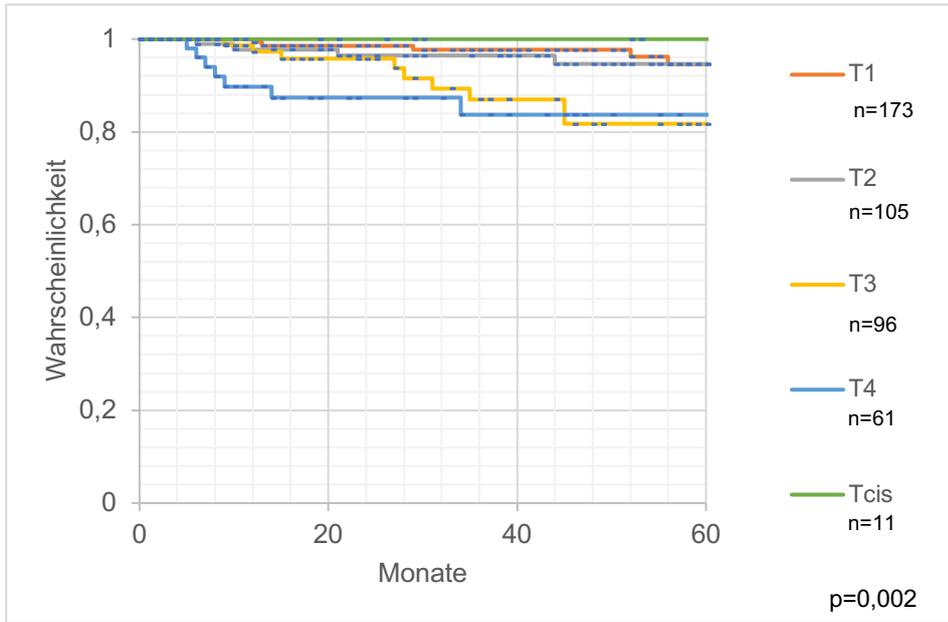


Abb. 41: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrenen Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des T-Stadiums des Primärtumors

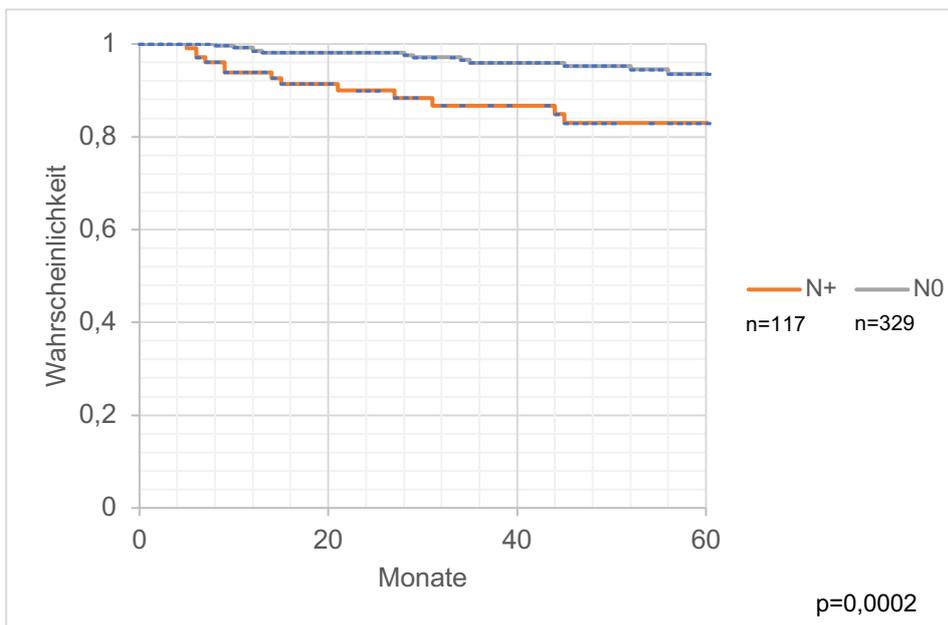


Abb. 42: Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrenen Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus des Primärtumors

