

Onkologisches und funktionelles Outcome nach Therapie des frühen Stimmlippenkarzinoms

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

vorgelegt von Florian Michael Glatt
aus Offenburg

Gießen (2018)

Aus dem Zentrum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
unter der Leitung von Prof. Dr. med. Jens Peter Klußmann,
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Claus Wittekindt

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Howaldt

Tag der Disputation: 21. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie des Larynxkarzinoms	1
1.2. Ätiologie	2
1.3. Physiologische Funktion des Larynx	4
1.4. Klinik	4
1.5. Staging.....	4
1.6. Literaturrecherche zu Therapieoptionen	8
1.6.1. Bestrahlung	14
1.6.2. Operative Resektion.....	15
1.7. Prognose und Nachsorge.....	26
1.8. Stimmfunktion	27
1.8.1. Physiologie der Stimme.....	27
1.8.2. Einfluss von Pathologien auf die Stimmqualität	27
1.8.3. Stimmanalysen.....	28
1.8.4. Schwierigkeiten in der Messung der Stimmqualität	33
1.9. Fragestellungen und Ziele	35
2. Material und Methoden.....	36
2.1. Therapieoptionen des frühen Larynxkarzinoms	36
2.1.1. Endoskopische Resektion	36
2.1.2. Offen chirurgische Resektion	38
2.2. Überlebenszeit-Analyse	40
2.2.1. Patientenkollektiv	40
2.2.2. Statistische Analyse	41
2.3. Stimmanalysen.....	42
2.3.1. Durchführung der Werteerhebung	43
2.3.2. Statistische Auswertung der Stimmanalysen	45
2.4. Peri- und postoperativer Verlauf.....	45
3. Ergebnisse	47
3.1. Deskriptive Analyse biometrischer Daten	47
3.2. Onkologisches Outcome	50
3.2.1. Gesamtüberleben.....	50
3.2.2. Rezidiv freies Überleben	52
3.3. Funktionelles Outcome bezüglich der Stimmfunktion	56

3.3.1.	Einfluss durch Tumorresektion	57
3.3.2.	Vergleich zwischen T1 und T2	59
3.3.3.	Postoperativer Vergleich zwischen den Operationsgruppen.....	62
3.4.	Peri- und postoperativer stationärer Verlauf	62
4.	Diskussion.....	64
4.1.	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien.....	66
4.2.	Stärken und Schwächen dieser Analyse	76
4.3.	Aussage der Studie für den klinischen Alltag.....	79
4.4.	Anregung für weitere Studien	80
5.	Zusammenfassung.....	81
5.1.	Summary.....	82
6	Verzeichnisse	84
6.1.	Abkürzungsverzeichnis	84
6.2.	Tabellenverzeichnis.....	86
6.3.	Abbildungsverzeichnis.....	87
6.4.	Literaturverzeichnis.....	89
7.	Erklärung zur Dissertation	101
8.	Danksagungen	102

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Larynxkarzinoms

Das Larynxkarzinom ist mit 25-30% aller Kopf-Hals-Tumore (KHT) der häufigste KHT (Peller et al. 2016). Europaweit werden etwa 52.000 Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt (Licitra et al. 2003). Im Jahre 2012 waren es in Deutschland ca. 3600 Neuerkrankungen, was einer Inzidenzrate von 5,7/100.000 Personen¹ bei Männern gegenüber 0,9/100.000 Personen bei Frauen entspricht. Insgesamt waren 0,7% aller neu diagnostizierten Tumorerkrankungen im Kehlkopf lokalisiert. Das mittlere Erkrankungsalter (Median) lag bei Männern bei 66 Jahren, bei Frauen bei 64 Jahren und damit etwa 4 bis 5 Jahre früher als bei Krebs insgesamt. Das absolute 5-Jahres-Überleben lag zwischen 51 und 63 % von 2011 bis 2012 in Deutschland (niedrigster und höchster Prozentwert der einberechneten Bundesländer). Im Jahr 2012 sind 1443 Menschen aufgrund eines Larynxkarzinoms verstorben (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut 2015).

Generell zeichnet sich bei Larynxkarzinomen sowohl nach Geschlecht als auch nach geographischer Region ein unterschiedliches Auftreten ab: 90% treten bei Männern auf. Es ist eines der Karzinome mit der größten Geschlechterdifferenz (Cook et al. 2009). Im Verlauf ist seit 1980 die jährliche Erkrankungsrate bei Männern um etwa 30% zurückgegangen, bei Frauen nahm sie um 50 % zu (Pantel und Guntinas-Lichius 2012; Zimmermann et al. 2003). Ebenso sank insgesamt die Zahl der Neuerkrankungen (Carvalho et al. 2005; de Souza et al. 2012). Während in Südeuropa das Larynxkarzinom mit 18 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohnern eine hohe Inzidenzrate aufweist, kommt es in Nordeuropa mit 6 pro 100 000 Einwohner vergleichsweise selten vor. Neben dem Süd-Nord- existiert zudem ein Ost-West-Gefälle: europaweit waren Ungarn und Moldawien 2012 hinsichtlich der Neuerkrankungsrate führend, Länder wie Schweden und Island wiesen die niedrigsten Raten auf (EUCAN - International Agency for Research on Cancer, WHO 2012).

¹ Altersstandardisierte Rate nach Europastandard

In 95% der Fälle liegt ein Plattenepithelkarzinom vor. Hinsichtlich der Lokalisation bilden die von den Stimmlippen ausgehenden Glottiskarzinome mit etwa 65% den Hauptanteil. Etwa ein Drittel der Larynxkarzinome bilden die supraglottischen Karzinome. Primär unterhalb der Glottisebene entstandene Tumore („subglottisch“) sind genau wie Karzinome der Trachea eine Rarität. Als Gründe für das häufigere Vorkommen auf Glottisebene werden zum einen die exponierte Lage der Stimmlippen und damit der vermehrte Einfluss von exogenen Risikofaktoren gesehen. Zum Anderen wurden die supraglottischen Karzinome vermehrt in Verbindung mit hohem Alkohol- als auch Tabakkonsum beobachtet (Wynder et al. 1976), welcher in der Gesellschaft seltener zu beobachten ist als alleiniger Tabakkonsum. In Südeuropa ist dagegen das supraglottische Karzinom am häufigsten (Licitra et al. 2003).

Der Entstehungsort des Tumors ist ein wichtiger prognostischer Faktor für das Outcome der Patienten. Die Prognose bei supraglottischen Karzinomen ist im Allgemeinen schlechter als bei glottischen Tumoren (Misono et al. 2014): Während eine Neoplasie auf der Stimmlippe oft früh durch neu aufgetretene Heiserkeit symptomatisch wird, bleiben supraglottische Neoplasien lange asymptomatisch und werden daher meist erst in fortgeschrittenem Stadium entdeckt und einer Therapie unterzogen. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit supraglottischem Karzinom aufgrund der Risikofaktor-Konstellation eine erhöhte Komorbidität beobachtet (Pantel und Guntinas-Lichius 2012).

1.2. Ätiologie

Als wichtigster exogener Risikofaktor gilt der Tabakkonsum (Agudo et al. 2012, La Rosa et al. 1989, Menvielle et al. 2004). Im Tabakrauch ist eine Mischung von über 1000 verschiedenen Stoffen enthalten. Mehr als 60 davon gelten als gesicherte Karzinogene, darunter polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, N-Nitrosamine, aromatische Amine, Aldehyde, flüchtige organische Kohlenwasserstoffe und Metalle. Durch Nachweis im Urin kann bestätigt werden, dass diese Stoffe durch das Rauchen vermehrt in den Körper gelangen. Diese Substanzen können sich entweder direkt oder nach Metabolisierung an die DNA anlagern. Körpereigene Prozesse zur Entgiftung bzw. zur Reparatur der DNA oder zur Einleitung einer Apoptose der betroffenen Zellen sind bei entsprechender Exposition und einer gewissen genetischen Veranlagung der Patienten (z.B. verminderte Enzymaktivität von Reparaturmechanismen) nicht mehr in

der Lage diese Vorgänge zu kompensieren. Dies führt zu Fehlcodierungen und Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen, die einen Verlust der zellulären Wachstumskontrolle und damit die Entstehung eines Karzinoms zur Folge haben. Dies kann neben dem eben beschriebenen Hauptmechanismus auch sowohl durch Aktivierung von Proteinkinasen als auch durch eine Inaktivierung der Tumorsuppressor-Gene durch Ko-Karzinogene geschehen. (Centers for Disease Control and Prevention (US) et al. 2010)

Klinische Studien zeigten: für etwa 87 % der Larynxkarzinome ist das Rauchen verantwortlich; ob aktuell oder Ex-Raucher (Hashibe et al. 2007). Bei Rauchern mit einem Konsum von bis zu 14 Zigaretten pro Tag liegt das Risikoverhältnis (Odds ratio) zu Nichtrauchern bei 9,8. Bei 15-24 Zigaretten steigt die Odds auf fast 30 (Talamini 2002). Das Risiko steigt also mit höherem Konsum. Durch Abstinenz kann das Risiko jedoch wieder gesenkt werden (Talamini 2002; Altieri et al. 2002). Der Einfluss von Alkohol ist nicht derart stark wie der des Rauchens. Lediglich eine moderate Risikosteigerung (mit einem beschriebenen relativen Risiko von 2,65) wurde durch starken Alkoholkonsum beobachtet (Bagnardi et al. 2015). Hoher Alkoholkonsum an sich hat eher indirekt über sein Abbauprodukt Acetaldehyd einen karzinogenen Effekt, jedoch vorrangig für Hypopharynx-Karzinome (Pai und Westra 2009). In Kombination mit Rauchen potenziert sich das Risiko (Menvielle et al. 2004; Hashibe et al. 2009; Talamini 2002), da die Karzinogene des Rauches in der alkoholischen Substanz gelöst werden können und somit eine längere Exposition gegenüber der Mukosa ermöglicht wird (Pai und Westra 2009; Wittekindt et al. 2012). Außerdem scheinen eine direkte Schädigung der Schleimhaut und eine begünstigte Ausbreitung des Karzinoms durch Alkoholabusus möglich zu sein. Auch die Art und Weise des Konsums ist relevant: Ein geringer Zigarettenkonsum über längere Zeit ist im Gegensatz zu einer hohen Dosis in kurzer Zeit mit einem höheren Risiko behaftet. Bei Alkohol verhält es sich gegenteilig: eine kurze Einnahmezeit mit hoher Dosis geht mit einem höheren Risiko einher als ein dauerhafter gemäßigter Konsum (Pantel und Guntinas-Lichius 2012).

Als Berufskrankheit ist das Larynxkarzinom bei langjähriger Exposition gegenüber Asbest und schwefelsäurehaltigen Aerosolen anerkannt (Zimmermann et al. 2003).

1.3. Physiologische Funktion des Larynx

Der Larynx dient gleichermaßen als Verschlussapparat und als Stimmorgan. Diese beiden Funktionen gleichzeitig auszuüben ist nicht möglich. Als Verschlussmechanismus zwischen den Luft - und Speisewegen hat er die Funktion, das Eindringen von Fremdkörpern in die Trachea zu verhindern. Beim Schluckvorgang wird der Kehldeckel während des Anhebens des Larynx durch den Zungengrund und den präepiglottischen Fettkörper auf den Larynx-Eingang gedrückt und versperrt somit den Durchtritt von aufgenommener Nahrung in die Luftwege. Zusätzlich wird dies durch das Schließen der Stimmlippen auf Glottis-Ebene gesichert. Durch das Schließen der Stimmritze kommt es zu einem vorübergehenden funktionellen Atemstillstand. Währenddessen weiten sich Oro- und Laryngopharynx, damit die Speisereste am Larynxeingang vorbei durch den Sinus piriformis in den Oesophagus gelangen (Arndt und Strutz 2001).

1.4. Klinik

Beim Glottiskarzinom kommen die Patienten oft wegen einer bestehenden Heiserkeit zum Arzt. Es gilt: Jede länger als drei Wochen anhaltende Heiserkeit soll laryngoskopisch abgeklärt werden. Schluckbeschwerden, Fremdkörpergefühl, Räsperzwang oder Schmerzen (ausstrahlend in die Ohren) treten eher als Beschwerden beim supraglottischen Karzinom auf. Dyspnoe und (bei fortgeschrittenen Stadien) inspiratorischer Stridor sprechen eher für eine Neoplasie im Bereich der Subglottis. Bei allen Karzinom-Arten kann auch die B-Symptomatik wie Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust Anlass zur Konsultation eines Arztes sein (Zimmermann et al. 2003).

1.5. Staging

Die Standarddiagnostik bei Verdacht auf laryngealer Neoplasie sieht folgende Schritte vor:

- HNO-Status erheben, einschließlich laryngoskopischer Untersuchung (um die Tumorausdehnung und die Stimmlippenbeweglichkeit zu ermitteln) und

phoniatische Untersuchung (Stroboskopie und Aufklärung über stimmliche Rehabilitation)

- Bei der Palpation des Halses auf auffällige Lymphknoten achten (besonders präälaryngeal)
- Sonographie des Halses
- CT, MRT (bei Tumoren der Kategorie T2)
- Röntgen-Thorax
- Mikrolaryngoskopie (um die Tumorausdehnung und Gewebeinfiltration zu ermitteln) und Panendoskopie (zum Ausschluss eines synchronen Zweitkarzinoms); dabei besteht die Möglichkeit, eine Probebiopsie zur histologischen Diagnosesicherung zu entnehmen.
- Generell sollte immer eine Diagnose durch die Pathologie anhand der Probebiopsie, ob bei einem separaten Eingriff oder als Schnellschnitt kurz vor der Tumorentfernung, erfolgen (Zimmermann et al. 2003)

Das Staging wird anhand des TNM-Systems vorgenommen, das wie folgt festgelegt ist:

T - Klassifikation nach UICC (Union for International Cancer Control), 7. Auflage von 2010 (Wittekind C, Meyer H. 2010)

Generell:

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ

Glottis

T1	Tumor ist auf die Stimmlippen begrenzt, bei normaler Beweglichkeit (auch vordere oder hintere Kommissur möglich)
T1a	auf eine Stimmlippe begrenzt

T1b	auf beiden Stimmlippen
T2	Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit, ohne Fixation
T3	auf Larynx begrenzt mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postcricoidregion, des präepiglottischen Gewebes oder des paraepiglottischen Raumes mit geringer Erosion des Schildknorpels
T4	
T4a	Infiltration durch Schildknorpel, Ausbreitung jenseits des Larynx (Trachea, Weichteile des Halses, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus)
T4b	Infiltration in den Prävertebralraum, Mediastinum oder Ummauerung der A. carotis interna
N-Status	
Nx	Lymphknotenbefall nicht beurteilbar
N1	Metastase(n) in einem solitären LK ipsilateral, bis zu 3cm
N2	
N2a	Metastase solitär ipsilateral, 3-6 cm
N2b	Metastasen multipel ipsilateral, bis zu 6 cm
N2c	Metastasen kontra- oder bilateral, bis zu 6 cm
N3	LK Metastase über 6 cm
M-Status	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Stadieneinteilung der UICC, 7. Auflage

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

Unterschied zu früheren Auflagen der UICC (UICC - global cancer control 2011):

Die Einordnung von T4b-Karzinomen wurde von Stadium IVA auf IVB geändert

Die seit dem 01.01.2017 existierende 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation sieht im Vergleich zur 7. Auflage keine Änderungen in der Einteilung des Larynxkarzinoms vor.

1.6. Literaturrecherche zu Therapieoptionen

Eine allgemein anerkannte und festgeschriebene Definition für „frühe“ Stimmlippenkarzinome existiert nicht. Geht man der gebräuchlichen Definition in der Literatur nach, so sind damit T1/T2-Karzinome ohne betroffene Lymphknoten (N0) sowie ohne Metastasen (M0) gemeint. Zur Therapie des frühen Stimmlippenkarzinoms sind sowohl operative Verfahren als auch die primäre Bestrahlung in kurativer Absicht allgemein akzeptiert. Die Entscheidung für oder wider eine Therapie-Art hängt von Patientenfaktoren (Alter, Beruf, Belastbarkeit, Compliance und Wunsch des Patienten), von Tumorfaktoren (Größe, Lokalisation, Differenzierungsgrad, Einstellbarkeit und Prognose) und von regionalen Begebenheiten ab. Außerdem spielen auch die Erfahrung und Kompetenz der behandelnden Klinik sowie die Therapiekosten eine Rolle (Brandenburg J. 2001).

Um einen umfassenden Überblick über bisher veröffentlichte Studien zu erlangen, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Zunächst wurden die Therapiemodalitäten Operation und Bestrahlung vergleichend aufgeführt (Tabelle 1-4):

Legende zu Tabelle 1-4: AC+/- = Infiltration in vorderer Kommissur vorhanden/ nicht vorhanden, n=Probanden-Anzahl, LC = lokale Tumorkontrolle (local control), OvS = Gesamtüberleben (overall survival), OP=Operation, RT= radiotherapy (Bestrahlung), CHEP = Cricohyoidoepiglottopexy, T1 = T1-Tumore, T2 = T2-Tumore, TLM = transoral laser microsurgery, J= Jahr

Tabelle 1: Literatur zum Vergleich von operativer Resektion (OP) und Bestrahlung (RT) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle nach 2 Jahren (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)

Referenz	OP-Verfahren	Zeitraum, n/Jahr	Tumor- größe		n		lokale Tumorkontrolle nach 2 Jahren (%)		Kommentar
			T1	T2	OP	RT	OP	RT	
			Gesamt		444	405	93,6	91,0	
Stoeckli et al. (2003)	TLM	1990-1998; 16/J	x	x	65	75	88,1	77,8	LC der T2-Tumore besser in OP Gruppe, Bias: mehr AC+ und T2 in RT
Goor et al. (2007)	Chordektomie Typ II	1995-1999; 18/J	x		54	35	94,4	90,3	Keine Randomisierung; Gruppenzuteilung: Tiefe Tumordinfiltration->RT
Schrijvers et al. (2009)	CO2-Laser- Operation	1990-2004; 7/J	a		49	51	78	90	Ausgeglichene Risikofaktor-Verteilung, Zeit- Bias: Gruppenzuteilung: vor 1997 RT, nach 1997 OP
Mahler et al. (2010)	CO2-Laser- Operation	1986-2005; 18/J	a		188	163	98	98	Zeit-Bias: 1986-1995 bevorzugt RT, 1996- 2006 bevorzugt OP
van Gogh, Christine et al. (2012)	endoscopic laser surgery	9 Jahre; 11,8/J	a		67	39	97	95	Rezidivrate nach OP 3% nach RT 5%, Selektions-Bias: in OP-Gruppe vermehrt kleinere und oberflächliche CA
Taylor et al. (2013)	TLM	2002-2010; 7/J	b		21	42	95	85,9	Kein sign. Unterschied (aufgrund niedriger Anzahl), Risiko des „Under-staging“ in RT Gruppe

Tabelle 2: Vergleich von operativer Resektion (OP) und Bestrahlung (RT) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle nach 5 Jahren (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)

Referenz	OP-Verfahren	Zeitraum, n/Jahr	Tumor- größe		n		lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren (%)		Kommentar
			T1	T2	OP	RT	OP	RT	
			Gesamt		255	384	82,1	82,3	
Bron et al. (2001)	Endoskop./ offen	1983-1996, 11/J	x	x	75	81	84	77	AC+ als neg. Faktor für lokale Tumorkontrolle in RT-Gruppe:
Sjögren et al. (2008)	Chordektomie Typ I+II	1996-2007, 15/J	x		75	106	90	79	LC tendenziell besser in OP, T1b zu 95% RT, T1a ausgeglichen - RT Gruppe mit größeren, tieferen, komplizierteren Tumoren
Remmelts et al. (2013)	Laser- Resektion	2000-2008; 29/J	x	x	89	159	75	86	Bias: Mehr T2 in RT-Gruppe, OP-Gruppe älter; Zuteilung nach Tumorgroße
Alkan et al. (2017)	Laser- cordectomy type Va or VI	2006-2013, 7/J	x		16	38	75	87	Rezidivaukommen nach OP 37,5%, nach RT 13,2%; Niedrige Anzahl an Patienten in OP- Gruppe; Gruppenzuteilung nach Patientenwunsch alle Fälle mit AC+, Risiko des „Under-staging“ in RT-Gruppe

Tabelle 3: Literatur zum Vergleich von operativer Resektion (OP) und Bestrahlung (RT) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)

Referenz	OP-Verfahren	Zeitraum, n/Jahr	Tumorgröße		n		5-Jahres Gesamtüberleben (%)		Kommentar
			T1	T2	OP	RT	OP	RT	
			Gesamt		772	822	83,6	78,4	
Bron et al. (2001)	endoskopisch / offen	1983-1996, 11/J	x	x	75	81	77	70	T2-Kategorie als neg. Faktor (für OvS) in RT ; Zuteilung: nach Patientenwunsch
Stoeckli et al. (2003)	TLM	1990-1998; 16/J	x	x	65	75	84,7	84	Bias: mehr AC+ und T2 in RT; Zuteilung: nach Patientenwunsch
Schrijvers et al. (2009)	CO2-Laser-Operation	1990-2004 7/J	a		49	51	86	90	Ausgeglichene Risikofaktor-Verteilung, Gruppenzuteilung: vor 1997 RT, nach 1997 OP → Zeit-Bias
Mahler et al. (2010)	CO2-Laser-Operation	1986-2005; 18/J	a		188	163	78	72	Zeit-Bias: 1986-1995 bevorzugt RT, 1996-2006 bevorzugt OP
Dinapoli et al. (2010)	CO2-Laser-Operation	1994-2009; 9/J	x		73	70	80	84	Stimme laut VHI besser nach RT
Kerr et al. (2012)	TLM	2002-2010, 26/J	x	x	143	91	91	90	Bias: Niedrige T-Kategorie in OP; Zuteilung: nach Patienten-Wunsch
Remmelts et al. (2013)	Laser-Resektion	2000-2008; 29/J	x	x	89	159	90	72	Bias: Mehr T2 in RT-Gruppe, OP-Gruppe älter; Zuteilung nach Tumorgröße
Taylor et al. (2013)	TLM	2002-2010; 7/J	b		21	42	75	76	niedrige Anzahl in OP-Gruppe, Risiko des „Under-staging“ in RT Gruppe
Alkan et al. (2017)	Laser-cordectomy type Va or VI	2006-2013, 7/J	x		16	38	87,5	78,9	Rezidiv nach OP 37,5%, nach RT 13,2%; Niedrige Anzahl an Patienten in OP-Gruppe; alle Fälle mit AC+, Risiko des „Under-staging“ in RT-Gruppe
Low et al. (2017)	TLM	2003-2013, 10/J	a		53	52	86	85	RT-Gruppe: älter, mehr Komorbiditäten, mehr AC+

Tabelle 4: Literatur zum Vergleich von operativer Resektion (OP) und Bestrahlung (RT) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich des Laryngektomie-freien Überlebens (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)

Referenz	OP-Verfahren	Zeitraum, n/Jahr	Tumorgröße		n		Laryngektomie-freies Überleben (%)		Kommentar
			T1	T2	OP	RT	OP	RT	
			Gesamt		759	855	95,0	85,3	
Bron et al. (2001)	endoskopisch / offen	1983-1996, 11/J	x	x	75	81	97,4*	90,1	neg. Faktor (für OvS) in RT: T2-Kategorie; Zuteilung: nach Patienten-Wunsch
Stoeckli et al. (2003)	TLM	1990-1998; 16/J	x	x	65	75	95*	80	Bias: mehr AC+ und T2 in RT; Zuteilung: nach Patienten-Wunsch
Goor et al. (2007)	Chordektomie Typ II	1995-1999; 18/J	x		54	35	100	96	Keine Randomisierung; Gruppenteilung: Tiefe Tumordinfiltration->RT
Sjögren et al. (2008)	Chordektomie Typ I+II	1996-2007, 15/J	x		75	106	100*	86	T1a ausgeglichen (OP und RT), T1b zu 95% RT, RT Gruppe mit größeren, tieferen, komplizierteren Tumoren
Schrijvers et al. (2009)	TLM	1990-2004 7/J	a		49	51	95*	77	Ausgeglichene Risikofaktor-Verteilung, Zeit-Bias: Gruppenteilung: vor 1997 RT, nach 1997 OP
Mahler et al. (2010)	TLM	1986-2005; 18/J	a		188	163	99*	91	Zeit-Bias: 1986-1995 bevorzugt RT, 1996-2006 bevorzugt OP
van Gogh, Christine et al. (2012)	TLM	9 Jahre; 11,8/J	a		67	39	100	95	Rezidivrate nach OP 3% nach RT 5%, Selektions-Bias: in OP-Gruppe vermehrt kleinere und oberflächliche CA
Remmelts et al. (2013)	TLM	2000-2008; 29/J	x	x	89	159	93*	83	Bias: Mehr T2 in RT-Gruppe, OP-Gruppe älter; Zuteilung nach Tumorgröße
Taylor et al. (2013)	TLM	2002-2010; 7/J	b		21	42	100	81	niedriger Anzahl in OP-Gruppe, Risiko des „Under-staging“ in RT Gruppe
Santis et al. (2016)	TLM	2006-2013; 9/J	x	x	23	52	84,1	79,1	OP-Gruppe älter, mehr T2 in RT-Gruppe, RT-Dosis nicht standardisiert,
Low et al. (2017)	TLM	2003-2013, 10/J	a		53	52	65	77	RT-Gruppe: älter, mehr Komorbiditäten, mehr AC+

Aus der Literatur ergeben sich für die Bestrahlung und die operative Resektion vergleichbare Ergebnisse, was das Überleben und die lokale Tumorkontrolle betrifft. Hinsichtlich der Kehlkopferhaltung zeigen sich vermehrt Vorteile für Patienten nach operativer Therapie.

Weiterhin ist eine Dominanz der Verfahren auf Länderebene zu beobachten. Während die Niederlande oder die skandinavischen Länder vermehrt auf den Einsatz von Bestrahlung setzen, wird in Deutschland oder Spanien eine initiale operative Resektion bevorzugt (O'Sullivan 1994; Jones et al. 2004). Der Grund dafür liegt u.a. in strukturellen Gegebenheiten der Gesundheitsversorgung. In den Niederlanden können die Patienten nur in onkologischen Zentren versorgt werden. Ressourcen für die operative Versorgung eines jeden Tumorpatienten sind dort möglicherweise nicht gegeben. Im Gegensatz dazu wird in Deutschland der Patient vom HNO-Arzt behandelt, der bevorzugt die operative Resektion durchführt.

Neben zahlreichen retrospektiven Analysen zum Vergleich des onkologischen Outcome der Therapiemöglichkeiten wurde von Warner et al. (2014) im Cochrane review lediglich eine prospektiv randomisierte Studie identifiziert. Darin verzeichneten Patienten nach Operation tendenziell ein besseres onkologisches Outcome, sowohl bei T1 als auch bei T2-Karzinomen. Es erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Ähnlich der Vergleich des krankheitsspezifischen Überlebens, wobei bei Patienten mit T2-Tumoren nach Operation ein signifikant besseres Outcome beschrieben wurde als bei Patienten nach Bestrahlung (einseitig getestet).

Es wurden jedoch einige Kritikpunkte formuliert, die die Aussagekraft der Studie wesentlich mindern: „high risk of bias“, „The total number of patients randomized to each treatment arm is not provided“, „no baseline data available“, „unbalanced number of patients evaluated in each group“.

Weitere randomisierte Studien wurden versucht, mussten aber abgebrochen werden. Laut Ambrosch (Ambrosch und Asita Fazel 2011) scheiterte sowohl in Großbritannien (EaStER study, Prof. Martin Birchall) als auch in Australien („Laser surgery for early glottic cancer“, Coman W.) die Durchführung randomisierter prospektiver Studien daran, dass nicht genug Patienten rekrutiert werden konnten, die bereit waren, eine zufällig zugeteilte Therapie durchführen zu lassen.

1.6.1. Bestrahlung

In folgenden Situationen sollte eine primäre Strahlentherapie in Betracht gezogen werden:

- falls eine primär chirurgische Therapie schlechte funktionelle Ergebnisse zur Folge hätte
- bei simultanen multiplen Primärkarzinomen (z. B. Larynx- und Hypopharynx-Karzinom).
- wenn eine chirurgische Therapie durch den Patienten abgelehnt wird.
- bei Inoperabilität des Patienten (z. B. schlechter Allgemeinzustand, eingeschränkte Narkosefähigkeit etc.)
- als rein palliative Therapie

Als alleinstehendes Verfahren mit kurativem Ansatz kommt die Bestrahlung besonders bei der Behandlung kleiner Tumore zum Einsatz (Jenckel et al. 2013), da sie durch den geringeren Gewebedefekt ein zur chirurgischen Resektion vergleichbares bis besseres funktionelles Ergebnis erreichen kann (Greulich et al. 2015, Jones et al. 2004, Dinapoli et al. 2010, Kerr, Paul et al. 2012, Remmelts et al. 2013). Dabei verzeichnet sie laut den recherchierten Studien bei der lokalen Tumorkontrolle Werte von 91 und 82 % nach 2 bzw. 5 Jahren. Das Vorliegen einer eingeschränkten Stimmlippenbeweglichkeit in der Diagnostik vor Therapie wirkt sich negativ auf das onkologische Outcome nach Bestrahlungstherapie aus (Jenckel et al. 2013). Verschiedene Studien untersuchten die Auswirkungen bei Infiltration der vorderen Kommissur: Bron et al. (Bron und Soldati 2001) verzeichneten eine signifikant schlechtere Tumorkontrollrate im Falle einer Infiltration (66% vs. 90% bei freier Kommissur). Für Tumore, die nur die vordere Kommissur betreffen, stellt für Rucci et al. (1991) die Bestrahlung im Vergleich zum chirurgischen Vorgehen das überlegene Verfahren zur Tumorkontrolle dar (Jenckel et al. 2013). Im Hinblick auf die Erhaltung des Kehlkopfes hatte die Bestrahlung in verschiedenen Arbeiten schlechtere Ergebnisse zu verzeichnen (Bron und Soldati 2001, Stoeckli et al. 2003, Sjögren et al. 2008, Schrijvers et al. 2009, Mahler et al. 2010, Kerr, Paul et al. 2012, Remmelts et al. 2013, Cömert et al. 2014). Dies liegt zum einen an der Tatsache, dass bei Auftreten eines Rezidivs für bestrahlte Patienten die Kehlkopfentfernung sich oft als die einzige Möglichkeit der Rettungstherapie erweist. Zum Anderen ist die Erkennung von Rezidiven im Rahmen der Nachsorge in vorbestrahltem Gewebe erschwert (Steiner et al. 2004, Ambrosch 2011).

1.6.2. Operative Resektion

Für die operative Resektion von frühen Stimmlippenkarzinomen existieren prinzipiell zwei Verfahren: die Resektion mit Eröffnung des Halses von außen (transzervikal) sowie das endoskopische Vorgehen. Die Anwendungshäufigkeit des zunächst vorherrschenden offen chirurgischen Zugangs ging seit der Einführung der transoralen Laserchirurgie in den siebziger Jahren und deren Etablierung durch Steiner et al. (1993) in den letzten Jahrzehnten zurück.

Was das onkologische Outcome betrifft, so sind im Folgenden die publizierten Originalarbeiten zum Vergleich zwischen endoskopischem und offen chirurgischem Verfahren aufgelistet (Tabelle 5-7):

Legende zu Tabelle 5-7: LC = lokale Tumorkontrolle (local control), OvS = Gesamtüberleben (overall survival), LE=Laryngektomie, LEFS=Laryngektomie freies Überleben (laryngectomy free survival), CsS = Tumor spezifisches Überleben (cancer specific survival), DSS= Krankheits- spezifisches Überleben (desease specific survival), DfS = Krankheits-freies Überleben (desease free survival), CHEP = Cricohyoidoepiglottopexy, AC +/- = vordere Kommissur mitbetroffen/frei, r = retrospektiv, p = prospektiv, T1 = T1-Tumor, T2 = T2-Tumor; FAL= frontal anterior laryngectomy with epiglottic reconstruction

Tabelle 5: Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle nach 2 Jahren (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)

Referenz	offen chir. Verfahren	Zeitraum, n/Jahr	T1	T2	n		lokale Tumorkontrolle nach 2 Jahren (%)		Kommentar
					offen	endo	offen	endo	
			Gesamt		832	581	89,9	89,8	
Spector et al. (1999)	Conservation surgery	1971-1990, 23,3/J	x		404	61	92*	77	LC besser nach offen chir. OP , weniger Komplikationen nach endo. OP ; Bias: Oberflächliche Läsionen wurden endoskopisch operiert, deutlicher Unterschied in Gruppengröße
Campora et al. (2001)	Ext. Chord- ektomie	1983-1997; 21,7/J	x		196	129	85,7	81,3	Onkologische Ergebnisse vergleichbar, Hospitalisationszeit und Möglichkeiten der Rettungstherapie besser nach endoskopischer OP, Keine Altersangaben
	Frontolat. part. LE (Leroux-Robert)	1983-1997, 9,8/J	x		110	37	88,1	86,4	
	Horizontale Glottektomie	1983-1997, 2,5/J	x		9	29	77,7	79,3	
Karatzanis et al. (2009)	Chordektomie, vert. part. LE	1970 -2004, 12,5/J	x		113	325	92,2	96,9	Komplikationen und Tracheotomien seltener nach endoskopischer OP
Maurizi et al. (2005)	Laryngofissur	1993-2002, 19,8/J	a	x	66	132	<u>5-J:</u> 85	<u>5-J:</u> 77	DSS und LEFS besser nach endoskopischer OP , Operabilität bei Rezidiven nach endoskopischer OP höher, zufällige Gruppenzuteilung
Rosier et al. (1998)	Partielle Laryngektomie	1979-1995, 3,8/J	x		34	31	<u>5-J:</u> 94	<u>5-J:</u> 88	Onkologisch gleichwertig, Vermehrt AC+ und ältere Patienten in Laser-Gruppe, T1b vorwiegend offen chirurgisch
Sachse et al. (2009)	ext. Chord- ektomie, frontolat. part. LE	1995-2005; 10,8/J	x	x	68	51	<u>3-J:</u> 86	<u>3-J:</u> 88	Onkologisch gleichwertig, AC+ als neg. Faktor für LC; TNM-System für genaue AC-Beteiligung insuffizient

Tabelle 6: Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich des 5-Jahres Gesamtüberlebens (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)

Referenz	offen chir. Verfahren	Zeitraum, n/Jahr	Tumorgröße		n		5-Jahres Gesamtüberleben (%)		Kommentar
			T1	T2	offen	endo	offen	endo	
			Gesamt		206	205	85,9	79,4	
Olsen et al. (1993)	Laryngofissur mit Chordektomie	1976-1986, 8,6/J	x		61	34	86	75	Weniger Rezidive (4,9% vs. 11,8%) nach offen chirurgischer OP , ansonsten onkologisch gleichwertig; keine Gruppenzuteilung festgelegt
J. Rosier et al. (1998)	Partielle Laryngektomie	1979-1995, 3,8/J	x		34	31	86	74	Onkologisch gleichwertig, vermehrt AC+ und ältere Patienten in Laser-Gruppe, T1b vorwiegend offen chirurgisch
Sachse et al. (2009)	ext. Chordektomie, fronto-laterale part. LE	1995-2005, 10,8/J	x	x	68	51	89	86	Onkologisch gleichwertig, TNM-System für genaue AC-Beteiligung insuffizient
Pantel et al. (2011)	offen	1996-2005 7,3/J		x	10	63	38,9	60,8	Keine genauen Angaben zum R-Status und Operationsarten, unterschiedliche Therapieregime; niedriges n in offen chirurgischer Gruppe
Milovanovic et al. (2014)	Laryngofissur mit Chordektomie	2006-2007, 59/J	x		33	26	91	96	Onkologisch gleichwertig, weniger Komplikationen und Tracheotomien nach endoskopischer OP kurzer Beobachtungszeitraum, prospektive Studie
Wolber et al. (2017)	Chordektomie via Thyreotomie	1992-2002 8/J	x	x	28	49	89	94	"offen": mehr AC+, Rezidivrate tendenziell besser (10 vs. 20%), bei AC+ sign. weniger Rezidive; jedoch mehr Komplikationen und längere Hospitalisation

Tabelle 7: Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich des Laryngektomie-freien-Überlebens (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)									
Referenz	offen chir. Verfahren	Zeitraum, n/Jahr	Tumor-größe		n		Laryngektomie-freies-Überleben (%)		Kommentar
			T1	T2	offen	endo	offen	endo	
			Gesamt		933	500	91,6	91,0	
Olsen et al. (1993)	Laryngofissur mit Chordektomie	1976-1986; 8,6/J	x		61	34	96,7	97,1	Weniger Rezidive (4,9% vs. 11,8%) nach offen chirurgischer OP , ansonsten onkologisch gleichwertig, keine Zuteilungskriterien
Spector et al. (1999)	Conservation surgery	1971-1990, 23,3/J	x		404	61	93	90	Bias: Oberflächliche Läsionen wurden endoskopisch operiert, ungleiche Gruppengröße
Campora et al. (2001)	Externe Chordektomie	1983-1997; 21,7/J	x		196	129	90,8	86,8	Onkologische Ergebnisse vergleichbar, Hospitalisationszeit und Möglichkeiten der Rettungstherapie besser nach endoskopischer OP, Keine Altersangaben
	Frontolat. part. LE (Leroux-Robert)	1983-1997; 9,8/J	x		110	37	92,8	86,5	
	Horizontale Glottektomie	1983-1997; 2,5/J	x		9	29	88,9	86,3	
Kehrl et al. (2003)	Frontolaterale Larynxteilresektion	1987-1997, 4,2/J		x	19	27	89,5	100	Niedriges n, Bias: AC+ bes. in offen chir. Gruppe, nur T2 schwierig zu diagnostizieren, fehlende Subklassifikation
Maurizi et al. (2005)	Laryngofissur	1993-2002, 19,8/J	a	x	66	132	78,8	93,2*	endoskopische OP signifikant besser , Operabilität bei Rezidiven besser nach endoskopischer OP, zufällige Zuteilung
Sachse et al. (2009)	ext. Chordektomie frontolaterale part. LE	1995-2005; 10,8/J	x	x	68	51	93	94	Onkologisch gleichwertig, TNM-System für genaue AC Beteiligung ungenügend

Eine lokale Tumorkontrolle konnte 2 Jahre nach offen chirurgischer Resektion im (nach Probandenanzahl gewichteten) Mittel in 89,9 % erzielt werden; nach endoskopischer Resektion in 89,8%. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 85,9 und 79,4% nach offen chirurgischem respektive endoskopischem Vorgehen. Bei 91,6 und 91,0 % der offen bzw. endoskopisch operierten Patienten konnte der Larynx erhalten werden.

De Campora et al. (2001) untersuchten das onkologische Outcome durch Vergleich von drei unterschiedlichen externen Resektionsverfahren mit jeweils einem endoskopischen Vorgehen. In allen drei Vergleichsstudien zeigten sich hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und der lokalen Rezidivrate keine wesentlichen Unterschiede. Vielmehr waren kürzere stationäre Aufenthaltszeiten sowie zahlreichere Möglichkeiten der Rettungstherapie bei Rezidivaufreten entscheidende Vorteile der endoskopischen Verfahren. Maurizi et al. (2005) befanden in ihrer retrospektiven Analyse die endoskopische Resektion als das überlegene Verfahren im Hinblick auf das Krankheits-spezifische-Überleben (94% gegenüber 84% der offenen Resektion), auf Larynxerhalt (93,2% vs. 78,8% nach offener Resektion) und auf Inoperabilität bei Rezidiven (6% vs. 22% nach offener Resektion). Bei der lokalen Tumorkontrolle in 85% der Fälle (verglichen mit 76% nach offener Operation) ließ sich nur ein Trend ablesen. Sachse et al. (2009) deckten an den 119 retrospektiv evaluierten Patienten eine signifikant niedrigere Rezidivrate in der offen-chirurgischen Gruppe auf. Es wurde bei mangelnder Einstellung der vorderen Kommissur sowohl die externe Chordektomie als auch die partielle frontolaterale Laryngektomie als offene Verfahren durchgeführt. Die lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren war zwischen den Gruppen (86% offen chirurgisch vs. 70% nach transoraler Resektion) statistisch gesehen vergleichbar. Der negative Einfluss einer Tumordinfiltration in der vorderen Kommissur machte sich in der Gruppe der endoskopisch operierten Patienten deutlicher bemerkbar: während bei einer freien Kommissur bei 87% der Patienten eine Tumorkontrolle nach 5 Jahren gewährleistet werden konnte, war dies bei Infiltration nur noch bei 42% der Fall. Aufgrund der geringen Fallzahlen sollte dies nur als ein Trend gesehen werden. Der negative Einfluss eines Kommissurbefalls zeigte sich auch in der Gesamtpopulation, in der die Rezidivrate von 23% deutlich über der im Falle einer freien Kommissur (5-9%) lag. Im postoperativen Verlauf erschien bei Karatzanis et al. (2009) das endoskopische Vorgehen als das zu favorisierende Verfahren, was Komplikationen (Blutungen, Aspiration, Fisteln, Stenosen, Dyspnoe) und die Notwendigkeit von Tracheotomien anbelangt. Es zeigte sich eine geringere Anzahl an Komplikationen bei dennoch häufigerer Anwendung verglichen mit offen chirurgischen Verfahren. Zusammengefasst ist die Frage der Überlegenheit noch nicht beantwortet.

Tabelle 8: Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der maximalen Phonationsdauer (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)								
Referenz	Stadium		offen chir. Verfahren	n		Aerodynamik		Kommentar
	T1	T2		offen	endo	max. Phonationsdauer		
			Gesamt	165	108	9,0	10,5	gewichteter Mittelwert
Keilmann et al. (1996)	a		Convent. Chord-ektomie	26	27	9,1	10,2	Phonationsmechanismus nach endo. Resektion besser, Unterschiedliche Messzeitpunkte zw. Gruppen
Böckler et al. (1999)	b	x	Frontolat. Teilresektion	8	8	14,8	12,2	Geringe Anzahl an Probanden, gleicher Operateur
Schindler et al. (2004)	a		convent. Chord-ektomie	27	30	6,1	7,5	Endoskopische Gruppe: durchschnittlich 10 Jahre älter
Oysu und Aslan (2006)	b		CHEP(16), NTLER (16)	32	0	7,05 (MW)		
Schindler et al. (2007)	b		Horizontale Glottekтомie	16	0	8,2		Große Streuung der Werte
Lachowska et al. (2011)	x		Laryngofissur+ Chordektomie	15	31	9,2	13,9*	endoskopische Resektion deutlich besser; Pat. teilweise mit zusätzlicher RT
Lorenz et al. (2013)	x	x	frontolat. partielle LE (modified flap)	41	12	11,4 (MW)	9,1	75% der T1a Tumoren in Laser-Gruppe (Bias), Glottische Phonation bei 33% nach endo. OP; nur kompensatorische Phonation nach offener OP
Zacharek et al. (2001)	x	x +T3	CHEP (6), CHP (4)	10	0	8		SCL von Patienten ggü. TL bevorzugt, da kein Tracheostoma post-OP
Bron L et al. (2002)	x	x +T3 +T4	SCPL mit CHEP	17	0	11,3		T1-4, zwei Patienten mit RT vorbehandelt
Schindler et al. (2005)	x	x +T3	SCL	20	0	7,5		Keine Stimmübung post-OP, sehr große Streuung der Werte
Wen et al. (2013)	x	x +T3	SCPL-CHEP, SCPL-CTP	50	0	6,75		CTP besser für postoperative Stimmfunktion
Alicandri-Ciufelli et al. (2013)	?	?	Supragl. horiz. part. Laryngektomie, CHEP	32	0	9,31		Keine Angaben zu TNM Stadien

Tabelle 9: Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der Perzeption (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)							
Referenz	Stadium	offen chir. Verfahren	n		Perzeption		Kommentar
					GRBAS (MW)		
			offen	endo	offen	endo	
		Gesamt	96	30	2,01	1,72	gewichteter Mittelwert
Bron L et al. (2002)	T1-4	SCPL mit CHEP	17	0	2,7		heterogenes Kollektiv: T1-4
Schindler et al. (2004)	T1a	convent. Chordektomie	27	30	1,66	1,72	endoskopische Gruppe durchschnittlich 10 Jahre älter
Schindler et al. (2005)	T1-3	SCL	20	0	1,74		postoperativ keine Logopädie durchgeführt; große Streuung der Werte; heterogenes Kollektiv T1-3
Oysu und Aslan (2006)	T1b	CHEP(16) NTLER(16)	32	0	2,1		

Legende zu Tabelle 8-12: AC= vordere Kommissur (anterior commissure), CH(E)P= Cricohyoido(epiglott)opexie, TLM= transorale Laser-Mikrochirurgie, a= T1a-Karzinome, b=T1b-Karzinome, x= vorhanden; SCPL= Supracricoide partielle Laryngektomie; CTP= Cricothyroidopexie, RT= radiotherapy (Bestrahlung), NTLER= Near-total laryngectomy with epiglottic reconstruction, MPT= maximum phonation time (max. Phonationsdauer), TL= totale Laryngektomie, Σ= Summe, MW= Mittelwert, SCL= supracricoidale Laryngektomie

Tabelle 10: Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der Selbsteinschätzung (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)								
Referenz	Stadium		offen chir. Verfahren	n		Selbsteinschätzung		Kommentar
	T1	T2		offen	endo	VHI		
			Gesamt	143	31	48,9	23,7	Gewichteter Mittelwert
Zacharek et al. (2001)	x	x +T3	CHEP (6); CHP (4)	10	0	61		
Schindler et al. (2005)	x	x +T3	SCL	20	0	29,9		Apparativ gemessene schwere Dysphonie nach SCL zeigt sich in subj. Einschätzung nur als moderat
C.Oysu, I. Aslan (2006)	b		CHEP(16); NTLER(16)	32	0	54,2 MW		
Schindler et al. (2007)	b		Horizontale Glottekтомie	16	0	35,8		Apparativ gemessene schwere Dysphonie korreliert nicht mit moderater Pat.-Einschätzung; Große Streuung der Werte
Lachowska et al. (2011)	x		Laryngofissur, Chordektomie	15	31	44,1	23,7*	endoskopische Resektion besser; Kollektiv teilweise mit zusätzlicher RT
Wen et al. (2013)	x	x +T3	SCPL-CHEP; SCPL-CTP	50	0	56,4		CTP besser für postoperative Stimmfunktion, bei größerer Tumorausdehnung jedoch eingeschränkt anwendbar

Tabelle 11: Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der akustischen Messwerte Jitter und Shimmer (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)									
Referenz	Stadium	offen chirurgisches Verfahren	n		Akustik				Kommentar
					Jitter		Shimmer		
			offen	endo	offen	endo	offen	endo	
		Gesamt	53	30	4,5	3,4	9,9	10,5	gewichteter Mittelwert
Schindler et al. (2004)	T1a	konv. Chordektomie	27	30	2,5	3,4	10,3	10,5	Endoskopische Gruppe: durchschnittlich 10 Jahre älter
Zacharek et al. (2001)	T1-T3	CHEP (6) CHP (4)	10	0	6,6		2,2		kleines Kollektiv
Schindler et al. (2007)	T1b	Horizontale Glottektomie	16	0	6,5		13,9		Große Streuung der Werte

Tabelle 12: Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der Grundfrequenz (signifikant bessere Werte sind mit * markiert)								
Referenz	Stadium		offen chir. Verfahren	n		Akustik		Kommentar
	T1	T2		offen	endo	Grundfrequenz F0		
						offen	endo	
			Gesamt	184	80	135,4	156,4	Gewichteter Mittelwert
Schindler et al. (2004)	a		convent. Chordektomie	27	30	168,4	153,6	Endoskopische Gruppe: durchschnittlich 10 Jahre älter; Zuteilung je nach Einstellbarkeit der AC, Laser ab '95 verfügbar
Oysu et al. (2006)	b		CHEP(16) NTLER(16)	32	0	95,7		
Schindler et al. (2007)	b		Horizontale Glottektomie	16	0	147,7		Große Streuung der Werte; Zuteilung je nach Einstellbarkeit der Glottis
Lachowska et al. (2011)	x		Laryngofissur+ Chordektomie	15	31	122,9*	151,1	In Grundfrequenz offene OP besser
Jotic et al. (2012)	x		Laryngofissur+ Chordektomie	35	19	146	168,5	prospektives Design, Fokus der Studie auf Langzeitentwicklung der Stimmwerte, Messzeitpunkt: 12 Mo. post-OP Kein direkter OP-Vergleich
Alicandri-Ciufelli et al. (2013)	?	?	Supragl. Horizont. part. LE, SCL+CHEP	32	0	150,5		Keine Angaben zu TNM Stadien
Zacharek et al. (2001)	x	x+T3	CHEP (6) CHP (4)	10	0	109,4		T1-3; kleines Kollektiv
Bron L. et al. (2002)	x	x+T3+T4	SCPL mit CHEP	17	0	70,1		T1-4, zwei Patienten mit RT vorbehandelt

Funktionelles Outcome (Tabellen 8-12): Im Vergleich der postoperativen Stimmfunktion abhängig vom operativen Vorgehen, zeigt sich in der Literatur ein relativ inhomogenes Bild an ausgewerteten Parametern. Ein Grund dafür mag das niedrige Level der Standardisierung der Werteerhebung auf diesem Gebiet sein.