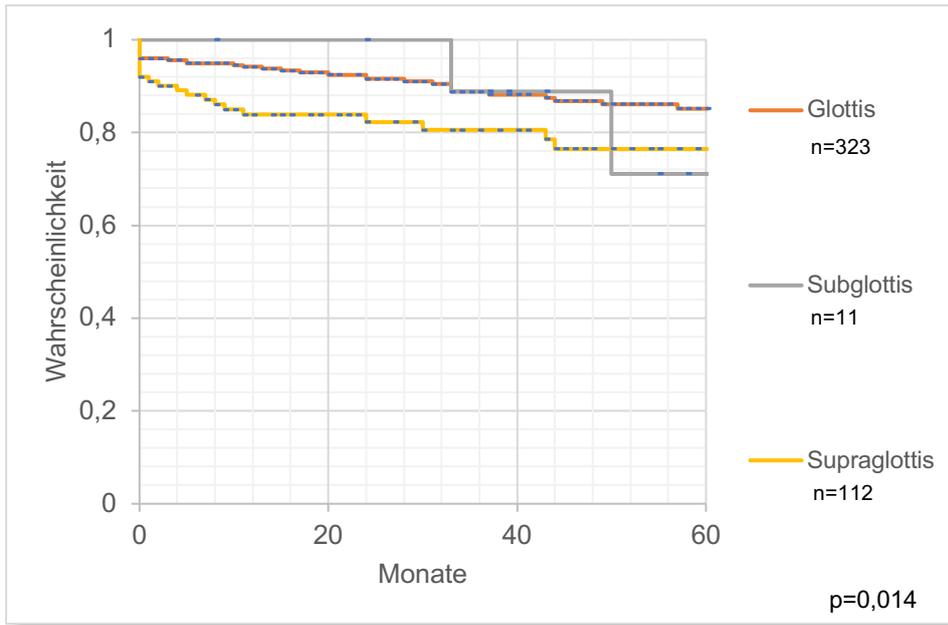


Abb. 43: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation des Primärtumors

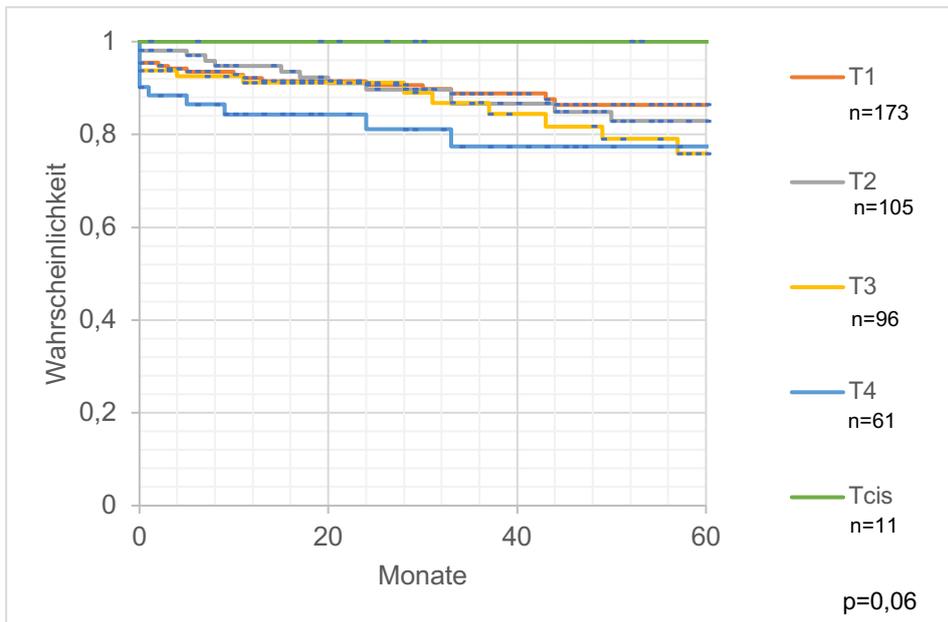


Abb. 44: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des T-Stadiums des Primärtumors