Ott et al. (1992) erhoben an einem relativ kleinen Kollektiv (n=39), die entweder bestrahlt, endoskopisch operiert oder durch eine frontolaterale Kehlkopfteilresektion behandelt wurden, ein umfangreiches Bild der Stimmfunktion: sowohl apparativ unterstützt erhobene Parameter (Signal-Rausch-Verhältnis), subjektive akustische Einschätzung als auch eine klinische Untersuchung der Stimmlippen flossen in die Auswertung mit ein. Dabei konnten die endoskopisch operierten Patienten (sowie die Bestrahlten) in allen drei Kategorien signifikant bessere Werte vorweisen, als Patienten nach transzervikalem Zugang. Dabei sollte die niedrige Fallzahl sowie die Tatsache, dass T2-Tumore vorwiegend letzterer Gruppe zugeteilt wurden, berücksichtigt werden. Keilmann et al. (1996) erhoben in ähnlichem Ausmaß an 53 Patienten postoperativ den Stimmstatus. Während in akustischen und aerodynamischen Messungen statistisch gleichwertige Ergebnisse erzielt wurden, zeigte sich bildgebend durch die Laryngoskopie öfter bei den endoskopisch operierten Patienten eine reine Phonation auf Glottisebene (22 von 27 vs. 8 von 26 Patienten nach Chordektomie von außen). Damit einhergehend lag bei zweiter Gruppe öfter eine Ersatzphonation auf supraglottischer Ebene vor (16 von 26 Patienten). Eine Erklärung dafür könnte in den Ergebnissen von Sittel und Eckel (1998) liegen. Ihre retrospektive Analyse befasste sich mit 80 endoskopisch operierten Patienten. Sie resümierten, dass weniger das Resektionsausmaß Auswirkungen auf die Stimmqualität hat, sondern vielmehr der Erhalt der vorderen Kommissur, welcher bei offen chirurgischer Resektion nicht gewährleistet werden kann. Auch in der Studie von Lachowska et al. (2010) wird ein Vorteil der endoskopisch operierten Patienten hinsichtlich der laryngoskopischen Beurteilung beigemessen. In der retrospektiven Analyse von 46 Patienten zeigt sich öfter eine glottische Phonation in der endoskopischen Gruppe, während die transzervikal operierte Gruppe vermehrt eine ventrikuläre Überfunktion vorweist, sowie im Vergleich mehr Narben- und Synechiebildung an der vorderen Kommissur registriert wurde. In der Folgeanalyse (Lachowska et al. 2011) wurde auf die maschinell erhobenen Stimmgüte-Parameter eingegangen. Die Tonhaltedauer, Stimm-Bandbreite und -Dynamik zeigten durchschnittlich bessere Werte nach endoskopischer Laser-Resektion.

Zusammengefasst ist auch diese bedeutende Frage des überlegenen Verfahrens in der wissenschaftlichen Literatur bisher unbeantwortet.

1.7. Prognose und Nachsorge

Die Therapie ist nicht mit dem operativen Eingriff und der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt abgeschlossen. Für eine vollständige Patientenversorgung ist die Nachsorge ein wichtiger Baustein. Die Ziele einer Nachsorge nach primärer Therapie sind im Folgenden aufgeführt:

- Erhebung des Therapieerfolgs
- Erkennung von Rezidiven
- Erkennung eines neuen Primärtumors
- Erkennen und Versorgen von Komplikationen
- Optimierung der Rehabilitation der Patienten
- Förderung einer Nikotin- und Alkoholkarenz
- Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihren Familien
- Beratung und Fortbildung von Patienten

Es ist allgemein akzeptiert, dass eine Nachsorge zur Erfüllung dieser Ziele ein wichtiger Bestandteil der Therapie darstellt. Jedoch traten vermehrt Unstimmigkeiten darüber auf, wie dies im Einzelnen gewährleistet werden kann.

Eine evidenzbasierte Follow-up-Strategie wurde durch die ELS zusammengestellt, um einen Leitfaden zur expliziten Durchführung zu geben:

1. Dauer: Die Nachsorge sollte für mindestens fünf Jahre durchgeführt werden. In ausgewählten Fällen (Hochrisiko-Patienten, spezielle Tumore, Patienten nach komplexer Therapie, Patientenwunsch etc.) ist eine verlängerte Nachsorge empfohlen.
2. Häufigkeit: In den ersten zwei Jahren (wenn das Risiko für ein Rezidiv am größten ist) mindestens alle zwei Monate, in den weiteren Jahren alle drei bis sechs Monate.
3. Rahmen: es sollte in einer geeigneten Klinik durch ein multidisziplinäres Team durchgeführt werden (Ärzte, Logopädie, Ernährungsberatung, Psychologen, Sozialdienst etc.)
4. Untersuchung: sowohl klinische Untersuchung der Schleimhaut des gesamten oberen Respirationstraktes sowie endoskopische Diagnostik sollten regelmäßig durchgeführt werden.
5. Screening: MRT und PET/CT sollten als apparative Diagnostik zur Therapieervollständigung nach drei Monaten (bei Kombinationstherapie-Schemata) sowie weiterhin bei Verdacht auf ein Rezidiv als Bildgebung verwendet werden.
6. Aufklärung von Patienten: dies sollte das Erklären möglicher Symptome und Warnzeichen eines Rezidivs beinhalten, ebenso wie die Registrierung in Raucher- und

Alkoholentwöhnungsprogrammen.

7. Nach primärer endoskopischer Therapie ist die routinemäßige Durchführung einer Mikrolaryngoskopie kontrovers diskutiert. Im Falle tumorbefallender Resektionsränder ist sie jedoch obligat. (Simo et al. 2014)

1.8. Stimmfunktion

1.8.1. Physiologie der Stimme

Der Phonationsvorgang wird durch drei gekoppelte Systeme gesteuert:

1. Die Lunge als Windkessel, der einen ausreichend langen expiratorischen Luftstrom gewährleistet.
2. Die Stimmlippen als Tongenerator
3. Der Mund-, Nasen-, Rachenbereich als Resonanzraum.

Die parallel zueinander stehenden Stimmlippen werden während der Expiration von unten angeblasen und durch den Luftstrom in Schwingung versetzt. Einerseits durch den Unterdruck, der nach dem Bernoulli-Gesetz durch den Luftstrom entsteht, andererseits durch die elastischen Rückstellkräfte der Stimmlippen kommt es dazu, dass sich die Stimmritze wieder schließt. Dadurch wird der Ausatemstrom periodisch unterbrochen, aus dessen Frequenz der Grundton entsteht. Die Länge, Masse und Elastizität der Stimmlippen entscheiden über die mögliche Höhe der Frequenz. Die Beschaffenheit und Bewegung des Mund-, Nasen- und Rachenbereichs als sogenanntes „Ansatzrohr“ sind für den charakteristischen Stimmklang einer Person verantwortlich. Dabei wirken Bewegungen von Unterkiefer, Zunge, Lippen, Gaumensegel und Kehlkopf zusammen (Schneider-Stickler und Bigenzahn 2013).

1.8.2. Einfluss von Pathologien auf die Stimmqualität

Wird nun dieses fein abgestimmte System durch einen wachsenden Prozess, wie etwa einen Tumor der Stimmlippe, beeinträchtigt, sind folgende Veränderungen möglich: die Elastizität und damit das Vibrationsvermögen der Stimmlippen sind eingeschränkt. Eine synchrone Schwingung und ein kompletter Glottis-Schluss sind nicht mehr möglich. Es kommt zur Erhöhung des Geräuschanteils der Stimme, da durch den insuffizienten Schluss der Stimmlippenebene und der verminderten Schwingungsfähigkeit vermehrt Luft ohne Klangbildung entweicht. Die Stimme wirkt heiser und behaucht. Außerdem kann die Lautstärke der Stimme abnehmen. Diese basiert auf der Fähigkeit, Druck unterhalb der Stimmebene sowie Stimmlippenspannung aufzubauen und hängt vom transglottischen Luftstrom und der

Schwingungshöhe der Stimmlippen ab. Akustische Parameter wie Jitter und Shimmer, die die Irregularität der Stimmproduktion anzeigen, sind erhöht (Aref et al. 1997).

1.8.3. Stimmanalysen

Zur präoperativen Diagnostik und postoperativen Nachsorge gehört die Erhebung von Stimmanalysen zu einem festen Bestandteil, um die stimmliche Leistungsfähigkeit eines Patienten auch im Verlauf beurteilen zu können. Durch verschiedene Parameter wird hierbei versucht, die Komplexität der Stimme vergleichbar zu beschreiben und dadurch beispielsweise auch verschiedene Pathologien voneinander abzugrenzen. In der postoperativen Nachsorge kann so der funktionelle Zustand beurteilt werden und gegebenenfalls weitere Hilfestellung der suffizienten Phonation in der logopädischen Betreuung verschrieben werden.

Bei der Stimmanalyse werden üblicherweise maschinell erfasste Parameter, als auch rein subjektive Beurteilungen nebeneinander beschrieben, um ein möglichst umfassendes Bild über den Zustand der Stimme zu erlangen. Das Basisprotokoll der European Laryngological Society (ELS), welches 2001 angelehnt an die Leitlinien der International Classification of Impairments Disabilities and Handicaps (ICIDH) (WHO, 1980) entworfen wurde, soll dafür ein Anhalt sein: es besteht aus fünf Grundpfeilern der Werteerhebung

- perzeptive Stimmklangbeurteilung
- Videolaryngostroboskopie
- aerodynamische Messungen
- akustische Messungen
- subjektive Selbstevaluation der Stimmqualität bzw. der kommunikativen Beeinträchtigung durch den Patienten

Die Entwicklung dieses standardisierten Protokolls aus einer Fülle von Stimmtests hatte zum Ziel, die „üblichen“ Pathologien der Stimme im klinischen Alltag in diesen Kategorien praktikabel abzugrenzen. Außerdem wird durch die stetige Anwendung eine Vergleichbarkeit von Studien erzielt (Dejonckere 2010). Dabei zeigt sich durch die geringe Korrelation zwischen den Parametern, dass keine Redundanz vorliegt (Friedrich und Dejonckere 2005).

Jedoch bleibt in Anbetracht der geringen Korrelation auch ein Zweifel hinsichtlich der Validität der Werteerhebung gerechtfertigt.

1.8.3.1. Perzeptive Stimmklangbeurteilung

Die Perzeption ist die subjektive Beurteilung der Stimme durch den Untersucher. Zur Beschreibung der Stimmqualität stehen unterschiedliche Skalen zur Verfügung. Die GRBAS-(Grade-Roughness-Breathiness-Asthenia-Strain) und die RBH-Skala sind annähernd vergleichbar und international respektive im deutschsprachigen Raum verbreitet. Laut dem ELS-Protokoll wird die RBH-Skala, also die Einschätzung der Stimme jeweils anhand der **R**auigkeit, **B**ehauchtheit und dem Gesamteindruck als **H**eiserkeit, mit den Werten von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (hochgradig vorhanden) verwendet. Nach Hirano et al. (1981) ergeben sich folgende Definitionen:

Heiserkeit: „Grad der Heiserkeit oder Stimmabweichung. Allgemeine Stimmabweichung auf Glottisebene.“

Rauigkeit (spezifischer Aspekt): „Psycho-akustischer Eindruck von Irregularität der Stimmlippenschwingung. Es entspricht der irregulären Fluktuation von F0 und/oder Amplitude der Stimmgebung auf Glottisebene.“

Behauchtheit (spezifischer Aspekt): „Psychoakustischer Eindruck zum Ausmaß des Luftverlusts durch die Glottis („wilde Luft“/ Turbulenz).“ (Barsties 2016)

Die RBH-Skala kann vereinfacht als 10-stufige ordinalskalierte Variable (Werte von 0 - 9 als Summe der Werte aus jeweils R, B und H) dargestellt werden. Das Skalenniveau ist jedoch nicht als ordinal zu betrachten (eine Ordinalskala sortiert Variablen mit Ausprägungen, zwischen denen eine Rangordnung besteht), da es nicht bekannt ist, ob beispielsweise RBH 011 einem Wert von RBH 110 entspricht oder nicht.

1.8.3.2. Videolaryngostroboskopie

Zentrales Mittel der Diagnostik zur Abklärung von Stimmpathologien ist die Untersuchung des Larynx auf makroskopisch sichtbare Prozesse im Bereich der Stimmlippen. Durch den Einsatz der Stroboskopie kann außerdem die Schwingung der Stimmlippen in Zeitlupe analysiert werden. Dies wird durch eine Phasenverschiebung von Schwingungsfrequenz und Lichtfrequenz ermöglicht.

So können bei dieser Untersuchung folgende Aspekte (nach dem ELS-Protokoll) beurteilt werden, welche je nach Ausprägung der Pathologien mit Werten von „0“ bis „4“ in die Auswertung des Protokolls einfließen: Amplitude, Randkantenverschiebung,

Symmetrie, Regularität, Glottisschluss und das Vorliegen einer supraglottischen Kontraktion bei Phonation. (Friedrich und Dejonckere 2005)

Weder für eines der sechs Merkmale noch für die Beurteilungsergebnisse von 0-4 liegen akzeptierte Definitionen vor, so dass die Untersuchung stark subjektiv vom Untersucher gefärbt ist und naturgemäß auch einfachste Gütekriterien für medizinische Testqualitäten nicht erreichbar sind. Die Ergebnisse sollen daher lediglich die Verständlichkeit beim Austausch von Stroboskopie-Interpretationen erleichtern.

1.8.3.3. Aerodynamische Messungen

Die Messung der Tonhaldedauer ist wesentlich von der Motivation und Mitarbeit des Patienten beeinflusst. Deshalb wird die längst mögliche Phonation auf dem Vokal [a] insgesamt dreimal mit der Stoppuhr gemessen. Dies sollte in mittlerer Lautstärke und Tonhöhe durchgeführt werden. Der höchste Wert fließt in die Gesamtauswertung ein. Als normwertig gilt eine Tonhaldedauer von etwa über 15 Sek., der pathologische Bereich beginnt etwa ab unter 10 Sek. In dieser Messung spiegeln sich verschiedene Aspekte der Stimmgüte wieder: die Vitalkapazität, der phonatorische Luftverbrauch und die Koordination des Kehlkopfes insgesamt. Da die Tonhaldedauer wesentlich von dem zur Verfügung stehenden Luftvolumen beeinflusst wird, sollte zudem die Vitalkapazität mittels Spirometrie gemessen werden. Die Vitalkapazität bezeichnet das Volumen zwischen maximaler Einatmung und maximaler Ausatmung. Das Verhältnis von Vitalkapazität zu Tonhaldedauer wird als Phonationsquotient (normal: $< 0,2$ l/Sek.) im Protokoll der ELS berücksichtigt (Friedrich und Dejonckere 2005).

1.8.3.4. Akustische Messungen

Mit dem Göttinger Heiserkeitsdiagramm wurde für den deutschsprachigen Raum ein Verfahren der Stimmgütebeurteilung entwickelt, das nahe der subjektiven Einschätzung des Therapeuten liegen soll. Zur Dokumentation der Langzeitentwicklung und zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit (im Rahmen von Studien) zwischen verschiedenen Untersuchern, wird das Heiserkeitsdiagramm häufig in die routinemäßige Stimmuntersuchung miteinbezogen. Die Stimme des Patienten wird durch ein Mikrophon aufgenommen (genormter Abstand und Haltung des Patienten) und von einem Computerprogramm analysiert und aufgezeichnet. Dafür muss der Patient Vokalreihen in unterschiedlichen Stimmlagen wiedergeben, sowie die Sprech-, Ruf- und Singstimme einsetzen. Es lassen sich hierbei unterschiedliche Pathologien in

einem zwei-dimensionalen Koordinatensystem sicher differenziert darstellen. Auf der x-Achse wird die Irregularität und auf der y-Achse die Rauschkomponente aufgetragen.

Die Messung der Irregularität der Stimme besteht aus mehreren Komponenten. Aufgrund der Tatsache, dass die Schwingungen der Stimmlippen einem un stetigen Einfluss der kontrahierenden Larynxmuskeln unterliegen, herrschen auch bei physiologischen Bedingungen Schwankungen der Amplitude, Periode und Form des Zeitsignals von Periode zu Periode vor. Während diese Schwankungen bei gesunden Menschen nur in geringer Form existieren, sind sie bei künstlicher Stimmproduktion gar nicht vorhanden. Dies zeigt sich in einem harten und unnatürlichen Stimmklang. Um die Schwankungen mit Maßzahlen festzulegen, wurden die Parameter Jitter (Periodenlängenschwankung [%]) und Shimmer (Amplitudenschwankungen [%]) berechnet und in der Stimmanalyse etabliert. Mit der periodischen Korrelation fließen sie zu gleichen Teilen in die sogenannte Irregularitätskomponente (aufgetragen auf der x-Achse mit Werten von 1=normale Stimme bis 10=aphon) des Göttinger Heiserkeitsdiagramms ein.

Somit ergeben sich folgende Kurzdefinitionen:

Jitter (%): mittlere Differenz aufeinanderfolgender Periodenlängen bezogen auf die mittlere Periodenlänge. Normal: m: 0,59% w: 0,63%. Pathologisch >1,0% (>5% nicht sinnvoll)

Shimmer (%): mittlere Differenz aufeinanderfolgender Amplituden bezogen auf die mittlere Amplitude. Normal: m: 2,53% w: 2,0%. Pathologisch >4,0% (>25% nicht sinnvoll)

Periodische Korrelation: mittlerer Korrelationswert von je zwei aufeinanderfolgenden Perioden.

Die Angabe von Normwerten ist bei akustischen Messungen neben äußeren Faktoren ebenso abhängig vom angewandten Stimmanalyseprogramm und seinem Rechenalgorithmus. Leider existiert eine Fülle in der Auswahl der Programme, denen sehr wenige internationale Standards in Messung und Auswertung gegenübergestellt sind. Die oben genannten Normwerte beziehen sich auf die Anwendung von Computerized Speech Lap (CSL) bzw. dem Multidimensional Voice Programm (MDVP) der Fa. KAY-Elementrics (USA) (Friedrich und Dejonckere 2005).

Da sich die bisherigen Maße gegenseitig beeinflussen können und keine getrennte Messung möglich ist, wurde der glottal-to-noise excitation ratio (GNE) entwickelt.

Der GNE gibt das Verhältnis von glottaler Stimmanregung zum Rauschanteil der Stimme an. Je niedriger der Wert ist, desto höher ist der Rauschanteil. Der ideale Wert (d.h. reine Stimme ohne Rauschanteil) ist somit 1,0, welcher physiologisch nicht erreicht wird.

Im Heiserkeitsdiagramm fließt der GNE auf der y-Achse als Rauschkomponente mit Werten von 1= normale Stimme bis 5 = aphon mit ein. (Michaelis 1999)

Die Grundfrequenz, auch F0 genannt, bestimmt die Grundtonlage einer Stimme. Sie ist abhängig von konstanten Faktoren, wie der Länge der Stimmlippen, als auch von nicht konstanten Faktoren, wie der Stimmlippenspannung, der Geschwindigkeit des Luftstroms beim Ausatmen, der Form des Mund- und Rachenraumes sowie der Lippenhaltung (Michaelis 1999). Bei normaler (indifferenter) Sprechstimmlage liegen die Werte in folgenden Frequenzbereichen: Männer 98,5–131 Hz (G–c), Frauen 196–262 Hz (g–c1).

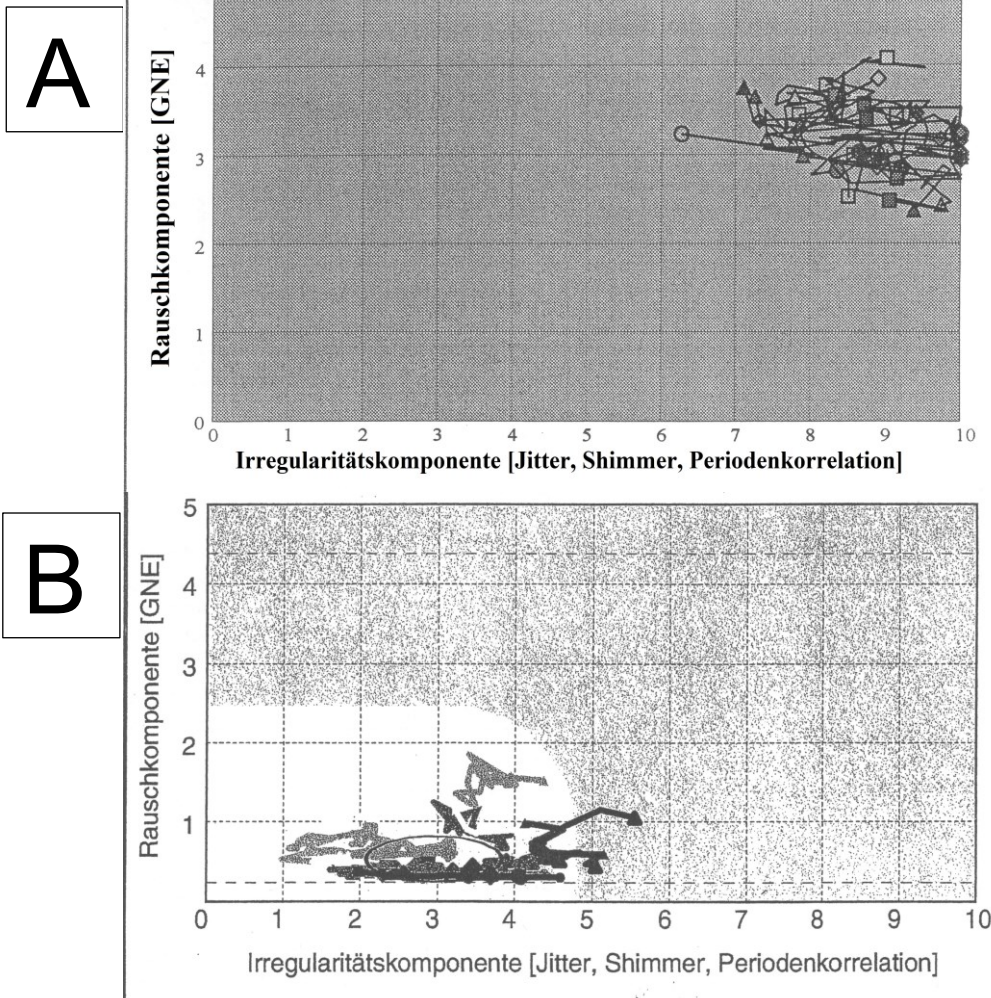


Abbildung 1: Beispiele eines Göttinger Heiserkeitsdiagramms eines Probanden mit (A) Z. n. Chordektomie beidseits (B) normaler Stimme.

1.8.3.5. subjektive Selbstevaluation der Stimmqualität bzw. der kommunikativen Beeinträchtigung durch den Patienten

Um auch die Stimme in ihrer sozialen und kommunikativen Funktion zu beurteilen, soll die Stimmqualität sowie die kommunikative Beeinträchtigung jeweils auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (stark ausgeprägt) durch den Patienten selbst eingeschätzt werden. Alternativ kann eine visuelle Analogskala verwendet werden. (Friedrich und Dejonckere 2005)

1.8.4. Schwierigkeiten in der Messung der Stimmqualität

Aus dem Wissen, wie der Stimmklang entsteht und wie Pathologien diesen verändern, wird ersichtlich, dass sich Probleme und Herausforderungen ergeben, wenn man messen will, wie gut eine Stimme ist:

Die Stimme lässt sich am ehesten als ein multidimensionales Phänomen beschreiben (Hirano M. 1989). Durch die verschiedenen Prozesse, die an der Stimmproduktion beteiligt sind, lässt sich die Stimmqualität keineswegs lediglich in einer Messung abbilden. Jegliches Messverfahren spiegelt nur einen Teilaspekt der Stimmfunktion wieder.

Das Ziel vieler Testverfahren kann aufgrund der Komplexität weniger die Abklärung der Ätiologie, als vielmehr lediglich das Vorliegen einer Stimmstörung (z.B. als Screening-Verfahren) sein. Somit ist es wegen seiner unspezifischen Aussage als diagnostisches Mittel ungeeignet (abgesehen von den bildgebenden Verfahren).

Insgesamt sind die Messverfahren von einer hohen Subjektivität gekennzeichnet. Besonders die Einschätzung der Stimmqualität im Rahmen der Perzeption durch Untersucher und die Evaluation der eigenen Stimme von Patienten. Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen ist eine angemessene Validität (misst der Test das, was er messen soll?) und Reliabilität (Zuverlässigkeit, Reproduzierbarkeit der Ergebnisse) erforderlich. In einer Analyse von Marc S. De Bodt (Bodt 1997) wurde in der Perzeption mit Hilfe der GRBAS-Skala nur eine moderate Reliabilität sowohl eines Prüfers selbst (intra-individuell) als auch zwischen verschiedenen Prüfern (inter-individuell) festgestellt. Kreiman et al. kritisieren an der Einschätzung anhand der Perzeption eine niedrige Übereinstimmung zwischen den Untersuchern und stellen fest, dass „qualities like breathiness and roughness are not useful for measuring perceived vocal quality“ (Kreiman und Gerratt 1998).

Dennoch bildet die Perzeption neben der Selbsteinschätzung des Patienten eines der zentralen Messverfahren, da es eine beschriebene akzeptable Aussagekraft, Zuverlässigkeit, Empfindlichkeit auf Änderungen sowie eine hohe Nützlichkeit aufweist (Carding et al. 2009). Ptok et al. bescheinigten der RBH-Skala eine gute Reliabilität unter verschiedenen Untersuchern (Ptok et al. 2006). Lee et al. merken an, dass bei den Untersuchern durch ihre reiche Expertise eher eine verzerrte Wahrnehmung von Stimmpathologien vorherrscht (Lee et al. 2005). Für den klinischen Alltag bietet sich die perzeptive Analyse dennoch wegen ihrer Praktikabilität und nicht-invasiven Durchführung an.

Eine weitere rein subjektive Methode ist die Selbstevaluation der Patienten. Besonders die Erwartungshaltung jedes Patienten an seine Stimme kann die Bewertung beeinflussen. Ein Sänger ist mit jeglicher Abweichung der Stimmqualität von der Normalität unzufrieden, da er eine tadellose Stimme gewohnt und darauf angewiesen ist. Während dessen kann eine heisere Stimme für ältere Patienten dennoch zufrieden stellend sein. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass Patienten ihre Einschätzung eher auf das stützen, was sie fühlen, und weniger auf das, was sie von ihrer Stimme hören (Lee et al. 2005).

Von den maschinell erfassten Parametern könnte eine hohe Aussagekraft erwartet werden, da sie untersucher-unabhängig die Unregelmäßigkeit der Stimmlippenschwingungen messen, die eine dysphone Stimme ausmacht. Jedoch verlangt die Erhebung von Parametern wie Jitter, Shimmer und glottic-to-noise-ratio eine ausreichende Periodizität des Stimmsignals, um erfasst werden zu können. Demnach könnten etwa 20% der Patienten nicht gemessen werden (Titze 1994). Rabinov et al. wiederum sahen eine enge Korrelation zu perzeptiven Werten (Rabinov et al. 1995). Dies zeigt, dass keine einhellige Meinung zur Validität der akustischen Werteerhebung existiert (Carding et al. 2009).

Nicht nur die Stimmmessung sondern auch die Stimmproduktion durch den Patienten unterliegt multiplen Einflussfaktoren: neben Geschlecht, Alter, Übung und Stimmpathologien können Faktoren wie die Persönlichkeit des Patienten/der Patientin entscheidend sein. Die Stimme vor einer nicht vertrauten Person wie dem Untersucher zu „erheben“, um die Dynamik auszuloten, kann für introvertierte Charaktere viel Überwindung kosten und nicht ausreichend durchgeführt werden. Außerdem kann eine fehlende Motivation des Patienten oder eine mangelnde Unterstützung des Untersuchers bei der Messung Auswirkungen auf das Ergebnis haben. Als externe Faktoren ist das Aufwärmen der Stimme vor Testabnahme, die Tageszeit der Messung sowie die Akustik des Untersuchungsraumes und der Abstand zum Mikrofon etc. zu

nennen (Coleman 1993). Viele Variablen also, die eine intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit erschweren.

1.9. Fragestellungen und Ziele

Die Anwendung der offen chirurgischen Kehlkopfteilresektion zur Therapie des frühen Stimmlippenkarzinoms ist stark zurückgegangen. In den letzten Jahrzehnten wurde diese Technik von der endoskopischen Resektion nahezu verdrängt, weil vergleichbar gute onkologische Ergebnisse mit geringerem Gewebstrauma erreichbar sind. Außerdem ist das funktionelle Outcome hinsichtlich der stimmlichen Leistungsfähigkeit nach der endoskopischen Operation möglicherweise besser; die Frage ist jedoch bisher nicht geklärt. Die offen chirurgische Technik wird in vielen Zentren gar nicht mehr verwendet, sondern es wird - wenn eine endoskopische OP nicht möglich ist – beispielsweise eine Strahlentherapie durchgeführt.

In der HNO-Abteilung des Uniklinikums Gießen wurden in den letzten Jahrzehnten frühe Stimmlippenkarzinome regelmäßig auch von außen operiert. Hierdurch wurde die Expertise auf diesem Spezialgebiet aufrechterhalten. Durch diesen Umstand war es möglich, eine aktuelle monozentrische Studie mit einem Erfassungszeitraum von etwa 10 Jahren zur Auswertung onkologischer und funktioneller Daten mit hohen Patientenzahlen durchzuführen.

Drei Leitfragen wurden für diese Studie generiert:

1. Haben Patienten mit offen chirurgischer Tumorresektion einen Vorteil im onkologischen Outcome gegenüber endoskopisch Operierten?
2. Welcher Operationsweg eignet sich besser, um ein möglichst gutes postoperatives Stimmergebnis zu erzielen?
3. Unterscheidet sich der peri- und postoperative Verlauf hinsichtlich Interventionen und Komplikationen zwischen den Operationsgruppen?

2. Material und Methoden

2.1. Therapieoptionen des frühen Larynxkarzinoms

2.1.1. Endoskopische Resektion

Es besteht die Möglichkeit, Larynxkarzinome ohne Eröffnung des Weichteilmantels auf dem transoralen Weg zu resektieren. Grundvoraussetzung dafür ist die uneingeschränkte Einstellbarkeit der Tumorausdehnung mit dem Operationslaryngoskop. Vorrangig wurde bei der Resektion der Laser eingesetzt. Der Vorteil ist eine berührungsfreie, blutarme und mikroskopisch kontrollierte Durchtrennung des Gewebes. Eine Differenzierung des Gewebes durch das Operationsmikroskop ermöglicht eine sichere Resektion des Tumors. Durch die Schonung des tumorfreien Gewebes besteht die Chance auf ein gutes funktionelles Ergebnis. Die blutgerinnende Wirkung der Laser- und Elektrokauterisationstechnik hält den Blutverlust gering und gewährleistet Übersicht im Operationsgebiet. Ist nach primärer Tumorresektion eine Nachresektion vonnöten, stehen nach einem laserchirurgischen Einsatz Therapieoptionen offen. Als nachteilig im Gegensatz zur offenen chirurgischen Variante gelten die eingeschränkte Übersichtlichkeit des Operationsgebietes sowie die schwierige Zugriffsmöglichkeit bei bedrohlichen Komplikationen wie z.B. einer starken Blutung im Operationsgebiet beschrieben. Bei Befall beider Aryknorpel sollte wegen daraus resultierender anhaltender Schluckstörung von einer endoskopischen Resektion abgesehen werden, was somit als funktionelle Kontraindikation gilt. Bei einer Infiltration des Tumors in die Halsweichteile ist der Einsatz der Endoskopie dagegen aus onkologischer Sicht kontraindiziert. Bei Befall des Ringknorpels oder der Trachea ist sowohl aus onkologischer Sicht als auch im Hinblick auf das funktionelle Ergebnis vom endoskopischen Vorgehen abzuraten (Arndt und Strutz 2001).

Klassifikation der Chordektomien nach ELS:

Typ I

Dekortikation: Exzision des Epithels durch die oberflächliche Schicht der Lamina Propria unter Schonung des Reinke Raums. Vor allem bei präkanzerösen Läsionen und Carcinoma in situ angewandt.

Typ II

(partiell) superfizielle Chordektomie: Entfernung der mittleren und tiefen Schichten der Lamina propria bis zu oberflächlichen Anteilen des M. vocalis.

Typ III

Partielle Chordektomie: Entfernung des M. vocalis partiell (mittlere Anteile) oder subtotal bei Infiltration tiefer Strukturen. Bei erhaltener Grobbeweglichkeit der Stimmlippen und nach Ausschluss einer Infiltration des lateralen Kehlkopfskeletts angewandt.

Typ IV

(Totale) Chordektomie: Resektion der kompletten Stimmlippe vom Aryknorpel bis zur vorderen Kommissur mit dem inneren Schildknorpelperichondrium.

Typ V

Erweiterte Chordektomie: komplette Resektion der Stimmlippe mit

- (a) Anteilen der kontralateralen Seite
 - (b) den ipsilateralen Aryknorpeln
 - (c) Anteilen der supraglottischen Region
 - (d) Anteile der subglottischen Region.
- (Peretti et al. 2006, Remacle et al. 2000)

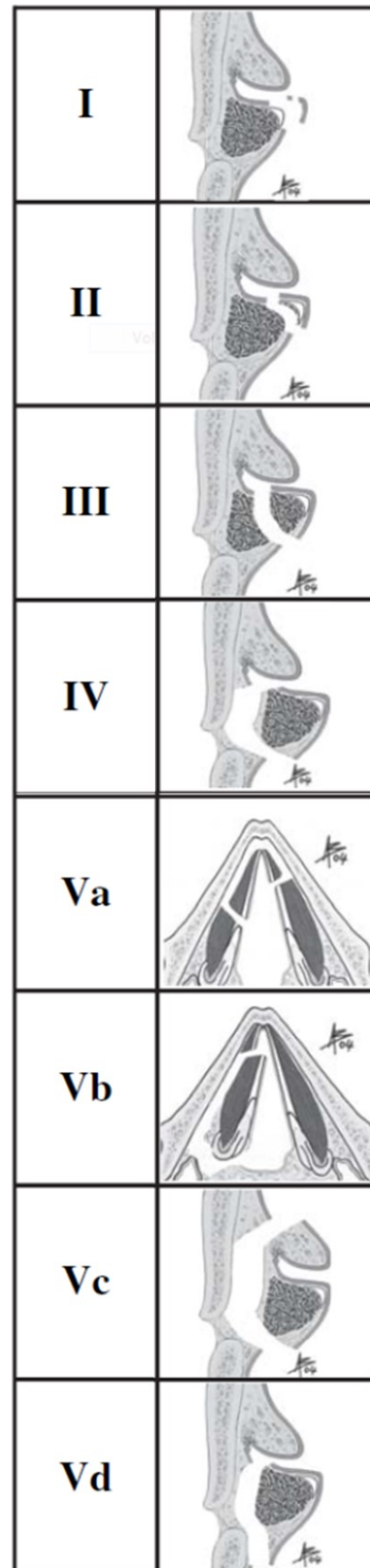


Abbildung 2: Klassifikation der Chordektomien nach ELS, aus Peretti et al. 2006

2.1.2. Offen chirurgische Resektion

Die offen chirurgischen Verfahren benötigen eine Eröffnung des Weichteilmantels und des Schildknorpels von außen als Zugang. Sie werden angewandt sobald eine transorale Resektion wegen unzureichender Einstellbarkeit der Stimmlippen keine sichere Tumorentfernung verspricht. Dies kann bei Patienten mit anatomischen Hindernissen wie einer steifen HWS, einer Retrognathie oder einer Kieferklemme der Fall sein (Gößler 2012). In der HNO-Abteilung des Uniklinikums Gießen (UKGM) wurden vorwiegend vertikale und frontolaterale Larynxteilresektionen durchgeführt. Besonders die vertikale Resektion ist indiziert bei Tumoren mit zusätzlich geringfügiger Ausbreitung in den subglottischen Raum. Der frontolaterale bzw. frontoantere Zugang wird bei Stimmlippenkarzinomen angewandt, die in die vordere Kommissur hineinragen, die Gegenseite betreffen und/oder durch Muskelinvasion fixiert sind (T1b, T2-Karzinome). Dabei bezieht sich „frontolateral“ auf Eingriffe bei einseitigen Karzinomen und „frontoanterior“ auf Eingriffe bei beidseits symmetrischen Karzinomen. Da die Schleimhaut der vorderen Kommissur dem Schildknorpel nah anliegt, ist es aus onkologischer Sicht häufig nötig und sinnvoll, einen Knorpelstreifen mit zu reseziieren. Die Tumorsektion kann nach Öffnung des Schildknorpels unter Sicht durchgeführt werden. Da es postoperativ oft wegen eines konkavförmigen Substanzdefekts zu einer behauchten Stimme kommt, besteht im Gegensatz zur endoskopischen Resektion die Möglichkeit zur Rekonstruktion der Glottisebene durch einen Taschenfaltenlappen (Menzebach 2006).

In der präoperativen Untersuchung sollten internistische Erkrankungen, die eine Wundheilungsstörung zur Folge haben, ausgeschlossen werden, sowie beim Patienten wegen postoperativ möglicher Aspiration eine ausreichende pulmonale Reserve vorliegen. Weiterhin sollte dem Patienten bewusst sein, dass im Rahmen der postoperativen Schluckrehabilitation und dem Sprechtraining aktive Mitarbeit essentiell ist (Gößler 2012).

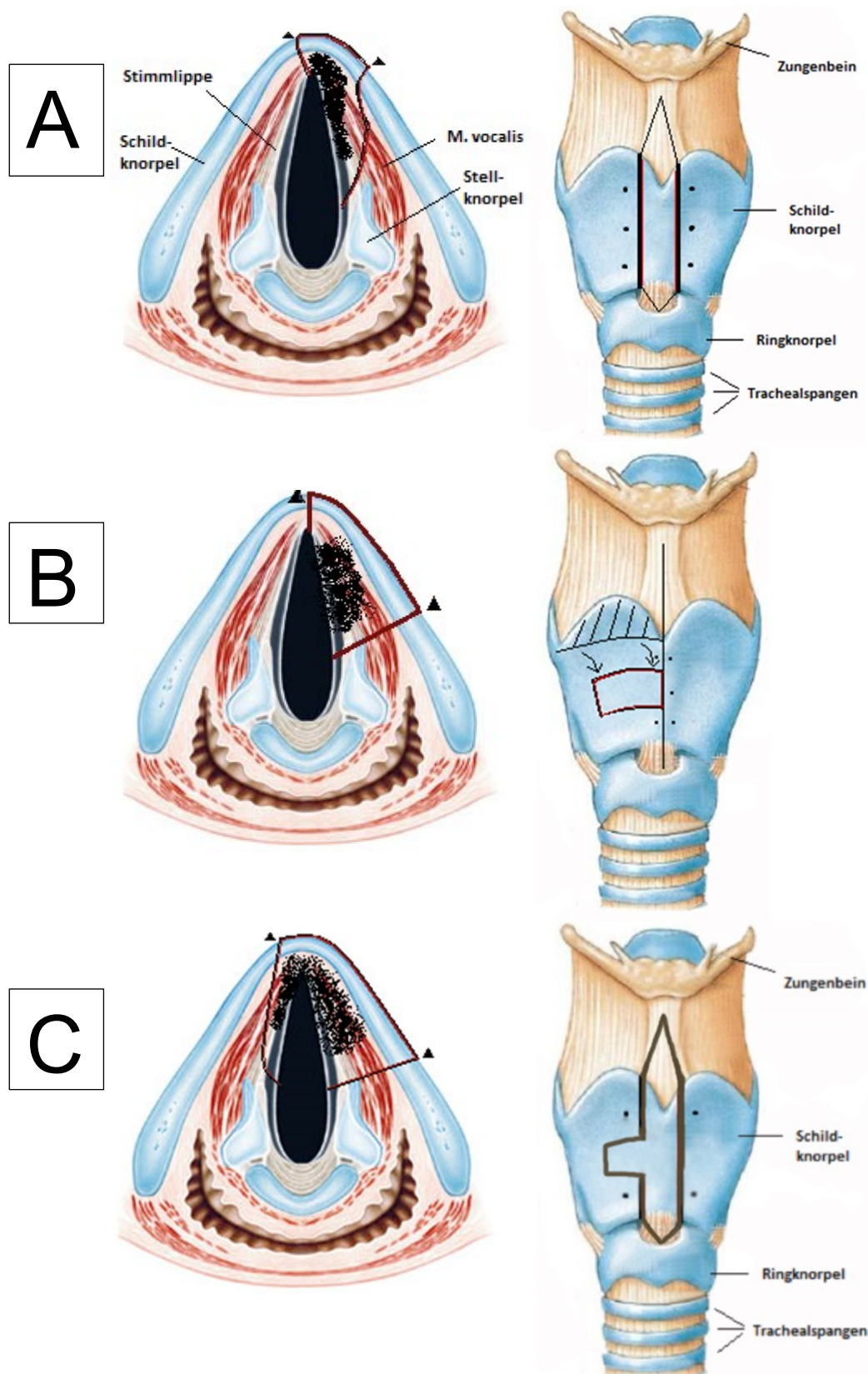


Abbildung 3: offen chirurgische Verfahren schematisch dargestellt, modifiziert nach Menzebach, 2006; Querschnitt auf Stimmlippenhöhe (links), Ansicht von außen (rechts): (A) erweiterte vertikale Kehlkopfteilresektion mit Resektion eines vertikalen Schildknorpelstreifens im Bereich der vorderen Kommissur; (B) erweiterte vertikale Kehlkopfteilresektion mit Resektion eines lateralen Knorpelfensters. Defektdeckung mit autologem Knorpelstreifen (rechts angedeutet); (C) erweiterte vertikale Kehlkopfteilresektion mit Resektion eines vertikalen medialen Knorpelstreifens an vorderer Kommissur sowie eines lateralen Knorpelfensters.

2.2. Überlebenszeit-Analyse

2.2.1. Patientenkollektiv

Aus dem Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) des Instituts für medizinische Informatik unter Leitung von Dr. Altmann wurde eine Liste mit Patienten generiert, die mit den Prozeduren 5-300 („Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Larynx“), 5-301 („Hemilaryngektomie“) und 5-302 („Andere partielle Laryngektomie“) verzeichnet waren. Außerdem konnte durch die „Diagnosis Related Groups“-Codierung der HNO-Abteilung des UKGM Standort Gießen Patientenlisten nach dem Suchkriterium der Diagnose C32.0 nach ICD (Bösartige Neubildung, Glottis) bereitgestellt werden. Es konnten 465 Patienten mit der Diagnose eines T1-T2 Stimmlippenkarzinoms, welches innerhalb des Zeitraums vom 01.01.2003 bis zum 01.09.2013 behandelt wurde, identifiziert und in einer Liste zusammengeführt werden. Patienten mit bereits befallenen Lymphknoten (N1) oder Fernmetastasen (M1) bei Diagnosestellung sowie Überschneidungen der beiden Listen wurden aussortiert. Damit konnte ein relativ homogenes Patientenkollektiv identifiziert werden, welches eine weitere Analyse mit einer möglichst niedrig gehaltenen Verzerrung oder einseitigen Neigung von Patienteneigenschaften zuließ.

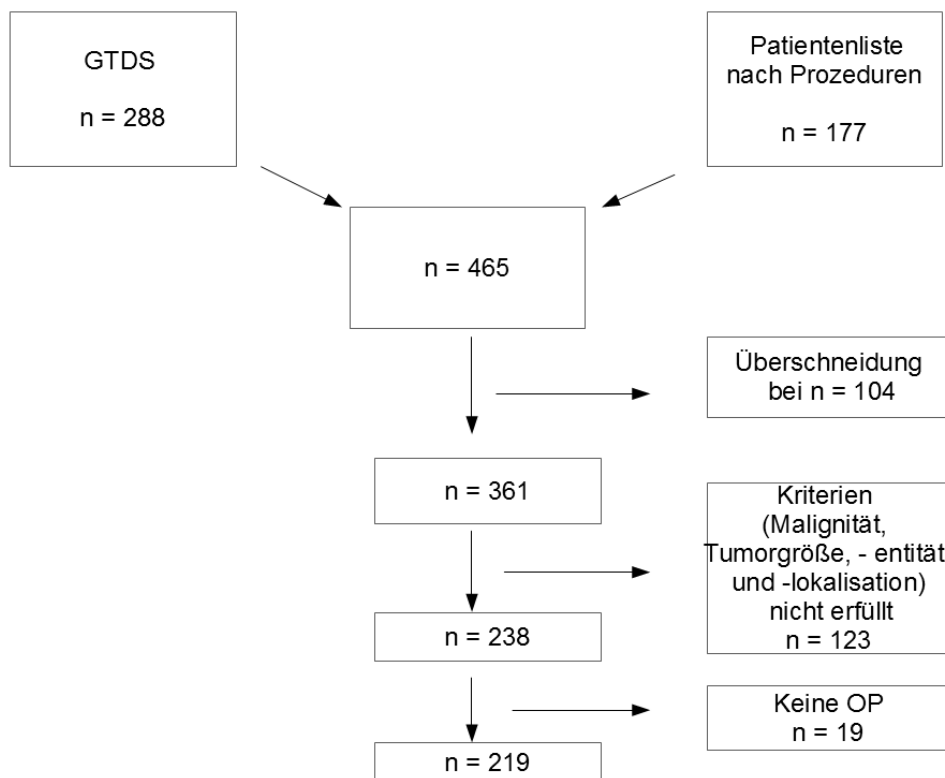


Abbildung 4: Ereignisbaum zur Patientenauswahl

Es wurden für diesen Zeitraum 238 Patienten identifiziert, die sowohl primär operativ als auch nicht operativ behandelt wurden. Folgende Informationen sind aus Operationsberichten, Pathologie-Befunden sowie aus Arztbriefen, die im KAOS-System digitalisiert waren, gesammelt worden:

- Alter
- Geschlecht
- Diagnose
- Diagnose-Datum
- T-Kategorie
- Datum und Ausmaß der Operation
- evtl. Datum einer Zweitoperation
- letzter Nachsorgetermin
- evtl. Todesdatum
- Datum eines Rezidivauftritts
- Therapie des Rezidivs
- synchrones/ metachrones Zweitkarzinom
- Datum einer Stimmanalyse präoperativ und/oder postoperativ

Sobald alle Daten in einer Excel-Tabelle gesammelt worden waren, wurde eine Anonymisierung der personenbezogenen Daten durchgeführt. Daraufhin wurden die Daten in SPSS (IBM® SPSS® Statistics Version 22.0.0.0) übertragen, um eine statistische Analyse durchführen zu können.

2.2.2. Statistische Analyse

Mit den Informationen aus den Variablen Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Operationsweg, Rezidivtherapie und Beobachtungszeitraum wurde das Patienten-Kollektiv zunächst deskriptiv analysiert. Für die weitere onkologische Auswertung wurde auf die Patienten fokussiert, die primär operativ behandelt wurden. Somit wurden 19 Patienten nach primärer Radio(chemo)therapie ausgeschlossen, sodass ein Kollektiv von 219 Patienten entstand. Mit den Informationen über den letzten

Nachsorgetermin beziehungsweise des Todesdatums der Patienten konnte der Zeitraum seit der Erstdiagnose als Gesamtüberleben berechnet und eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde das Datum der ersten Operation an der Stimmlippe und das Datum einer eventuell stattgefundenen Rezidivtherapie zur Errechnung des Rezidiv freien Überlebens verwendet. Beides wurde nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und in gleichnamigen Kurven bildlich dargestellt. Um die Nullhypothese zu überprüfen, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt, wurde der Log-Rank-Test verwendet. Eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p=0,05$ wurde berücksichtigt, um einen statistisch deutlichen Unterschied im Gesamtüberleben und der Rezidiv freien Zeit zu ermitteln. Um den Einfluss von Operationsverfahren und T-Kategorie auf das Überleben genauer zu differenzieren, wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Aus der Kaplan-Meier-Tabelle konnte die 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate an entsprechenden Zeitpunkten abgelesen werden (Kaplan-Meier-Schätzer). Statistisch signifikante Zusammenhänge wurden bei kategorialen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher ermittelt.

2.3. Stimmanalysen

Im Rahmen der prä- und postoperativen Dokumentation wurden bei 65 Patienten Stimmanalysen erhoben (43 endoskopisch und 22 offen chirurgisch operierte Patienten). Der Vergleichbarkeit wegen wurden weibliche Patienten in der Erfassung und Auswertung nicht berücksichtigt. Leitfaden der Werte-Erhebung war das Protokoll der ELS (Bergauer/Janknecht 2011). Zur Aufzeichnung sitzt der Patient vor einem 30 cm entfernten Mikrophon. Von der Software rpSzene © Version 1.0.5 der Firma Rehder und Partner/Medizintechnik Hamburg werden die Werte des Heiserkeitsdiagramms und des Stimmfeldes verarbeitet und aufgezeichnet.