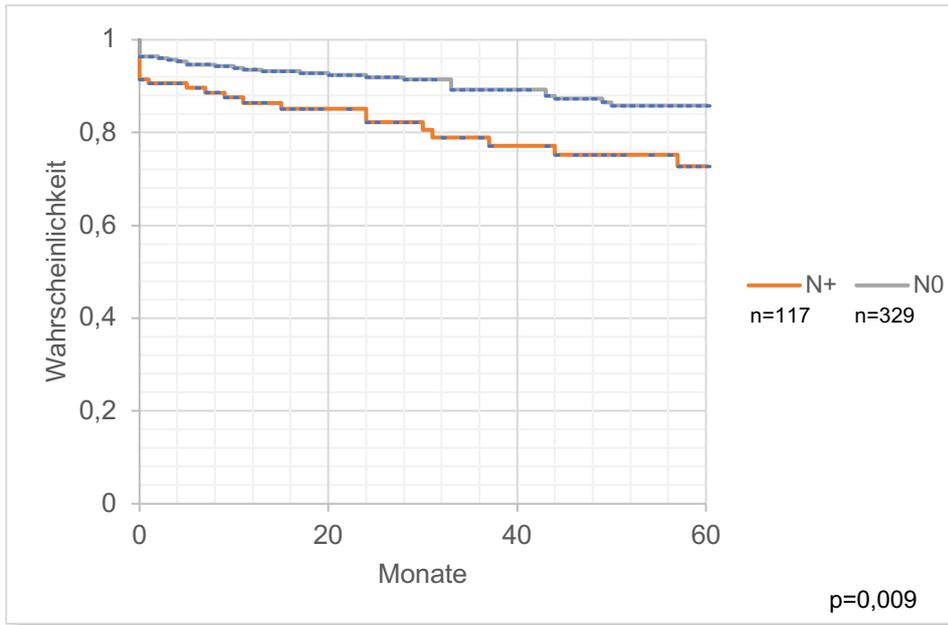


Abb. 45: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus des Primärtumors

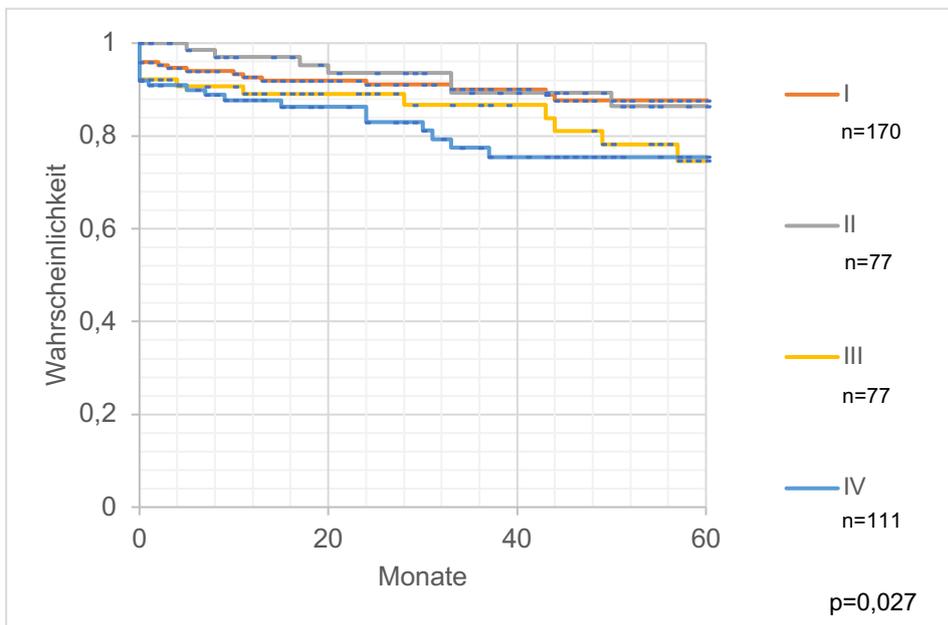


Abb. 46: Kaplan-Meier-Analyse des zweitkarzinomfreien Überlebens aller Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums des Primärtumors