Um das Aufzeichnen von Störsignalen und Artefakten zu verhindern, ist der Aufnahmepegel des Stimmsignals der jeweiligen Patienten optimal eingestellt worden. Weitere Einstellungen blieben bei allen durchgeführten Untersuchungen konstant.

Weitere Geräte:

DAT Recorder - Firma Sony

Phonetogramm - Phonomat Spectra 2002 der Firma Phonomat

Mikrofon - Firma Sony, Kugelkopfdesign

2.3.1. Durchführung der Werteerhebung

Göttinger Heiserkeitsdiagramm:

- Die gehaltenen Vokale [a:], [ɛ:], [e:], [i:], [o:], [u:], bei bequemer Grundfrequenz und Lautstärke
- Die gleiche Vokalreihe in etwas tieferer Stimmlage
- Die Vokalreihe in erhöhter Stimmlage
- Wiederholung der Vokalreihe bei bequemer Grundfrequenz und Lautstärke

Die Patienten sollten versuchen, die Vokale möglichst lange, mindestens aber 2-3 sec. zu halten. Bei manchen Stimmstörungen ist dies jedoch nicht möglich. In diesen Fällen phoniert der Patient, solange er es aufgrund der Stimmstörung vermag. Eventuell fallen dabei auch einige Vokalreihen weg. Die überwiegende Anzahl der Patienten war jedoch in der Lage, das gesamte Aufnahmeprotokoll zu leisten.

Stimmfelduntersuchung:

Um den Stimmumfang und die Dynamik zu ermitteln, werden drei verschiedene Untersuchungsdurchgänge vollzogen:

1. für die Erhebung beim „Lesen“ soll der Patient den phonetisch ausgeglichenen Standardtext „Nordwind und Sonne“ vortragen.
2. Für die Werte „Zählen und Rufen“ musste die Zahlenreihe von 21 bis 30 zunächst in normaler Lautstärke, dann lauter und schließlich leiser als die Ausgangslautstärke aufgesagt werden. Anschließend wird der Patient aufgefordert, den Standardsatz „Hallo Anton, komm mal her!“ so laut wie möglich zu rufen. Der Satz soll leicht variiert als „Hallo Anton, komm mal her! Anton!“ wiederholt werden.
3. für die Erhebung der „Singstimme“ wird der Patient gebeten, eine Tonleiter auf der Silbe „La“ zunächst aus mittlerer Lage nach oben, dann aus mittlerer Lage nach unten zu singen. Dabei sollte er versuchen, soweit wie möglich die Grenzen des Stimmumfangs auszuloten. Um eine Tonleiter zu singen und den Stimmumfang bewusst auszureizen, bedarf es einer gewissen Grundmusikalität.

Die Tonleiter sollte vom Patienten zusätzlich in Form von Schwelltönen gesungen werden. Dabei muss jeder Ton von leise beginnend nach möglichst laut anschwellen. Die Modulationsfähigkeit von leise nach laut sollte dadurch überprüft werden.

Sirenenton: als ein Glissando (Schleifton) soll der Patient seinen Stimmbereich vom tiefen in den hohen Bereich durchsingen und mit einem „Kiekser“ über den höchsten Ton hinaus enden.

Perzeption:

Aus logopädischer Sicht werden Stimmgütekriterien wie Rauigkeit, Behauchtheit und Heiserkeit auf Skalen von 0 (=nicht vorhanden) bis 3 (=ausgeprägt vorhanden) eingeschätzt. Etwaige Missempfindungen an der Stimme, Wahrnehmung des Stimmklanges und Veränderungen während der Untersuchung können in Rücksprache mit dem Patienten protokolliert werden.

Selbsteinschätzung:

Die Zufriedenheit des Patienten mit seiner Stimme im alltäglichen Leben wird auf einer Skala von 1 (= sehr gut) bis 5 (= unbefriedigend) verzeichnet (visuelle Analogskala = VAS).

Aerodynamische Messung:

Mittels Spirometer wurde die Vitalkapazität der Patienten ermittelt. Sie ist definiert als das Lungenvolumen zwischen maximaler Inspiration und maximaler Expiration. Diese Messung führte der Patient im Stehen durch, um eine möglichst uneingeschränkte Funktionsleistung der Lunge zu sichern. Außerdem wurde die Zeit gemessen, über die der Patient einen Ton auf dem Vokal „a“ ohne Unterbrechung halten kann (normal >15 sec, pathologisch <10 sec). Vitalkapazität und Tonhaldedauer wurden einmalig erhoben. Der Quotient daraus wird als Phonationsquotient bezeichnet (normal <200 ml/s). Ein erhöhter Wert kann auf eine unphysiologische Leckage wegen insuffizientem Glottisschluss hindeuten. Dies kann die Folge eines größeren Substanzdefektes nach Tumorresektion sein.

Es konnten also Werte für folgende Parameter gemessen werden: Perzeption (Rauigkeit, Behauchtheit und Heiserkeit), die als Summe der drei Parameter zusammenfassend dargestellt wurde („Summe RBH“). Aerodynamik (Tonhaldedauer und Vitalkapazität) zusammengefasst als Phonationsquotient, akustische Messung (Stimmfeld, Göttinger Heiserkeitsdiagramm) und Selbsteinschätzung des Patienten waren weitere Kategorien der Werteerhebung.

Während der Untersuchung wird die Stimme des Patienten zum Vergleich der Stimmgüte mit darauffolgenden Untersuchungen aufgezeichnet.

2.3.2. Statistische Auswertung der Stimmanalysen

Zur Auswertung wurden zunächst die postoperativ erhobenen Werte der beiden Operationsgruppen auf signifikante Unterschiede geprüft. Dafür ist der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben eingesetzt worden. Die Veränderung der Stimmqualität durch die Operation ist im nicht-parametrischen Test bei verbundenen Stichproben im gesamten Kollektiv erhoben worden, indem die prä- und postoperativen Stimmergebnisse genutzt wurden. Zur Veranschaulichung der Werteentwicklung wurden Box-Plots in Excel 2010 erstellt. Ebenso ein nicht-parametrischer Test bei verbundenen Stichproben wurde nach Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen je nach Tumorgroße (T1a und T1b/2) durchgeführt, um einen Vergleich der Tumorgroßen hinsichtlich der prä-post-operativen Entwicklung darzustellen. Wegen mehrfacher Testung derselben Daten musste eine erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeit berücksichtigt werden, sodass das Signifikanzniveau deutlich unter den Wert $p = 0,05$ fiel.

2.4. Peri- und postoperativer Verlauf

Zur Bearbeitung der dritten Fragestellung wurde das operativ versorgte Patientenkollektiv ($n=219$) im Hinblick auf den stationären Aufenthalt mit den notwendigen Interventionen und Komplikationen analysiert. Dabei wurden folgende Informationen aus den stationären Entlassbriefen und Operationsberichten gewonnen, die im KAOS-System des UKGM Standort Gießen archiviert waren:

- stationäre Aufenthaltszeit nach primärer Tumoresektion
- Re-Operationen, die innerhalb von sechs Monaten nach primärer Operation durchgeführt wurden. Dazu zählten: Mikrolaryngoskopien alleine oder in Kombination mit Nachresektion der gleichen Seite, Resektion der Gegenseite, Probeexzision, Synechie- und Granulomabtragung sowie Panendoskopien und operative Blutstillung bei Nachblutung.
- Durchführung von Interventionen wie: Tracheotomien, operativer Verschluss des Tracheostomas, Legen einer Magensonde
- Dauer des Tracheostomas

- Komplikationen: Infektion, Blutung (intra- und postoperativ), Emphysem, Pneumonie, Dysphagie etc.

Für die Erfassung der Re-Operationen wurde der Zeitraum von bis zu sechs Monaten gewählt, da es in diesem Zeitraum sehr selten bereits zu Rezidiven kommen kann und somit angenommen werden kann, dass dies (im Falle einer Malignität) als Eingriff zur primären Tumorkontrolle gezählt werden kann: ob als Nachresektion nach histologisch gesicherter R1- bzw. non-in-sano-Resektion oder als bereits geplante zweite operative Sitzung zur Resektion der Gegenseite zur Synechievorbeugung.

Nach Zusammentragen der Informationen konnte durch non-parametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test) und Kreuztabellen (exakter Test nach Fisher) Unterschiede zwischen beiden Gruppen mithilfe des Statistik-Programms SPSS (s.o.) geprüft werden.

Die statistische Auswertung und Interpretation aller Analysen erfolgte mit Unterstützung durch Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann im Rahmen der Beratung in medizinischer Statistik.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Analyse biometrischer Daten

Im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 01.09.2013 wurden in der HNO-Abteilung des Uniklinikums Gießen insgesamt 238 Patienten aufgrund eines frühen Stimmlippenkarzinoms der Stadien T1-2 N0 M0 behandelt. Der Altersdurchschnitt zum Operationszeitpunkt bzw. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (bei Bestrahlungs-Patienten) lag bei $66,1 \pm 10,4$ Jahren (min. 29,7 - max. 90,7 Jahre). 218 männliche Patienten (91,6%) und 20 weibliche Patientinnen (8,4%) bildeten das Gesamtkollektiv (Abbildung 5). Als primäre Therapie zur Tumorkontrolle wurden bei den Patienten sowohl endoskopische Operationen (n=168; 70,5%), offen chirurgische Operationen (n=51; 21,4%) als auch Behandlungen ohne Operation (Radiatio bzw. Radio-Chemo-Therapie) durchgeführt (n=19; 7,9%), (Abbildung 6).

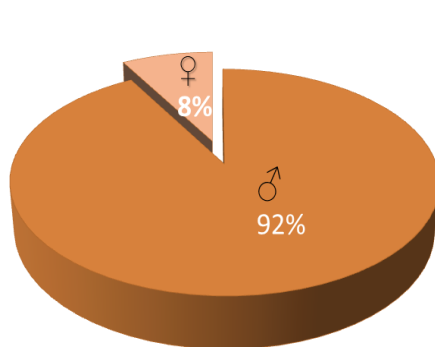


Abbildung 5: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv (n=238)

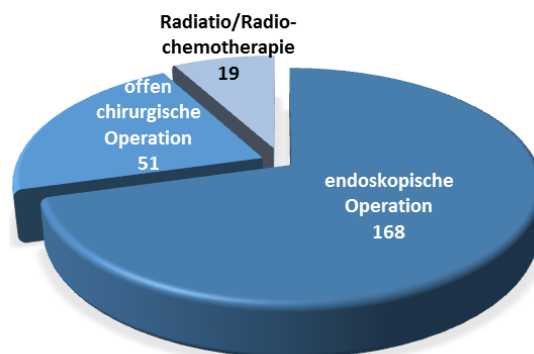


Abbildung 6: Anteile der Therapieverfahren (absolute Anzahl)

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 40,5 Monaten (min. 0 - max. 123). Der Anteil der jeweiligen Therapieverfahren zeigte sich im Verlauf des Beobachtungszeitraums annähernd konstant (Abbildung 7).

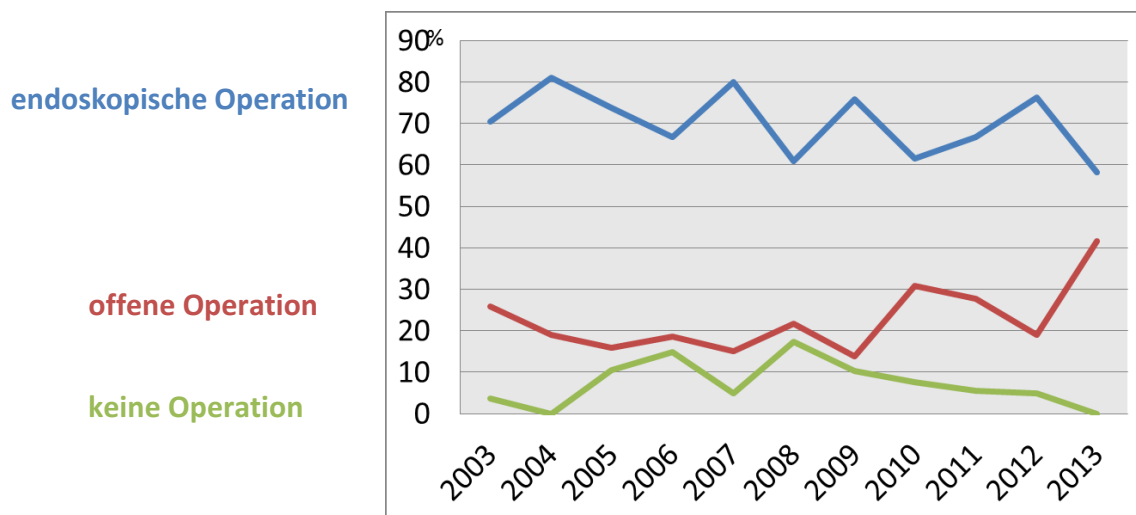


Abbildung 7: Anteil der Therapieoptionen im zeitlichen Verlauf

Endoskopische Resektionen wurden bevorzugt, während Behandlungen ohne Operationen jeweils nur einen geringen Anteil ausmachten.

Betrachtet man die T-Kategorie bei Erstdiagnose, finden sich 138 Patienten (58%) mit T1a-Kategorie und 100 Patienten (42%) mit T1b-/T2-Kategorie. Nach Durchführung eines exakten Tests nach Fisher in einer Kreuztabelle kann bei einem p-Wert von 0,001 festgestellt werden, dass bei größeren Tumoren häufiger als bei kleinen Tumoren eine Radiotherapie oder Radiochemotherapie durchgeführt wurde (Tabelle 13).

Tabelle 13: Zusammenhang von Therapiewahl und Tumorgroße

	Operation	keine Operation	n=238	
T-Kategorie			Summe	p-Wert
1a	134 (97,1%)	4 (2,9%)	138	0,001
1b, 2	85 (%)	15 (%)	100	

Für die weitere Datenanalyse liegt das Hauptaugenmerk auf den Patienten, die operativ versorgt wurden. Daraus ergibt sich ein Kollektiv von 219 Patienten.

Mit einem Altersdurchschnitt von $67,3 \pm 10$ Jahren war die Gruppe der endoskopisch operierten Patienten älter als die der offen chirurgisch operierten Patienten mit $61,9 \pm 11,1$ Jahren (Tabelle 14). Errechnet man mit dem Chi-Quadrat-Test den

Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Resektionsweg, wurden fortgeschrittene Tumore (T1b und T2) häufiger offen chirurgisch operiert als kleine Tumoren (Abbildung 8). Ob die Geschlechterverteilung auf die Operationsgruppen vom Zufall abweicht, konnte wegen zu geringer Anzahl an weiblichen Patienten in der offen chirurgischen Gruppe nicht ausgewertet werden.

Tabelle 14 : Operationsmethoden anhand von Patientenmerkmalen im Vergleich				
	Endoskopische Operation	Offene Operation	n= 219	p
T-Kategorie				
1a	123 (91,8%)	11 (8,2%)	134	<0,001*
1b, 2	45 (53%)	40 (47%)	85	
Alter bei Operation	67,3 ± 10	61,9 ± 11,1		0,003**
Geschlecht				
m	151 (75,5%)	49 (24,5%)	200	0,257*
w	17 (89,5%)	2 (10,5%)	19	

*: Chi-Quadrat-Test

** : Mann-Whitney-U-Test

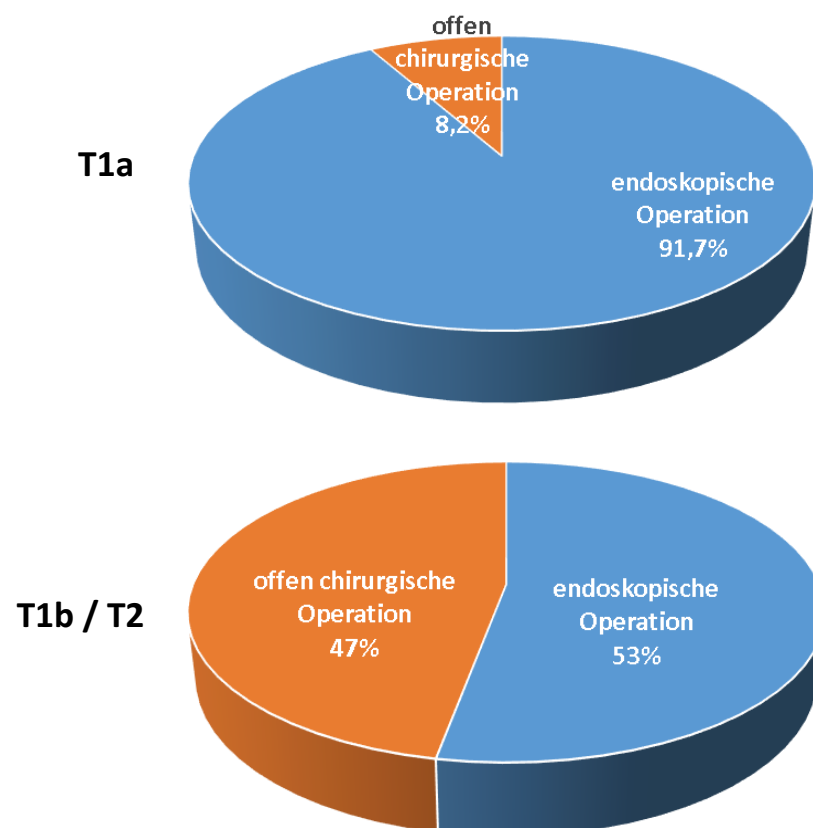
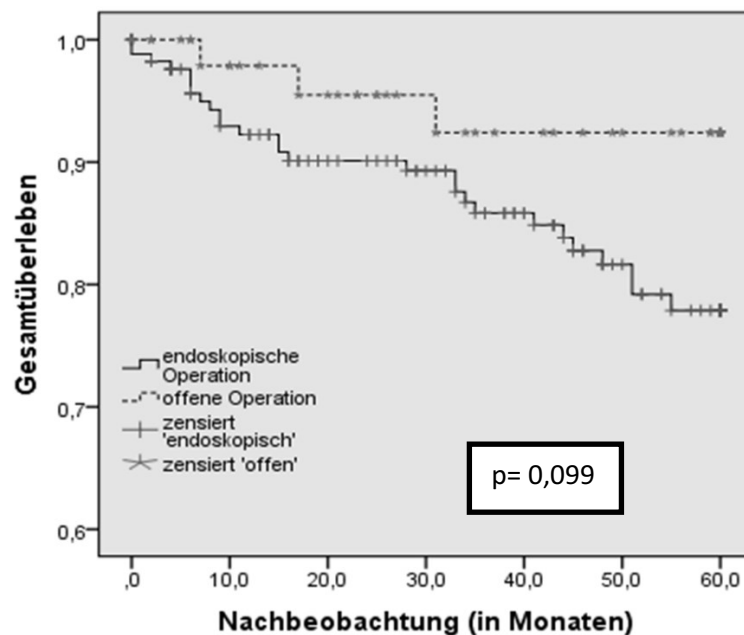


Abbildung 8: Anteile der Therapieverfahren nach Tumorausdehnung (T-Kategorie)

3.2. Onkologisches Outcome

3.2.1. Gesamtüberleben

Das beobachtete Gesamtüberleben betrug bei endoskopisch und offen chirurgisch operierten Patienten nach 2 Jahren 90,5% bzw. 95,3% und nach 5 Jahren 77,9% bzw. 92%. Absolut gesehen wurden innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren in der Gruppe endoskopisch operierter 26



(15,5%) versus 3 Todesfälle (5,9%) in offen chirurgischer

Abbildung 9: Gesamtüberleben der Operationsgruppen im Vergleich

Gruppe registriert. Zur Darstellung der Überlebenskurven (Abbildung 9 ff.) sei zu Beginn folgendes erwähnt: ‚zensierte Fälle‘ sind Patienten, die ohne Eintreten eines Ereignisses (Tod) aus dem beobachteten Kollektiv entfallen sind, z.B. durch Abbruch der onkologischen Nachsorge etc. Außerdem soll darauf hingewiesen werden, dass die Skala auf der Ordinate (Y-Achse) aufgrund weniger zu verzeichnender Todesfälle zur besseren Darstellung angepasst wurde und somit als Minimalwert die 0,6 (bzw. 60%) aufweist - nicht wie üblich den Nullpunkt. In der Analyse des Gesamtüberlebens ist aufgrund der wenigen Todesfälle die sonst übliche Berechnung der medianen Überlebenszeit nicht möglich gewesen. Es sind dadurch nur bedingt klare Aussagen zum Vergleich des Überlebens in beiden Gruppen möglich. Dennoch kann zur ersten Fragestellung dieser Studie zu einem Überlebensunterschied Folgendes berichtet werden: zunächst ist ein Unterschied im Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven erkennbar. Aufgrund zu geringer Anzahl an Todesfällen in der offen chirurgisch operierten Gruppe ist dieser statistisch gesehen nicht vom Zufall zu unterscheiden. Allenfalls lässt sich die Tendenz ablesen, dass offen chirurgisch operierte Patienten ein besseres Überleben aufwiesen (Abbildung 9).

Stratifiziert man die Überlebenskurven nach den T-Kategorien (T1a und T1b/2), erhält man einen p-Wert von 0,011 (Abbildung 10). Das heißt: der Vergleich beider

Operationsgruppen unterscheidet sich wesentlich, wenn die T-Kategorie miteinbezogen wird. Patienten mit größeren Tumoren hatten im Vergleich zur Gruppe der T1a-Tumoren ein schlechteres Überleben. Wurden die Operationsgruppen innerhalb der beiden T-Kategorie-Gruppen verglichen, so zeigte sich bei den größeren Karzinomen ein entscheidender Überlebensvorteil ($p=0,02$) für die offen chirurgisch operierten Patienten (Abbildung 10 rechts). Bei den T1a-Patienten konnte ein sichtbarer Unterschied statistisch nicht verifiziert werden, aufgrund fehlender Todesfälle in der offen chirurgischen Gruppe bei gleichzeitig niedriger Gruppengröße (Abbildung 10 links).

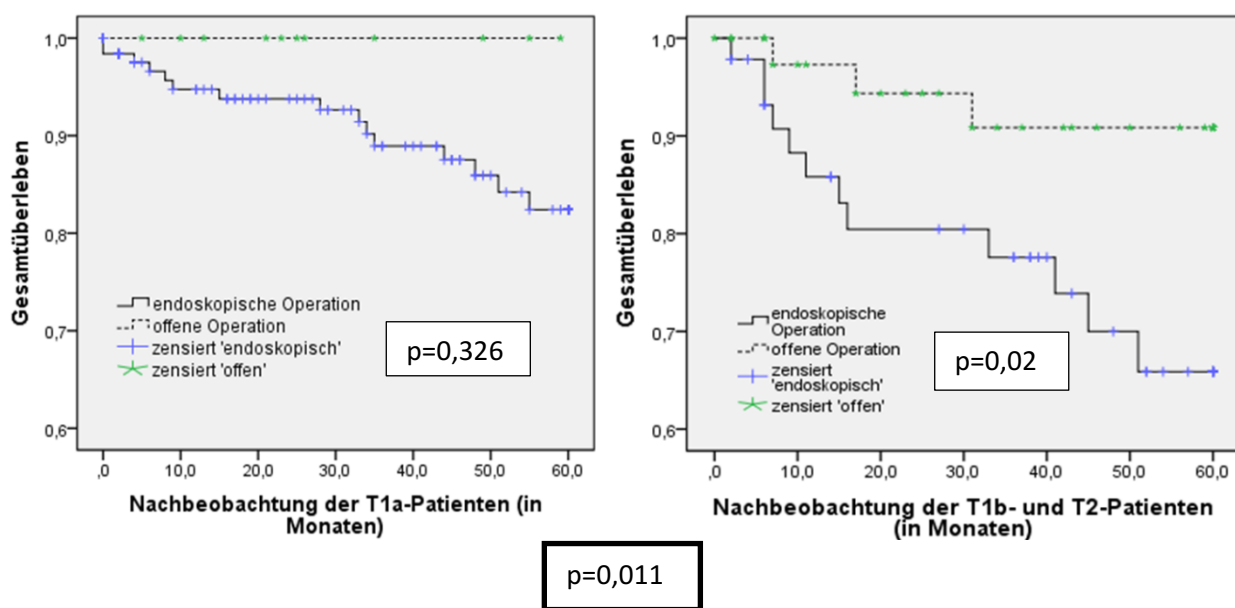


Abbildung 10: Vergleich der Operationsgruppen im Gesamtüberleben, getrennt nach Tumorgöße dargestellt

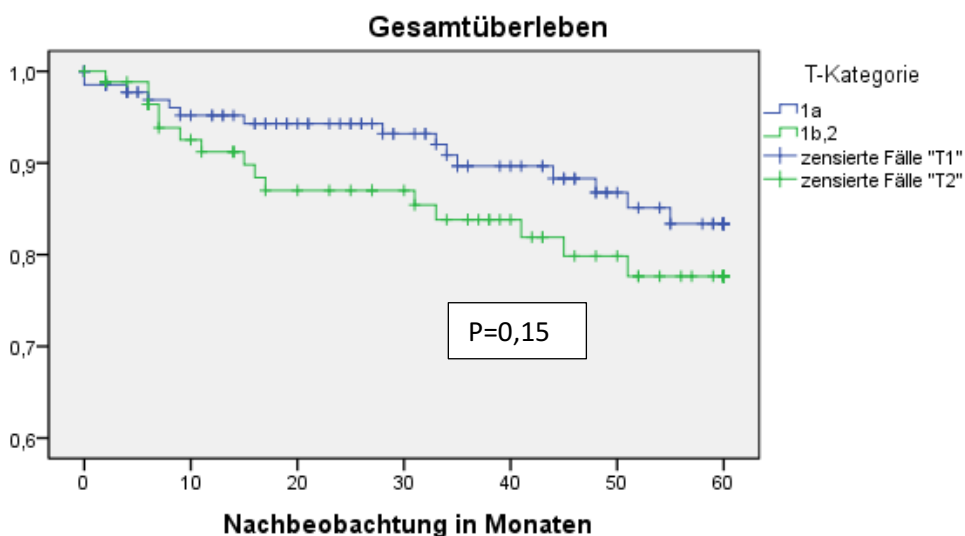


Abbildung 11: Gesamtüberleben - Vergleich der T-Kategorien

Im direkten Vergleich der Tumorstadien im Hinblick auf das Überleben zeigte sich mit einem p-Wert von 0,15 rechnerisch kein Unterschied (Abbildung 11).

Tabelle 15: Cox-Regression zum Gesamtüberleben			
		Hazard Ratio	p-Wert
Einfluss von	Therapie	4,3 (1,2-14,9)	0,021
	T-Kategorie	2,6 (1,2-4,5)	0,014

Durch eine Cox-Regression ist es möglich mehrere Variablen gleichzeitig mit in die Überlebensanalyse einfließen zu lassen. Außerdem bietet es den Vorteil eine Hazard Ratio (Risikoverhältnis zwischen Gruppen) zu berechnen. Zu diesem Zweck wurde besagtes Verfahren an die bisherige Analyse angeschlossen (Tabelle 15). Daraus geht hervor, dass die Wahl der Operationsmethode mit einer Hazard Ratio von 4,3 Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Das bedeutet, dass eine offen chirurgische Operation ein erhöhtes Risiko zu versterben mit sich bringt. Dabei ist jedoch das breite Konfidenzintervall zu beachten. Außerdem wies eine höhere T-Kategorie ein 2,6-faches Risiko auf, im Beobachtungszeitraum zu versterben.

3.2.2. Rezidiv freies Überleben

Gelingt bei primärer Tumoresektion keine vollständige Entfernung, kommt es vermehrt zu Rezidiven. Im Beobachtungszeitraum wurden bei 21 Patienten Tumorezidive erfasst. 15 davon traten in der endoskopischen Gruppe auf (8,9% aller endoskopisch Operierten), sechs in der offen chirurgischen Gruppe (11,7% aller offen operierten Patienten). Nach Auswertung des Chi-Quadrat-Tests (Tabelle 16) jedoch ist der Unterschied der Rezidivzahlen aufgrund niedriger Fallzahlen statistisch nicht relevant. Zur Behandlung von Rezidiven stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, welche von der primären Therapie abhängig sind. Ist eine weitere Teilresektion nicht mehr möglich und heilungsversprechend, muss der Larynx zur sicheren Tumorkontrolle komplett entfernt werden (Laryngektomie).

In unserem Kollektiv wurden in 3 von 15 Rezidivfällen nach endoskopischer Operation gegenüber 3 von 6 Fällen nach offen chirurgischer Operation totale Laryngektomien

durchgeführt (Abbildung 12). Es lässt sich anhand des hier untersuchten Kollektivs mutmaßen, dass nach endoskopischer Therapie häufiger eine Behandlung des Tumorrezidivs unter Erhalt des Larynx möglich war als nach offener Operation des Primärtumors, jedoch aufgrund niedriger Anzahl ohne Signifikanz.

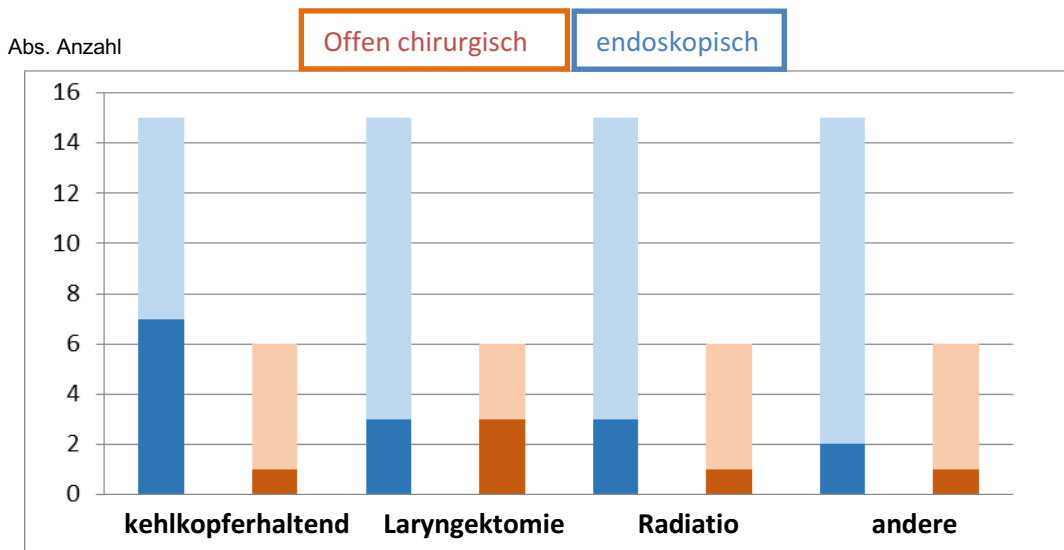


Abbildung 12: Anteil der Rezidivtherapien (kräftiger Farbton) an Gesamt-Rezidivanzahl (gesamte Säule) – Operationsgruppen im Vergleich

Hinsichtlich der Therapiemodalitäten der Rezidive ist statistisch gesehen eher von einem zufälligen Unterschied der Häufigkeiten auszugehen. Dennoch lässt sich dies als eine Tendenz festhalten. Mit jeweils drei Laryngektomien in jeder Gruppe betrug die Larynxerhaltungsrate nach endoskopischer Operation 98,2%, nach offen chirurgischer Operation 94,1% im gesamten Beobachtungszeitraum ($p=0,146$).

Die Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test ergab keinen Unterschied im Rezidiv freien Überleben zwischen beiden Operationsverfahren (Abbildung 13), auch dann nicht, nachdem die T-Kategorien als „Schichten“ miteinbezogen wurden (Abbildung 14). Wurden innerhalb der Schichten die Operationsverfahren verglichen, zeigten sich im Log-Rank Test ebenfalls keine Unterschiede (Abbildung 14). Man beachte nochmals die Anpassung der Skalen auf den Ordinaten zur korrekten Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven.

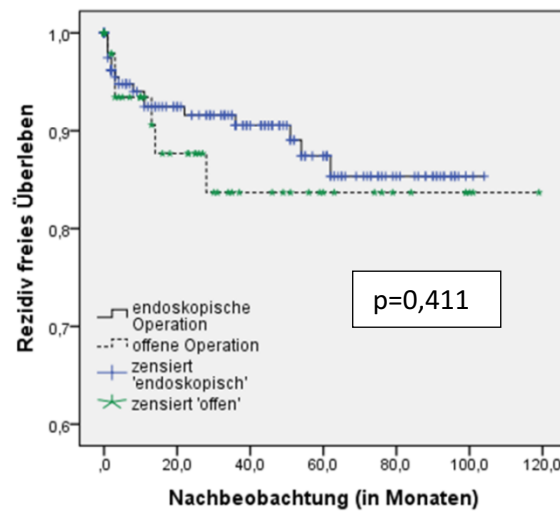


Abbildung 13: Rezidiv freies Überleben im Vergleich

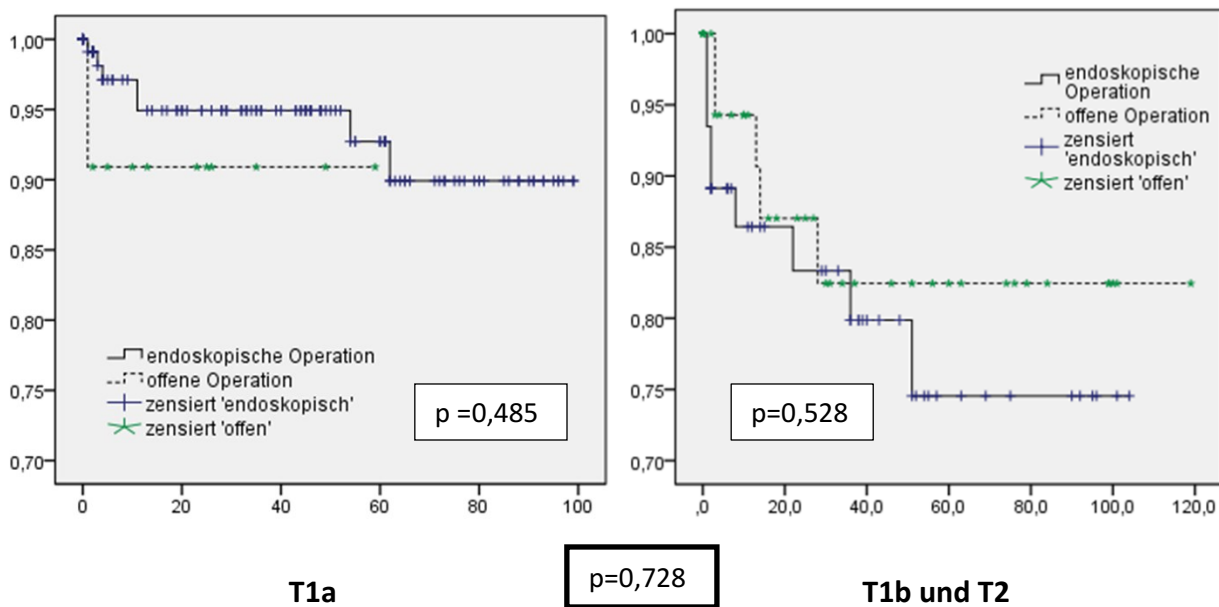


Abbildung 14: Rezidiv freies Überleben – nach T-Kategorie stratifiziert

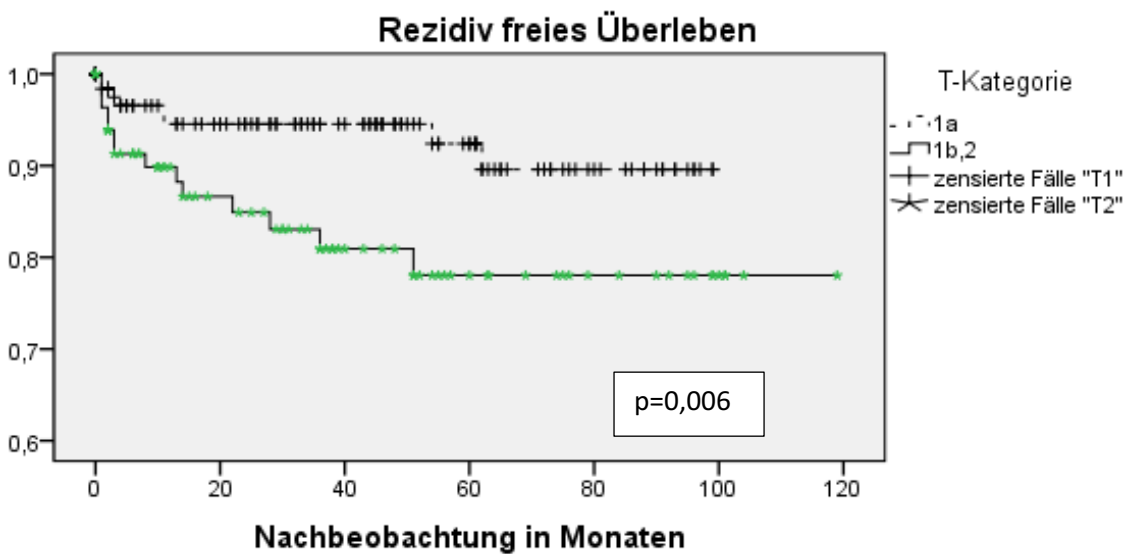


Abbildung 15: Vergleich der T-Kategorien im Rezidivaufkommen

In der Kaplan-Meier-Analyse konnte ein offensichtlicher Unterschied beim Auftreten eines Rezidivs zwischen den T-Kategorien auch statistisch nachvollzogen werden (Abbildung 15). Patienten mit einem T1b oder T2 Tumor weisen ein häufigeres Vorkommen von Rezidiven auf als T1a-Patienten. Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,006.

In der Cox-Regression zeigt sich weniger das Operationsverfahren als ausschlaggebend für ein höheres Rezidivrisiko (Hazard Ratio=1,21; p=0,712), als vielmehr der Einfluss der T-Kategorie: das Hazard beträgt 3,53 bei einem p-Wert von 0,011. Das bedeutet, dass Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (T1b/T2) ein geschätzt dreifach höheres Risiko für das Auftreten eines Rezidivs vorweisen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Rezidiv freies Überleben			
(Beobachtungsdauer maximal 10 Jahre, n=219 Patienten)			
	endoskopische Operation	offene Operation	p-Wert
Anzahl Patienten	168	51	
Rezidive	15 (8,9%)	6 (11,8%)	0,588*
Rezidivtherapie (% der Rezidive in OP-Gruppe):			
Laryngektomie	3 (20%)	3 (50%)	0,433*
Larynxerhaltend	7 (47%)	1 (16,7%)	
Radiatio	3 (20%)	1 (16,7%)	
andere (LK-Entfernung)	2 (13%)	1 (16,7%)	
Larynxerhaltungsrate (in %)	98,2	94,1	0,140*
Rezidiv freies Überleben			0,532**
stratifiziert nach T-Kategorien			0,681**
	Hazard Ratio		
Einfluss von Operation	1,21 (0,44 - 3,33)		0,712***
Einfluss von T-Kategorie	3,53 (1,34 - 9,32)		0,011***

*: Exakter Test nach Fisher

**: Log-Rank-Test

***: Cox-Regression

Um zu untersuchen, ob ein Rezidivaufreten mit dem Ereignis Tod einhergeht, wurde mit einer Kreuztabelle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt und ein p-Wert von 0,011 erhalten. Es bestand also ein Zusammenhang zwischen Rezidiv und einem Todesereignis. Außerdem konnte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests der angenommene Zusammenhang zwischen Auftreten eines synchronen oder metachronen Zweitumors und dem Ereignis Tod bestätigt werden (Tabelle 17).

Tabelle 17: Einflussfaktoren auf das Überleben			
	Patient		p-Wert
	gestorben	lebend	
Rezidiv aufgetreten:			
ja	7 (31,8%)	14 (68,2%)	0,011*
nein	22 (11,4%)	176 (88,6%)	
Zweitumor aufgetreten:			
ja	7 (44%)	9 (56%)	0,00018*
nein	22 (10,8%)	181 (89,2%)	

*: Chi-Quadrat-Test

3.3. Funktionelles Outcome bezüglich der Stimmfunktion

Von insgesamt 65 männlichen Patienten sind Stimmanalysen ausgewertet worden: 43 aus der Gruppe der endoskopisch operierten und 22 aus der Gruppe der offen chirurgisch operierten Patienten. Da nicht bei jedem Patienten sowohl präoperativ als auch postoperativ eine Stimmuntersuchung durchgeführt wurde, ist die Verfügbarkeit der Parameter bei insgesamt 200 männlichen Patienten in folgender Graphik veranschaulicht:

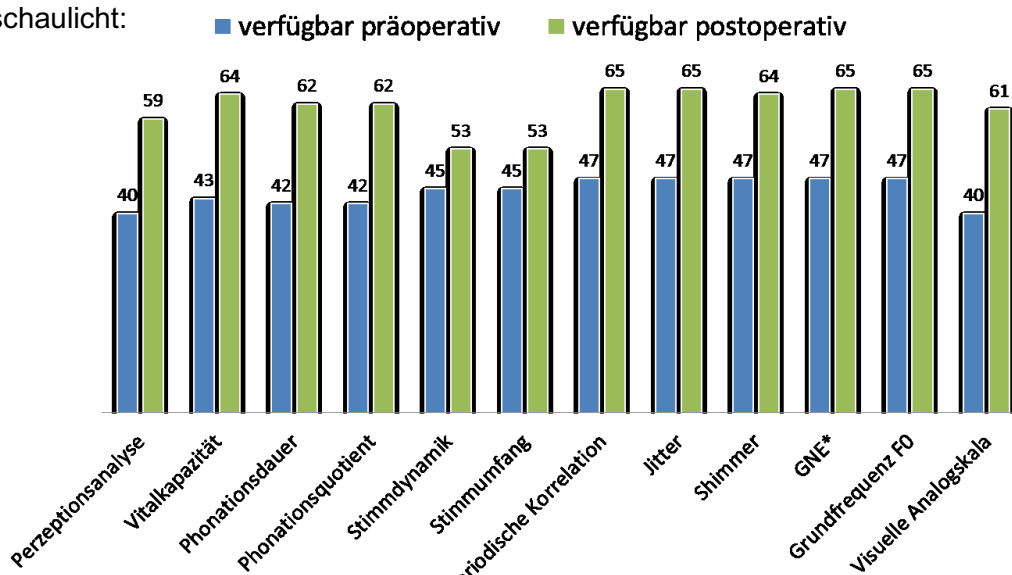


Abbildung 16: absolute Anzahl an Stimmanalysewerten je nach Parameter (65 Patienten)

Zur statistischen Auswertung der Stimmanalysen sei zu Beginn noch klärend erwähnt: es handelt sich lediglich um eine explorative Datenanalyse, die einen Überblick über mögliche Veränderungen der Stimmgüte-Parameter gewähren soll, ohne eine feste Hypothese zu stützen oder zu entkräften. Jegliche Wertveränderung, die durch einen kleinen p-Wert angezeigt ist, soll nur als ein Trend aufgefasst werden und bedarf einer genaueren Nachuntersuchung. Aus diesem Grund wird vom Gebrauch von „Signifikanzen“ im Folgenden grundsätzlich abgesehen.

3.3.1. Einfluss durch Tumorresektion

Im prä-post operativen Vergleich aller Patienten zeigten sich bei einem Großteil der Parameter niedrige P-Werte, die auf eine Veränderung der stimmlichen Leistung nach der Operation hinweisen. In den meisten Fällen handelt es sich um eine Verschlechterung (Tabelle 18).

Tabelle 18: Ergebnisse der Stimmdiagnostik des Gesamt-Kollektivs im prä- und postoperativen Vergleich							
			Präoperativ		Postoperativ		p-Wert*
			(Min-Max)	Median	(Min-Max)	Median	
Perzeptionsanalyse (RBH):							
	R		0-3	1	0-3	1	0,981
	B		0-3	0	0-3	1	0,000
	H		0-3	1	0-3	2	0,069
	Summe		0-7	3	0-8	4	0,011
Aerodynamik							
	Tonhaldedauer [s]		7-34	14	3-37	11	0,000
	Vitalkapazität [ml]		2000-4700	3000	1300-5500	2800	0,002
	Phonations-Quotient [ml/s]		82,4-450,0	226,1	72,9-1066,7	265,9	0,001
Akustische Messungen							
	Stimmfeld: Dynamik [dB]		8-45	21	3-47	22	0,118
	Bandbreite [HT]		4-45	26	8-49	22	0,013
	Heiserkeitsdiagramm: Jitter [%]		0,4-32,8	2,68	0,33-36,4	6,21	0,000
	Shimmer [%]		5,7-50,6	16,20	2,2-64,7	25,02	0,001
	Grundfrequenz [Hz]		108-271,9	149,8	103,1-362,1	161,4	0,009
	GNE		0,18-0,66	0,398	0,13-0,7	0,316	0,000
	Periodische Korrelation		0,6-0,9	0,952	0,52-0,99	0,890	0,000
Selbsteinschätzung							
	VAS		1-5	4	1-5	3	0,014
*: Wilcoxon-Paarvergleichstest							

Die Behauchtheit und Heiserkeit der Stimme zeigten einen Anstieg des Medians, was auf einen Verlust der subjektiv eingeschätzten Stimmqualität zwischen prä- und postoperativer Stimmanalyse schließen lässt (Abbildung 17). Die Aerodynamik-Werte (Tonhaldedauer und Vitalkapazität) wiesen ebenso eine deutliche Verschlechterung auf. Der daraus berechnete Phonations-Quotient erfuhr konsequenterweise ebenso eine deutliche Steigerung seines Durchschnittswertes sowie eine deutliche Zunahme

der Wertestreuung (Abbildung 18, Tabelle 18). Die Bandbreite in der Stimmfeldmessung war vermindert und sämtliche Werte des Heiserkeitsdiagramms (Jitter, Shimmer, Grundfrequenz, GNE und periodische Korrelation) zeigten tendenziell schlechtere Ergebnisse als präoperativ (Abbildungen 20-25). In der Selbstevaluation des Patienten an der visuellen Analogskala (VAS) dagegen veränderte sich der Median von 4 auf 3, was eine leichte Verbesserung der stimmlichen Einschätzung andeutet (Abbildung 26).