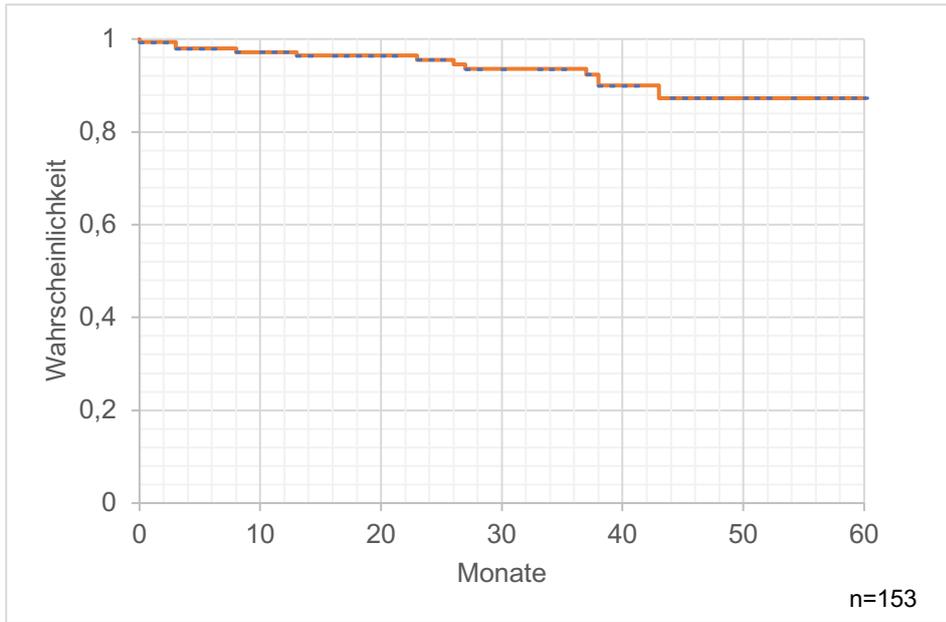


Abb. 47: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens glottischer T1-Tumor Patienten, die primär operiert wurden

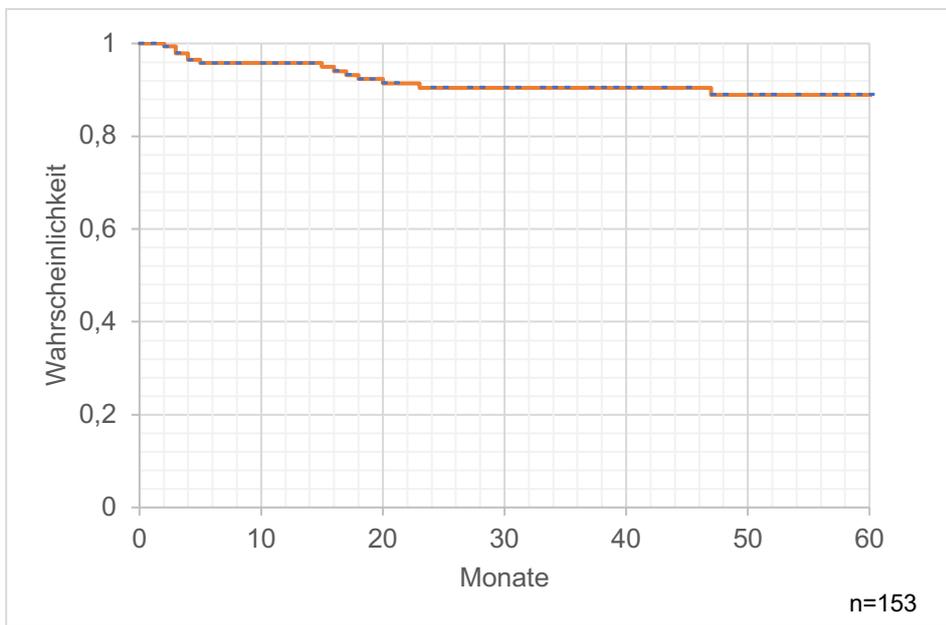


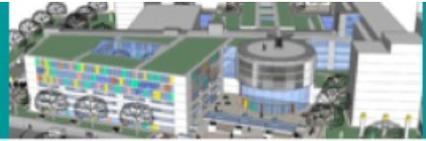
Abb. 48: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens glottischer T1-Tumor Patienten, deren primärer Tumor primär operiert wurde

Publikation

„MDHNO `17“ – 26. Jahrestagung der Vereinigung mitteldeutscher Hals-Nasen-Ohren-ärzte; 1.-2.09.2017 in Kassel, Poster und Kurzvortrag



Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten und Plastische Kopf-, Hals- und Gesichtschirurgie
(Direktorin: Prof. Dr. med. U. Bockmühl M.A.)



Behandlungsergebnisse von Larynxkarzinomen – Eine retrospektive Single-Center-Analyse

K. Strauß, U. Bockmühl

Einleitung

Larynxkarzinome gehören zu den häufigsten Kopf-Hals-Tumoren und sind nach den Lungenkarzinomen die zweithäufigsten Tumoren des Respirationstraktes. Die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für 2012 vom Robert-Koch-Institut (RKI) mit 3110 bei Männern und 490 bei Frauen angegeben. Dies entspricht 1,5% aller Tumoren bei Männern und 0,2% bei Frauen.

Material und Methoden

Vorgelegt wird eine retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse von Patienten mit primär diagnostizierten Larynxkarzinomen, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2012 in der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Klinikums Kassel behandelt wurden. Es wurden die digitalen und Papier-Patientenakten von 446 Larynxkarzinompatienten hinsichtlich TNM-Klassifikation, UICC-Stadium, Grading, Therapiemodalität, Auftreten von Rezidiven, lokoregionären oder Fernmetastasen sowie der Überlebenszeit ausgewertet und statistisch hinsichtlich der 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit sowie die rezidiv-, metastasen- und zweikarzinomfreie Überlebensrate untersucht. Der Zeitraum für diese Berechnungen wurde vom Datum der Erstdiagnose bis zum Eintreten des jeweiligen Ereignisses oder bis zum Datum der letzten Nachsorge bzw. des Todesdatums festgelegt.

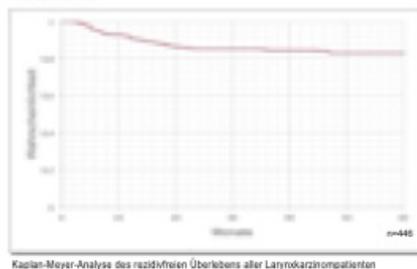
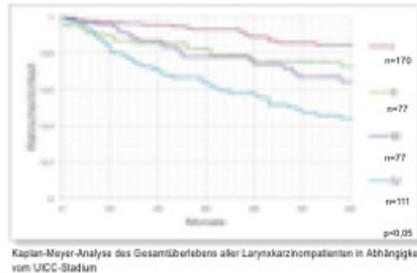
Ergebnisse

Patienten- und Tumorcharakteristika	Pantel, 2012	Kassel
Mittleres Alter	64 J.	64,5 J.
♂ : ♀	7 : 1	8 : 1
Tumorklassifikation		
Supraglottisch	17 – 23%	25%
Glottisch	75 – 80%	72%
Subglottisch	2 – 5%	3%
TNM-Stadium (7. Aufl.)		
UICC 0	2%	3%
UICC I	35%	38%
UICC II	18%	17%
UICC III	20%	17%
UICC IV	27%	25%

Therapie	%	n	UICC				
			Cis	I	III	IV	
Kurativ							
Prim. OP	54	239	11	161	52	11	6
Prim. OP + RT	21	94		6	17	47	24
Prim. OP + RCT	6	28			2	2	25
Prim. RT	4	20		3	2	5	10
Prim. RCT	3	13				2	11
DeLOS I	5	22					
DeLOS II	1	5			3	7	17
Palliativ							
pall. OP + RT/CT	1	4					
pall. RT/RCT	0,5	2					11
pall. CT	1,5	5					
keine Therapie	3	14			1	3	7
Σ	100	446	11	170	77	77	111

5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (%)

USA 1992 - 1999 (7)	65
Europa 1995 - 1999 (5)	40-68
Deutschland 2012 (2)	58-73
DDR 1961 - 1979 (4)	45-74
Thüringen 1996-2005 (3)	57
Kassel (2000-2012)	68
Tumorklassifikation	
Supraglottisch	58
Glottisch	73
TNM-Stadium (7. Aufl.)	
UICC I	84
UICC II	72
UICC III	64
UICC IV	44
Therapiemodalität	
Prim. OP	81
Prim. OP + RT / RCT	61
DeLOS I / II	76
Prim. RT	26
Prim. RCT	40



Zusammenfassung

- Grundsätzlich hat sich das Überleben der Patienten mit Larynxkarzinomen in den letzten 50 Jahren nicht wesentlich verbessert.
- Supraglottische Larynxkarzinome haben eine schlechtere Prognose als glottische Larynxkarzinome.
- Je besser die Früherkennung der Larynxkarzinome, desto besser die Prognose.
- Die Behandlungsergebnisse des Klinikums Kassel liegen hinsichtlich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Werte.

Literatur

- Hoffman T et al. (2005) Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. The Laryngoscope 116:1-13
- Wabs in Deutschland 2011/2012. Robert Koch Institut, Berlin, 2016
- Pantel M, Gantner-Lichtas O (2012) Larynxkarzinom. Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben. HNO 60:32-40.
- Stanczak W., Bockmühl F (1988) Die Therapie des Kehlkopfkarzinoms in der DDR. Wis Z Halle 1989: 51-66.
- Zijon G et al. (EUROCAFE Working Group) (2010) Progress for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995-1999: a population-based study. Annals of Oncology 22: 165-174

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Fr. Prof. Dr. Bockmühl für die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung und Unterstützung während der gesamten Entstehungszeit dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Familie. Die Liebe und Unterstützung meiner Eltern haben mir immer die nötige Kraft gegeben meine Ziele zu erreichen. Die Beharrlichkeit meines Vaters war maßgeblich für den Abschluss dieser Arbeit.

Meinem Ehemann Jan bin ich unendlich dankbar für seine aufmunternde Art, sein Verständnis und die große Hilfe bei der Formatierung.