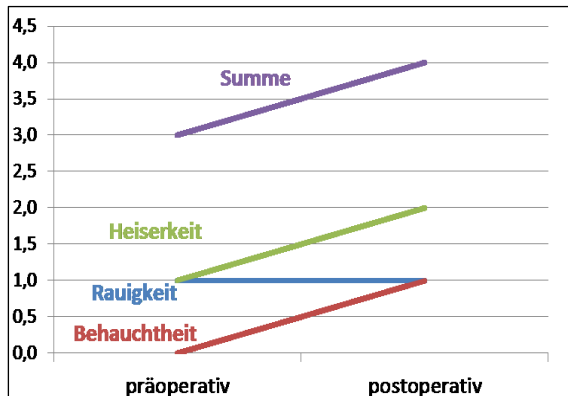


Abbildung 17: Entwicklung der Perzeptionsanalyse

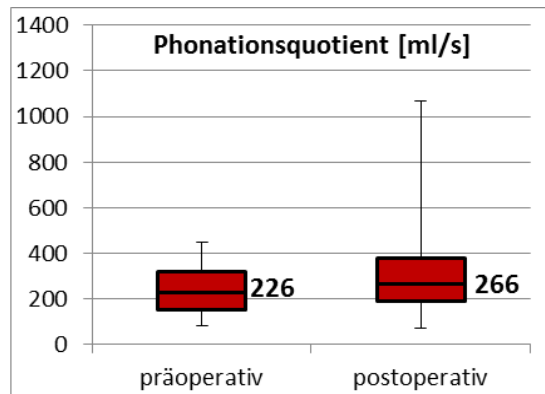


Abbildung 18: Entwicklung der Aerodynamik (Median eingezeichnet)

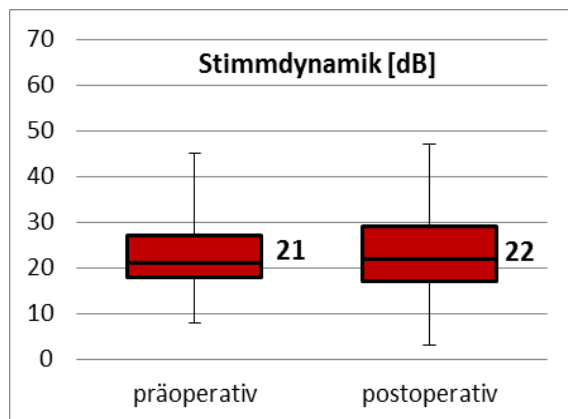


Abbildung 19: Entwicklung der Stimmodynamik

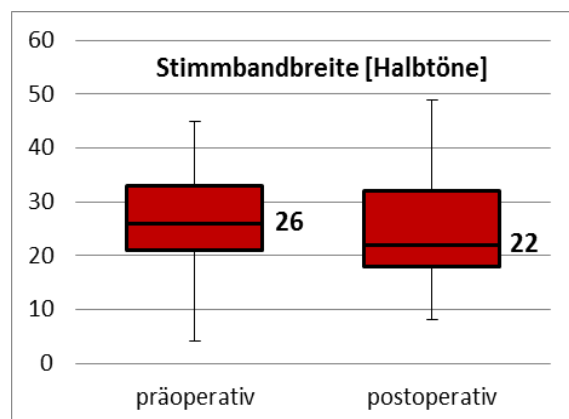


Abbildung 20: Entwicklung der Stimmbandbreite

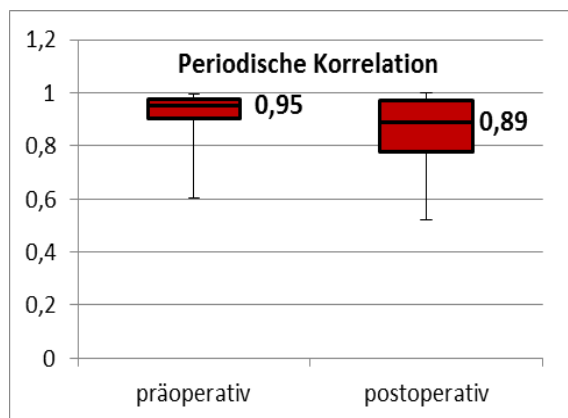


Abbildung 21: Entwicklung der akustischen Messung (period. Korrelation)

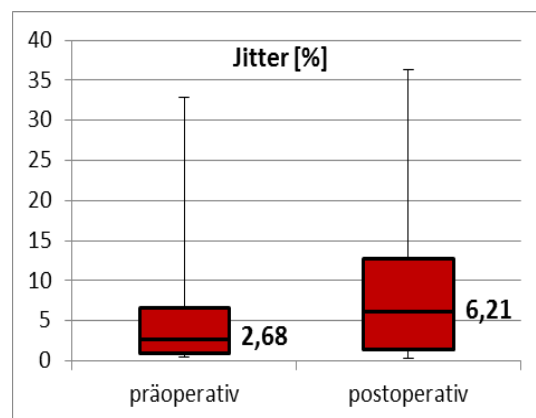


Abbildung 22: Entwicklung der akustischen Messung (Jitter)

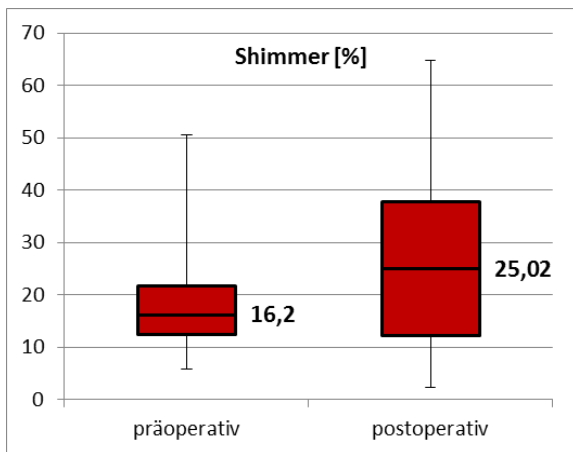


Abbildung 23: Entwicklung der akustischen Messung (Shimmer)

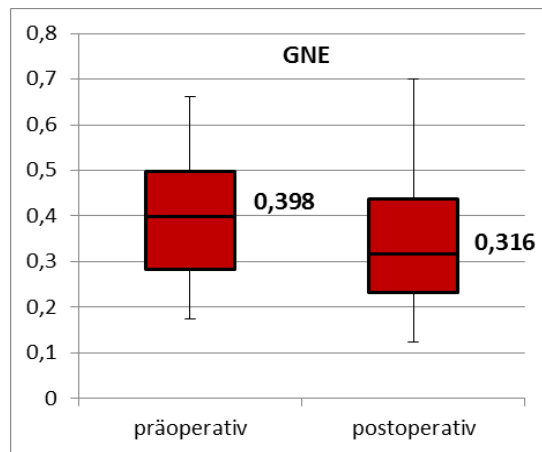


Abbildung 24: Entwicklung der akustischen Messung (GNE)

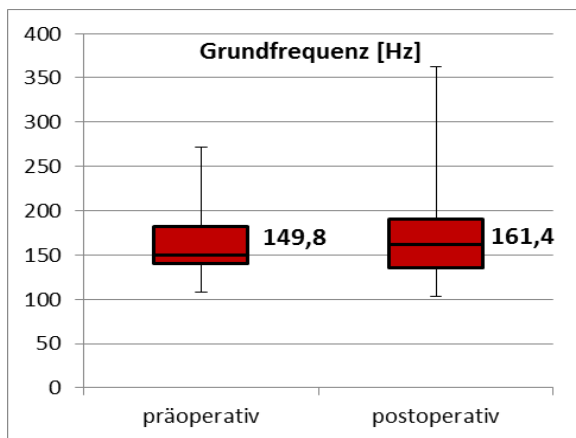


Abbildung 25: Entwicklung der akustischen Messung (Grundfrequenz)

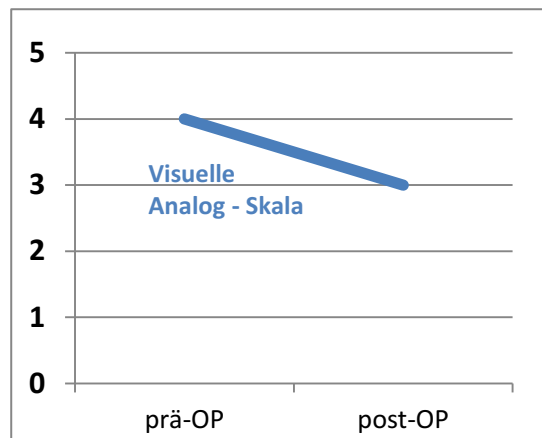


Abbildung 26: Entwicklung der Selbsteinschätzung des Patienten
(VAS: 1 = gut; 5 = schlecht)

3.3.2. Vergleich zwischen T1 und T2

Nicht nur der Einfluss der Operationsmethode, sondern vielmehr der Einfluss der Tumorgröße wurde untersucht, um so womöglich deutlicher die Auswirkung auf die Stimmqualität aufzudecken, denn: je größer der Tumor, desto mehr Gewebedefekt liegt postoperativ vor, welcher sich in veränderten Stimmwerten zeigen lassen kann. Bei Patienten, die ein T1b- oder T2-Karzinom hatten, unterscheiden sich postoperativ die Werte von den T1a- Patienten in folgenden Parametern:

- Jitter und Shimmer sind deutlich erhöht
- Periodische Korrelation und GNE sind deutlich erniedrigt

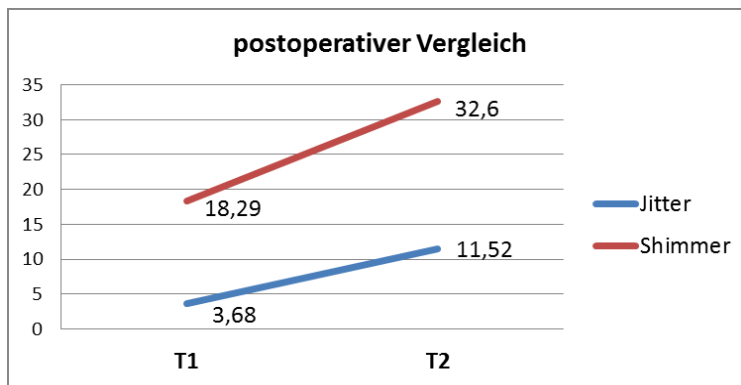


Abbildung 27:
postoperative Werte der
T-Kategorien im Vergleich
(I)

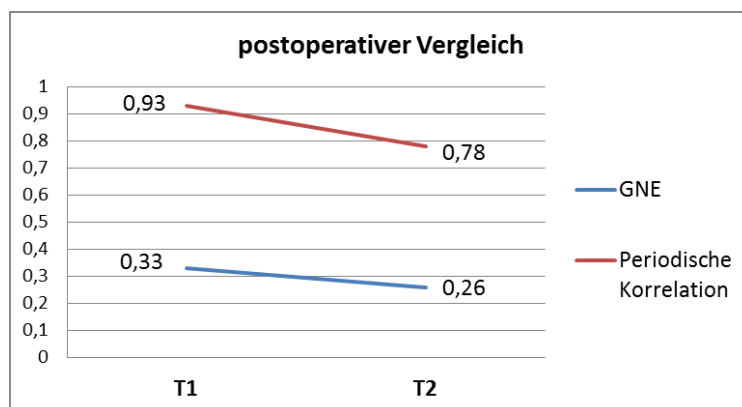


Abbildung 28:
postoperative Werte der
T-Kategorien im
Vergleich (II)

Diese Beobachtung kann darauf hinweisen, dass die Resektion eines größeren Tumors in einer schlechteren stimmlichen Verfassung resultiert. Dabei sind Jitter, Shimmer, periodische Korrelation und GNE möglicherweise sensitive und hierfür geeignete Parameter.

Vergleicht man folgende Tabellen miteinander, in denen die prä- und postoperativen Stimmveränderungen nach T-Kategorie getrennt dargestellt sind, so ergibt sich ein Hinweis darauf, dass die Resektion der T2-Karzinome (Tabelle 20) bei mehr Parametern der Stimmanalysen (besonders bei denen des Heiserkeitsdiagramms) einen Unterschied der Werte verursachte, als die Resektion der kleineren Tumore (Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse der Stimmdiagnostik im prä- und postoperativen Vergleich (T1-Kategorie)						
T1-Kategorie		Präoperativ		Postoperativ		p-Wert*
		(Min-Max)	Median	(Min-Max)	Median	
Perzeptionsanalyse (RBH)						
	R	0-2	1	0-3	1	1,000
	B	0-2	0	0-3	1	0,011
	H	0-3	1	0-3	1	0,202
	Summe	0-7	2,5	0-8	4	0,113
Aerodynamik						
	Tonhaltedauer [s]	7-34	12	5-37	11	0,021
	Vitalkapazität [ml]	2000-4500	2900	1500-5500	2800	0,006
	Phonations-Quotient [ml/s]	82,35-450	233,33	72,97-580,00	266,25	0,114
Akustische Messungen						
	Stimmfeld: Dynamik [dB]	8-45	21,5	3-45	22,0	0,158
	Bandbreite [HT]	15-45	25,5	12-45	23,0	0,018
	Heiserkeitsdiagramm: Jitter [%]	0,44-15,01	2,48	0,33-27,22	3,68	0,065
	Shimmer [%]	5,98-50,57	15,37	2,22-61,3	18,29	0,170
	Grundfrequenz [Hz]	108,0-235,9	149,65	115,1-274,1	163,15	0,036
	GNE	0,234-0,661	0,433	0,16-0,701	0,331	0,012
	Periodische Korrelation	0,82-0,995	0,955	0,637-0,998	0,928	0,136
Selbsteinschätzung						
	VAS	1-5	4	1-5	3	0,124
*: Wilcoxon-Paarvergleichstest						

*: Wilcoxon-Paarvergleichstest

Tabelle 20: Ergebnisse der Stimmdiagnostik im prä- und postoperativen Vergleich (T2-Kategorie)							
T2-Kategorie			Präoperativ		Postoperativ		p-Wert*
			(Min-Max)	Median	(Min-Max)	Median	
Perzeptionsanalyse (RBH)							
		R	0-3	1	0-3	1	0,960
		B	0-3	0	0-3	1,5	0,028
		H	0-3	1	0-3	2	0,215
		Summe	2-7	3	0-7	5	0,031
Aerodynamik							
	Tonhaltedauer [s]		8-34	20	3-29	10	<0,001
	Vitalkapazität [ml]		2200-4700	3200	1300-4800	3050	0,156
	Phonations-Quotient [ml/s]		108,7-387,5	184,375	121,43-1066,6	269,23	0,002
Akustische Messungen							
	Stimmfeld: Dynamik [dB]		9-36	23	12-47	23,5	0,510
	Bandbreite [HT]		4-43	27,5	8-49	25,5	0,354
	Heiserkeitsdiagramm: Jitter [%]		0,45-32,81	3,86	0,33-36,4	11,52	0,001
	Shimmer [%]		5,71-44,33	18,68	5,4-64,72	32,60	0,001
	Grundfrequenz [Hz]		129,2-271,9	166,25	103,1-362,1	169,35	0,113
	GNE		0,175-0,629	0,309	0,125-0,62	0,259	0,011
	Periodische Korrelation		0,602-0,992	0,933	0,522-0,994	0,775	<0,001
Selbsteinschätzung							
	VAS		2-5	5	1,5-5,0	3,25	0,064
*: Wilcoxon-Paarvergleichstest							

*: Wilcoxon-Paarvergleichstest

3.3.3. Postoperativer Vergleich zwischen den Operationsgruppen

Zur Beantwortung einer der Kernfragen dieser Untersuchung, ob ein Unterschied im stimmlichen Outcome zwischen den Patienten beider Operationsverfahren besteht, wurden die postoperativ erhobenen Stimmergebnisse verglichen. Werden lediglich die Mediane betrachtet, weisen offen chirurgische Patienten bei Abweichung von der Vergleichsgruppe etwas schlechtere Werte auf, mit Ausnahme der Perzeption und der Vitalkapazität. Diese sind jedoch statistisch nicht nachzuweisen und somit nicht haltbar. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass die Entscheidung über das operative Vorgehen zur Tumorentfernung keine Auswirkungen hinsichtlich des stimmlichen Endergebnisses hatte (Tabelle 21).

Tabelle 21: postoperative Ergebnisse der Stimmdiagnostik bei endoskopisch und offen operiertem Larynxkarzinom							
Postoperativ		Endoskopische Therapie		Offen chirurgische Therapie		P-Wert*	
		(Min-Max)	Median	(Min-Max)	Median		
Perzeptionsanalyse (RBH)							
	R	0-3	1,0	0-3	1,0		0,474
	B	0-3	1,0	0-3	1,0		0,774
	H	0-3	2,0	0-3	2,0		0,163
	Summe	0-8	4,0	0-7	5,0		0,179
Aerodynamics							
	Tonhaltedauer [s]	3-37	11,5	3-29	10		0,575
	Vitalkapazität [ml]	1400-5500	2800,0	1300-4800	2900		0,635
	Phonations-Quotient [ml/s]	73-1066,7	250,0	121,43-640,0	272,5		0,895
Akustische Messungen							
	Stimmfeld: Dynamik [dB]	3-47	23	9-33	20		0,161
	Bandbreite [HT]	8-49	23	10-40	19		0,215
	Heiserkeitsdiagramm: Jitter [%]	0,4-36,4	4,41	0,33-26,3	8,24		0,202
	Shimmer [%]	5,48-64,72	20,98	2,22-50,44	27,84		0,358
	Grundfrequenz [Hz]	115,1-334,4	158,0	103,1-362,1	165,6		0,739
	GNE	0,125-0,701	0,333	0,16-0,659	0,285		0,153
	Periodische Korrelation	0,522-0,994	0,924	0,565-0,998	0,836		0,063
Selbsteinschätzung							
	VAS	1-5	3,0	1,5-5	3,25		0,702
*: Mann-Whitney-U-Test							

3.4. Peri- und postoperativer stationärer Verlauf

Nicht nur das onkologische Endergebnis und die Funktion der Stimme sind Kriterien, die in die Therapiewahl miteinfließen, sondern auch der stationäre Verlauf mit zu erwartenden Komplikationen. In unserer abschließenden Analyse wurden Informationen zum postoperativen stationären Verlauf, den nötigen Interventionen und den Komplikationen zusammengetragen und verglichen. Es zeigte sich nach Auswertung des operativen Gesamtkollektivs ein deutlicher Unterschied in der

durchschnittlichen stationären Aufenthaltszeit nach dem Eingriff, dem Bedarf an Tracheotomien und Magensonden, sowie im Auftreten von Emphysemen (von unkompliziert bis interventionspflichtig) zu Ungunsten der offen chirurgisch operierten Patienten. Bei endoskopisch operierten Patienten traten lediglich öfter Blutungen (intra- und postoperativ) im Resektionsbereich auf, die jedoch aufgrund des geringen Anteils am Kollektiv keine statistische Relevanz erreichten. Der Bedarf an Re-Operationen bestand in beiden Gruppen bei etwa 50% der Patienten. Darunter zählen jedoch sowohl Nachresektionen oder Probeexzisionen zur Tumorkontrolle, als auch stimmfunktionsverbessernde Maßnahmen wie Mikrolaryngoskopien mit Granulations-, Narben- oder Synechieabtragungen (Tabelle 22).

Tabelle 22: peri- und postoperativer Verlauf und Komplikationen						
			endoskopisch	offen chirurgisch		p-Wert
Gesamt Patientenzahl			168	51		
stat. Aufenthalt postoperativ (Median in Tagen)			3	12,5		<0,001 ¹
	min.-max.		1 - 14	6 - 92		
Re-Operation bis zu 6 Monate nach primärer Tumorresektion (%)			85 (51)	25 (49)		nicht sign. ²
Tracheotomien, Anzahl (%)			2 (1,2)	50 (98)		<0,001 ²
Dauer des Tracheostoma (Median in Tagen)			k.A.	9,5		
	min.-max.			2 - 218		
operativer Tracheostoma-Verschluss, Anzahl (%)			k.A.	40 (80)		
Magensonden, Anzahl (%)			0	10 (19,6)		<0,001 ²
Komplikationen, Anzahl (%):						
	Blutungen		7 (3,6)	0		nicht sign. ²
	intraoperativ		4	0		
	postoperativ		3	0		
	Infektionen		0	0		
	Pneumonien		0	2 (3,9)		nicht sign. ²
	Emphysem		0	5 (9,8)		<0,01 ²
	Dysphagie		0	1 (2)		nicht sign. ²
	andere		4* (2,4)	4** (7,8)		nicht sign. ²
		*: Aryödem, Hämatom sub- glottisch und am Gaumenbogen		**:: Aryödem, submentale Einblutung, Aspirationsneigung, hypertensive Krise		
	¹ Mann-Whitney-U-Test, ² Exakter Test nach Fisher					

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse wurden 238 Patienten identifiziert, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 01.09.2013 in der HNO-Abteilung des Uniklinikums Gießen aufgrund eines frühen Larynxkarzinoms behandelt wurden. Dabei wurden sowohl operative als auch nicht-operative Verfahren zur primären Tumorkontrolle angewandt. Grundüberlegung dieser Studie war, einen umfassenden Überblick über den Einfluss der operativen Tumorkontrolle sowohl auf das Gesamtüberleben, als auch auf stimmfunktionelle Aspekte sowie den postoperativen Verlauf an einem großen monozentrisch erfassten Kollektiv am Uniklinikum Gießen zu geben. Für frühe Stimmlippenkarzinome hat die Laser-Resektion über endoskopischen Zugang (transoral) eine klar berechnete überlegene Indikation. Durch die gewebeschonende Resektion und die intraoperative Tumorkontrolle mittels Operationsmikroskop hat sich dieses Verfahren in den letzten Jahrzehnten mit vergleichbaren Ergebnissen in Tumorkontrolle und Überleben für frühe Glottiskarzinome in Deutschland und international etabliert. Offen chirurgische Verfahren, die in der HNO-Abteilung des Uniklinikums Gießen ebenso häufig durchgeführt wurden, ließen sich in diesem Kollektiv daher mit den endoskopischen Verfahren im Rahmen der Therapie der kleinen Tumore vergleichen. Zusätzlich beinhaltet diese Studie die Auswertung des funktionellen Outcome anhand eines mit anderen Studien vergleichbar großen Kollektivs. Solche Untersuchungen wurden in der Laser-Ära national nicht und international bisher kaum durchgeführt und publiziert. Ziel dieser Analyse war es, aufzudecken, ob sich bei offen chirurgischen Verfahren das onkologische Outcome, die postoperative Stimmfunktion und die Komplikationsrate zum endoskopischen Verfahren unterschieden.

Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf Fragestellung

Prinzipiell konnte mit 238 Patienten eine ausreichend große Studienpopulation akquiriert werden, um zunächst eine deskriptive Analyse über Patienten- und Tumoreigenschaften sowie über Anwendung der Therapieoptionen durchzuführen. Darin enthalten waren zunächst sowohl operative als auch nicht-operative Verfahren. Über den gesamten Beobachtungszeitraum erwies sich die Anwendung der Therapieoptionen als annähernd konstant: endoskopische Resektionen wurden stets bevorzugt, während die nicht operativen Verfahren eher einen kleinen Anteil ausmachten. Bei T1b/T2-Karzinomen stieg der Anteil der offen chirurgischen und nicht operativen Verfahren signifikant im Vergleich zum Anteil bei T1a-Karzinomen.

Zur Klärung der ersten Fragestellung, dem Vergleich der Operationsmethoden hinsichtlich des onkologischen Outcome, musste von den 19 Patienten, die sich einer primären Radio(chemo)therapie unterzogen, abgesehen werden. Damit entstand ein Kollektiv von 219 Patienten: 168 Patienten nach endoskopischer Resektion und 51 nach offen chirurgischer Resektion. Ein signifikanter Vorteil der offen chirurgisch operierten Patienten ließ sich dabei weder im Gesamtüberleben, noch im Rezidivaufreten, noch in der Larynxerhaltung abzeichnen. Die Verfahren waren den Erwartungen entsprechend statistisch gesehen gleichwertig. Allenfalls ließen sich Tendenzen ableiten: So betrug das Gesamtüberleben nach 5 Jahren 92% nach offener bzw. 77,9% nach endoskopischer Resektion. Nach endoskopischer Resektion war die Rezidivrate etwas niedriger (8,9% gegenüber 11,7% nach offen chirurgischer Operation) und in 98% der Fälle konnte der Larynx nach endoskopischer Resektion erhalten werden, während dies in 94% der Fälle nach offener Operation gelang. Lediglich innerhalb des Patientenkollektivs mit größeren Tumoren (T1b und T2) konnte nach offen chirurgischer Operation ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben festgestellt werden. Außerdem schien die T-Kategorie einen Einfluss auf das onkologische Outcome zu haben: Patienten mit T1b- und T2-Glottiskarzinomen verzeichneten ein deutlich schlechteres Rezidiv freies Überleben gegenüber T1a-Karzinom-Patienten. Nach Auswertung der postoperativ erhobenen Stimmanalysen war statistisch kein Unterschied zwischen den Resektionsverfahren zu erkennen. Lediglich die Tumorsektion an sich (also der Vergleich zwischen prä- und postoperativ erhobenen Stimmwerten) wirkte sich auf nahezu alle Analyseparameter negativ aus. Eine Ausnahme bildete dabei die Selbstbeurteilung der Patienten, die durch die Operation eine Verbesserung erfuhr. Ein Vergleich der Tumorgößen zeigte besonders bei den Parametern des Göttinger Heiserkeitsdiagramms einen Unterschied auf. Dabei verzeichneten Patienten mit T1b- und T2-Tumoren in Jitter, Shimmer, GNE und periodischer Korrelation schlechtere Ergebnisse postoperativ als Patienten mit T1a-Tumoren.

Hinsichtlich des peri- und postoperativen Verlaufs wurden bei offen chirurgisch operierten Patienten eine deutlich längere stationäre Aufenthaltsdauer, mehr Tracheotomien und Magensonden (intra- und postoperativ) verzeichnet. Des Weiteren traten vermehrt Komplikationen wie etwa Emphyseme im Gegensatz zum endoskopischen Verfahren auf. Selbst hinsichtlich des Bedarfs an Re-Operationen konnten offen chirurgische Verfahren keinen Vorteil verbuchen, wie zunächst vermutet, sondern hatten mit 50% der Patienten einen gleich großen Anteil an erneut operierten Patienten wie im endoskopisch operierten Kollektiv.

4.1. Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Die Diskussion der deskriptiven Ergebnisse soll in zwei Schritten erfolgen. Zunächst werden die Eigenschaften des Gesamtkollektivs betrachtet, welches sowohl die operativ als auch die nicht operativ versorgten Patienten beinhaltet. Erst im zweiten Schritt wird das operativ versorgte Kollektiv beleuchtet, welches für die onkologische und funktionelle Auswertung herangezogen wurde.

Deskriptive Analyse des Gesamtkollektivs

Patientenanzahl

Mit einem Patientenkollektiv von 238 ist diese Analyse von der Teststärke her vergleichbar mit anderen international publizierten Analysen von Kerr 2012 (n=234) und Remmelts 2013 (n=248). Jedoch weisen die genannten Studien einen höheren Anteil an nicht-operativ versorgten Patienten vor. Ein Grund dafür kann sein, dass im Gießener Uniklinikum stets die operative Versorgung im Vordergrund stand, während in Kanada (Kerr) und den Niederlanden (Remmelts) die Bestrahlung eine größere Rolle in der Patientenversorgung spielte. Deutlich größere Patientenzahlen weisen die Studien von Misono et al. 2014 (n=10429 gesamt, 6902 betrachtet) und Misono et al. 2015 (n=2338) vor, hier wurden jedoch lediglich landesweite Tumorregisterdaten in den USA ausgewertet, während es sich in vorliegender Studie um eine monozentrische Studie handelt.

Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter der Patienten aus dem gesamten Beobachtungszeitraum, die sowohl operativ als auch nicht operativ versorgt wurden, lag zu Therapiebeginn bei 66,1 Jahren (Spanne: 29,7-90,7 Jahre). Diese Angabe deckt sich mit verschiedenen Arbeiten (Mahler et al. 2010, Goor et al. 2007), etwas niedriger sind die Angaben aus dem deutschen epidemiologischen Register: Pantel et al. (2012) führen ein Durchschnittsalter von 64 Jahren laut Robert-Koch-Institut an, allerdings für die Gesamtheit der Larynxkarzinome (Stand 2010). In seiner Analyse beschrieb Peller ebenso einen Durchschnitt von 64 Jahren bei Männern und 65 Jahren bei Frauen im Jahre 2011, nachdem er vom Durchschnittswert 62 im Jahre 1998 gestiegen war (Peller et al. 2016). Im Bereich von durchschnittlich 63 Jahre befinden sich die Angaben aus weiteren Arbeiten (Bron und Soldati 2001), Stoeckli et al. 2003, Jones et al. 2004). Sjögren et al. hingegen hat mit durchschnittlich 70 Jahren ein vergleichsweise altes Patientenkollektiv (Sjögren et al. 2008b).

Die Altersspannweite von 30-91 Jahren in unserer Studie ist in der Literatur nicht außergewöhnlich. Mahler et al. (2010) hat eine nahezu deckungsgleiche Altersspanne. Sjögren et al. (Sjögren et al. 2008b) berichten sogar einen höheren Maximalwert von 95 Jahren. 27 Jahre alt war der jüngste Patient in der Studie von Olsen et al. (Olsen et al. 1993).

Diese Angaben gilt es im Vergleich der Überlebensraten ebenso zu berücksichtigen, da das frühe Glottiskarzinom an sich selten zu den Todesursachen zählt. Vielmehr sind ein Zweitkarzinom und der Allgemeinzustand Faktoren, die sich auf das Überleben auswirken.

In dieser Studie liegt mit 218 Männern und 20 Frauen ein Verhältnis von etwa 11:1 zwischen Männern und Frauen vor. In verschiedenen Analysen (Peller et al. 2016; Pantel und Guntinas-Lichius 2012; Schultz 2011; Kerr, Paul MD et al 2012) ist der Männeranteil bei einem Verhältnis von 7 : 1 nicht derart vorherrschend. In USA wird von Misono et al. (2014) sogar ein 5,7 : 1-Verhältnis errechnet. Dahingegen wird ein sehr hoher Männer-Anteil mit 16,5 : 1 bei Stoeckli et al. (Stoeckli et al. 2003) in einem Schweizer Kollektiv angegeben.

Anteile der Therapieverfahren

Über den Beobachtungszeitraum hinweg zeigt sich stets die endoskopische Resektion als die favorisierte Option der primären Tumorkontrolle vor der offen chirurgischen und der nicht operativen Therapie, die aus einer Radio(chemo)therapie bestand. So stieg der Anteil der nicht-operativen Therapieansätze von 2,9% unter den T1a-Patienten deutlich auf 15% unter Patienten mit T1b/T2-Tumoren. Diese Tendenz findet sich auch in weiteren Arbeiten: bei Stoeckli et al. bilden T2-Tumore 40% des bestrahlten Kollektivs, während sie in der operativ versorgten Gruppe nur 14% ausmachten (Stoeckli et al. 2003). In der Arbeit von Sjögren wurden T1b-Tumore zu 95% durch eine Radio(chemo)therapie behandelt, während die Patienten mit T1a-Karzinomen gleichermaßen – sowohl operativ als auch nicht operativ – versorgt wurden (Sjögren et al. 2008b). Ähnliche Beobachtungen machten Kerr et al. (Kerr, Paul MD et al 2012) und Remmelts et al. (Remmelts et al. 2013), die vermehrt niedrige T-Kategorien in der operativen Gruppe bzw. mehr T2-Karzinome nach Bestrahlung als nach Operation beschrieben.

Vergleich der Operationsgruppen (n=219)

Alter

In vorliegender Studie ergab der Vergleich der Altersverteilung, dass endoskopisch operierte Patienten mit $67,3 \pm 10$ Jahren durchschnittlich älter waren, als die Patienten der offen chirurgischen Gruppe mit $61,9 \pm 11,1$ Jahren. Auch Rosier et al. (Rosier et al. 1998) wandten in ihrer Analyse die endoskopische Laser-Resektion an einem durchschnittlich älteren Patientengut an („elderly people were more often treated by laser microsurgery“). Ähnliche Gewichtung der Altersverteilung jedoch ohne signifikante Werte zeigten Kehrl (Kehrl et al. 2003) und Milovanovic (Milovanovic et al. 2014) in ihren Arbeiten. Mögliche Gründe hierfür könnten die größere Belastung einer offen chirurgischen Resektion im Vergleich zum endoskopischen Vorgehen auf den Patienten sein: größeres Gewebstrauma, längere Operationsdauer und postoperative Komplikationen (Spector et al. 1999) wie Einschränkung der Luftpassage und des Schluckaktes (Gößler 2012, Arens 2012), um die wichtigsten Aspekte zu nennen. Dies muss somit für ältere Patienten kritisch abgewogen werden, wenn es nicht gar schon wegen eines schlechten Allgemeinzustandes kontraindiziert ist. Außerdem kann die Möglichkeit der sicheren Tumorentfernung und der Rekonstruktion der Glottisebene weitere Faktoren sein, die zu einer tendenziell häufigeren Anwendung an jüngeren Patienten führen.

Onkologisches Outcome

Vergleich der Operationsarten hinsichtlich des Gesamtüberlebens

In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten nach offen chirurgischer und endoskopischer Resektion nachgewiesen werden. Während in der endoskopischen Gruppe innerhalb von 5 Jahren nach der ersten Operation 26 von 168 Patienten (15,5%) verstarben, waren es nach offen chirurgischer Operation nur 3 von 51 (5,9%). Damit ergibt sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 77% respektive 93%. Dies spiegelt auch den Trend der gängigen Literatur wieder: mehrere Studien ((Rosier et al. 1998); (Olsen et al. 1993; Sachse et al. 2009) können ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen, führen aber tendenziell höhere Überlebensraten für Patienten nach offen chirurgischer Resektion auf (86-89% gegenüber 74-86% nach endoskopischer Operation). Milovanovic et al. (2014) und Pantel et al. (2011) weisen dagegen auf einen schwachen Überlebensvorteil nach endoskopischer Resektion hin. Die vergleichsweise niedrigen Überlebensraten von 39% nach offener Resektion

gegenüber 61% nach endoskopischer Resektion in letzterer Studie (ohne statistische Signifikanz) sind wahrscheinlich durch die Analyse von ausschließlich T2-Karzinomen und einer niedrigen Patientenzahl, bei der Einzelfälle mehr ins Gewicht fallen, zu erklären.

Wurden die T-Kategorien separat betrachtet, zeigte sich in vorliegender Studie ein wesentlicher Überlebensvorteil der Patienten mit T1b/2-Karzinom nach offen chirurgischem Vorgehen. Dies spiegeln auch die Therapieempfehlungen aus der Literatur wieder: Infiltration der vorderen Kommissur, wie sie bei T1b/2-Karzinomen vorliegt, bedeutet stets eine Herausforderung bei der Einstellung der Glottisebene durch das Laryngoskop (Voraussetzung der transoralen Resektion) und eine Gefahr der Infiltration des Knorpels aufgrund der anatomischen Nähe zueinander (Hartl et al. 2011). Nur wenige Millimeter Wachstum können an dieser Stelle den Unterschied zwischen einem kleinen oberflächlichen (T1) und einem knorpelinfiltrierenden Tumor (T3-4) ausmachen (Rödel et al. 2009), was in der präoperativen Diagnostik zum Fehl-Staging und der Wahl des falschen Verfahrens führen kann. Deswegen sei in diesem Fall eher von einer transoralen Resektion abzugehen. Hartl et al. (2011) führten in ihrem Review Arbeiten an (Peretti et al. 2004, Peretti et al. 2005), nach denen sich eine tiefe Ausbreitung in den paraglottischen Raum und zu den Taschenfalten deutlich auf die lokale Tumorkontrolle bei endoskopischer Resektion auswirkten (17% vs. 79% in gesamter T2-Gruppe). Sachse et al. dagegen sahen hinsichtlich des Rezidivaufkommens keinen Unterschied zwischen den Operationsmethoden bei T1-T2-Karzinomen mit Kommissurinfiltration. Der entscheidende Faktor für das Scheitern der primären Tumorkontrolle, was zum Auftreten von lokalen Rezidiven führte, war die Kommissurinfiltration an sich (Sachse et al. 2009).

Vergleich der Tumorgößen hinsichtlich des Gesamtüberlebens

Auch zwischen den Tumorgößen (T1a vs. T1b/T2) konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben beobachtet werden. Wie erwartet wiesen Patienten mit kleineren Tumoren ein tendenziell besseres Überleben auf ohne statistische Signifikanz: die 5-Jahres-Überlebensrate betrug etwa 84% für T1a- und 78% für T1b- und T2-Karzinom-Patienten. Dieses Erkenntnis deckte sich mit weiteren Studien: 85% bei T1 und 83% bei T2 nach Laser-Resektion (Stoeckli et al. 2003), sowie 91% bei T1 und 86% bei T2 nach offen chirurgischer Resektion (Giovanni et al. 2001).

Rezidiv freies Überleben

Wichtige Faktoren für das Auftreten von Rezidiven sind zunächst die Tumorausbreitung - besonders die Infiltration der vorderen Kommissur (Sachse et al. 2009) - die initiale Tumorkontrolle bei primärer Behandlung, sowie die weitere Risikofaktorexposition (Thomas et al. 1994). Neben der sicheren Tumorentfernung durch den Operateur bedarf es auch einer guten Compliance des Patienten, um das Rezidivrisiko gering zu halten. Ob eine Fortführung des Nikotinkonsums nach erhaltener Therapie im Gegensatz zum Sistieren des Rauchens nach Therapie ein höheres Rezidivaufreten zur Folge hatte, dazu lagen bisher keine Daten vor. Insgesamt wurde ein signifikant höheres Rezidivrisiko bei Rauchern gegenüber Nie-Rauchern festgestellt $HR= 1,07$ (Peterson et al. 2016). Auch Choby et al. assoziierten eine Raucher-Vorgeschichte mit einem signifikant höheren Rezidivaufreten (Choby et al. 2014). Eine regelmäßige Inanspruchnahme der Nachsorgetermine beeinflusst zwar nicht das Rezidivaufreten, ist jedoch möglicherweise bedeutsam zur Früherkennung derselben. Eine deutliche Auswirkung auf das Überleben durch regelmäßige Nachsorge konnte jedoch bisher nicht gezeigt werden. Vielmehr ist in der Nachsorge die Früherkennung von Zweitmalignomen bedeutsam, die bei Patienten mit Erstmalignomen mit hoher Heilungsrate (z.B. frühe Stimmlippenkarzinome) einen entscheidenden Einfluss auf das Langzeitüberleben haben. Hierbei konnte für das Fortführen des Rauchens ein höheres Risiko für Zweitmalignome festgestellt werden ($OR\ 2,9; 95\ \% \ CI\ OR\ 1.8-4.1$) (Simo et al. 2014).

In vorliegender Studie konnte nicht festgestellt werden, ob Patienten nach primärer Behandlung gegenüber Risikofaktoren weiterhin exponiert waren (davon kann man aber größtenteils ausgehen) oder welche Beweggründe es für ein vorzeitiges Ausscheiden aus dem Nachsorgeprogramm gab. Es bleibt immer noch die Möglichkeit, dass sie die Nachsorge in einer anderen Klinik oder HNO-Praxis fortführten, wovon die Daten nicht zur Verfügung standen. Dennoch sind dies Faktoren, die bei der Interpretation einer unterschiedlichen Rezidivhäufigkeit bedacht werden müssen.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums traten 15 Rezidive in der endoskopischen Gruppe und sechs Rezidive in der offen chirurgischen Gruppe auf, was 8,9% bzw. 11,8% der jeweiligen Gruppen entspricht. Ein signifikanter Unterschied wird dadurch nicht erreicht, was sicherlich auch an der niedrigen Ereigniszahl in der offen chirurgischen Gruppe liegt. Etwas höher liegen die Rezidivraten bei Kehrl et al. (Kehrl et al. 2003) mit 11% nach endoskopischer und 16% nach offen chirurgischer Operation. Die Aussage dieses Ergebnisses ist jedoch limitiert, da es sich um eine geringe Patientenzahl handelt ($n=46$) und somit jedes Ereignis mehr Gewicht hat. Der

leichte Vorteil der endoskopischen Patienten liegt wahrscheinlich darin begründet, dass besonders in der offen chirurgischen Gruppe Fälle mit Infiltration der vorderen Kommissur vorlagen. Dagegen führen de Campora (Campora et al. 2001) und Olsen et al. (Olsen et al. 1993) Rezidivraten an, die einen leichten Vorteil nach transzervikaler Resektion darstellen (4,9-12,2% gegenüber 11,8-17,8% nach endoskopischer Operation).

Werden die T-Kategorien miteinander verglichen, so zeigt sich in vorliegender Studie nach Kaplan-Meier-Methode ein deutlich höheres Rezidivaufreten in der Gruppe der T1b/T2 - Tumore: doppelt so viele Rezidivereignisse (14 vs. 7) bei deutlich kleinerem Kollektiv. Verschiedene Vergleichsstudien (Puxeddu et al. 2000, Eckel 2001) sehen ebenso Patienten nach Resektion eines kleinen Tumors, wenn auch nicht deutlich, aber tendenziell im Vorteil. Akyldiz et al. (2015) hingegen errechneten ein 5-Jahres Rezidiv freies Überleben von 88,3% bei T1-Patienten, während es bei T2-Patienten bei 93,8% lag. Dieser gegensätzliche Trend lässt sich evtl. durch die Tatsache erklären, dass sich in besagter Studie auf ein spezielles offen chirurgisches Verfahren („frontal anterior laryngectomy with epiglottic reconstruction“) konzentriert wurde, was ein kleineres Studienkollektiv (n=68) mit sich bringt.

Vergleich der Operationsverfahren hinsichtlich des Larynxerhalts

In vorliegender Analyse konnte bei einem großen Anteil der Patienten sowohl lokale Tumorkontrolle als auch Larynxerhalt erreicht werden: 98,2% nach endoskopischer Resektion bzw. 94,3% nach offen chirurgischer Resektion konnten unter Larynxerhalt operiert werden. Eine statistische Signifikanz konnte damit nicht erreicht werden. Dies spiegelt auch die recherchierte Literatur wieder, die Werte im Bereich 86,9-100% bei offen chirurgisch als auch bei endoskopisch operierten Patienten hinsichtlich des Larynxerhaltes aufführen. Bei Maurizi et al. (2005) wird ein signifikanter Unterschied zugunsten der endoskopischen Resektion berichtet (93,2 vs. 78,8% Larynxerhaltung). Absolut betrachtet waren es 9 bzw. 14 totale Laryngektomien. Aufgrund der deutlich kleineren Gruppe nach offen chirurgischer Resektion (n=66 vs. n=132 nach endoskopischer Resektion), wirken sich die Laryngektomien deutlicher auf die Erhaltungsrate aus. Eine Verzerrung durch unterschiedliche Tumoreigenschaften zwischen den Gruppen konnte jedoch in besagter Studie durch randomisierte Zuteilung gemindert werden.

Stimmfunktionelles Ergebnis

Der stimmfunktionelle Vergleich zunächst zwischen der Laser-Chirurgie und der Bestrahlung wirft kontroverse Meinungen auf. Geht man davon aus, dass der vorliegende Gewebedefekt nach Therapie der entscheidende Faktor für eine Veränderung der Stimmqualität ist, so liegt die Hypothese nahe, dass die Bestrahlung der operativen Therapie überlegen ist. Laut eines Review von Greulich et al. (2015) lässt sich dieser Zusammenhang nicht signifikant nachweisen. Nach den Daten aus acht verschiedenen Arbeiten ließ sich anhand des Vergleichs der VHI-Scores allenfalls ein tendenziell besseres Ergebnis bei Patienten nach Bestrahlung resümieren. Wegen fehlender randomisierter Studie sowie unzureichender Testpower der Studien lies sich jedoch kein aussagekräftiges Ergebnis erzielen.

In einer randomisierten Studie aus Finnland (Aaltonen et al. 2014) mit insgesamt 56 Patienten konnte in der Gesamtbeurteilung der Perzeption (mittels GRBAS-Skala) kein Unterschied festgestellt werden. Lediglich hinsichtlich der Behauchtheit der Stimme erzielten Patienten nach Bestrahlung signifikant bessere Ergebnisse. Zudem wurde dabei videolaryngoskopisch ein besserer Glottisschluss diagnostiziert, sowie in der Selbstevaluation geringere Auswirkungen der Heiserkeit auf den Alltag angegeben. Eine gewisse Verzerrung durch Selektion bei der Akquirierung der Patienten konnte nicht vermieden werden, da sich nur schätzungsweise 20% der in Frage kommenden Patienten zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärten.

In der weiteren Recherche ist kein deutlicher Vorteil für eines der Verfahren hinsichtlich der Stimmqualität zu erkennen. Die Studienlage bietet teils keinen statistischen Unterschied zwischen den Verfahren (Cohen et al. 2006, Czecior et al. 2012), teils marginale Vorteile der Laser-Chirurgie (van Gogh et al. 2012), teils bessere Ergebnisse nach Bestrahlung (Jotic et al. 2012).

Zurück zur ursprünglichen Analyse hinsichtlich der Stimmfunktion zwischen den chirurgischen Verfahren:

Patientenkollektiv für die stimmfunktionelle Analyse

Stimmanalysen von maximal 65 Patienten standen in vorliegender Studie zur Verfügung. Die Vollständigkeit der Werte schwankte zwischen den Zeitpunkten der Erhebung (mehr post- als präoperativ erhoben) sowie zwischen den Parametern. Lediglich mit einer etwas geringeren Probandenanzahl (n=53-57) ließen sich weitere

Studien finden, dabei lag entweder ein ausgewogenes Verhältnis zwischen endoskopischer und offen chirurgischer Operation vor (Schindler et al. 2004; Keilmann et al. 1996) oder ein Überwiegen der offen chirurgisch versorgten Patienten mit einem ungefähren Verhältnis von 2:1 (Jotic et al. 2012; Lorenz et al. 2013). Vergleichbare Anteile der Operationsmethoden konnten bei einem Kollektiv von 46 Patienten durch Lachowska et al. vorgewiesen werden (2011). Kleinere Untersuchungskollektive (n=10-32) kamen zustande, weil Patienten nur eines Operateurs (Böckler et al. 1999) oder mit Zustand nach speziellen Operationsverfahren (Zacharek et al. 2001; Bron L et al. 2002; Schindler et al. 2005; Oysu und Aslan 2006; Schindler et al. 2007) untersucht wurden. Insgesamt war die Studienlage (besonders aktuelle Analysen mit dem Vergleich der Operationsarten) nicht derart ergiebig, wie sie in der Überlebensanalyse vorlag. Außerdem sind die vorliegenden Studien von relativ kleinen Patientenzahlen und damit von einer geringen Testpower geprägt.

Prä- und postoperativer Vergleich

Der Einfluss der Resektion an sich auf die Stimmergebnisse warf eine gewisse Diskrepanz auf: während unsere Analyse einen Hinweis darauf gibt, dass sich der überwiegende Anteil der objektiv und subjektiv erhobenen Parameter verschlechterten, so hat sich für die Selbsteinschätzung der Patienten eher ein positiver Trend ereignet. Ein vergleichbares Resümee wurde in einer Multicenterstudie zum ELS-Protokoll verfasst: nur schwache Korrelationen liegen zwischen objektiv erhobenen Parametern und der Selbstevaluation der Patienten vor (Friedrich und Dejonckere 2005). Auch maschinell gemessen schwer dysphone Patienten beurteilten ihre Stimme oft nur als moderat eingeschränkt (Schindler et al. 2007). Bei Keilmann et al. konnte ebenso keine Korrelationen zwischen objektiv und subjektiv erhobenen Werten aufgedeckt werden (Keilmann et al. 1996). Insgesamt spielen verschiedene Faktoren in die Selbstbeurteilung mit hinein u.a. auch die Erwartungshaltung des Patienten, was mitunter divergierende Ergebnisse hervorrufen kann („Zufriedenheitsparadox“ von Bindewald et al. 2007). Deswegen sollte in Schwankungen der Selbstbeurteilungen nicht allzu viel hineininterpretiert werden, da es sich um subjektive und damit von verschiedenen Individuen erhobene Werte handelt. Um den Erfolg einer Therapie abzuschätzen, ist dennoch die Evaluation für den behandelnden Arzt und den Patienten unerlässlich.

Vergleich zwischen Tumorkategorien T1a und T1b/T2

Generell unterscheidet sich die Aufteilung anhand der T-Kategorie darin, ob die Stimmlippen einseitig oder beidseits befallen sind. Die Resektion eines beidseitigen

Tumors verursacht tendenziell öfter eine Stimmveränderung durch den Miteinbezug der vorderen Kommissur, welche eine Schlüsselrolle für das funktionelle Ergebnis hat (Sittel et al. 1998; Böckler et al. 1999). Die Integrität des Stimmapparates ist gestört, was in einem insuffizienten Glottisschluss und einer vermehrten Heiserkeit resultiert. In vorliegender Studie ergaben sich Hinweise darauf, dass besonders bei postoperativ erhobenen Werten der akustischen Messung (Jitter, Shimmer, Periodische Korrelation und GNE) schlechtere Ergebnisse bei T2-Tumoren verzeichnet wurden als bei T1-Tumoren. Außerdem wies der Vergleich der prä- und postoperativen Entwicklung zwischen beiden Tumorkategorien den Trend auf, dass sich bei T2-Tumor-Patienten mehr Parameter verschlechterten als bei T1a. Auch Vilaseca et al. (2008) stellten fest, dass sich mit zunehmendem Ausmaß der Chordektomie die Patienten in einer größeren Anzahl an Analysewerten von einer gesunden Kontrollgruppe unterschieden.

Vergleich zwischen Operationsverfahren

Eine der Grundfragen dieser Studie, ob sich die Operationsverfahren hinsichtlich der postoperativen Stimmfunktion unterscheiden, konnte aufgrund des explorativen Charakters der Analyse nur unzureichend beantwortet werden: Die Messung der offen chirurgisch operierten Patienten wies tendenziell schlechtere Mediane auf als endoskopisch operierte Patienten. Aufgrund der sich stark überlappenden Werteverteilung kann jedoch kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit einigen weiteren Untersuchungen: (Schindler et al. 2004) konnte lediglich einen nicht signifikanten Vorteil in den akustischen Messungen und der Perzeption für die offene Chordektomie feststellen. (Böckler et al. 1999) entdeckten allenfalls eine tendenziell bessere Selbstbewertung der Stimmbelastbarkeit nach offener Resektion. Bei (Lorenz et al. 2013) war immerhin für 33% der Patienten eine reine glottische Phonation (Stimmlippe vs. Stimmlippe) möglich, während dies nach offener Resektion keinem der Patienten mehr gelang. Ein Grund dafür kann sein, dass etwa 75% der T1a-Patienten endoskopisch operiert wurden und somit keine ausgewogene Verteilung auf die Operationsgruppen vorlag. In der akustischen Analyse waren die Verfahren jedoch gleichwertig. Ähnliches berichten (Keilmann et al. 1996), die neben der gleichwertigen akustischen Messung zwischen den Operationsgruppen einen Vorteil für Patienten im Phonationsmechanismus nach endoskopischer Operation sahen. Gegenüber den Analysen, die die Operationsarten als gleichwertig ansahen, wird die Studie von Lachowska et al. (2011) gestellt, die einen signifikanten Vorteil nach endoskopischer Resektion formulierten. Es zeigten sich deutlich bessere Werte in der Tonhaltedauer, der stimmlichen Bandbreite, der Dynamik und des Voice-Handicap-Index. Von den Autoren wurde dieser Unterschied auf das deutlich größere

Resektionsausmaß und dem Bedarf einer Thyreotomie bei offen chirurgischer Operation zurückgeführt.

Peri- und postoperativer Verlauf, Komplikationen

Postoperative stationäre Aufenthaltszeit

In vorliegender Studie konnte ein deutlicher Unterschied der postoperativen stationären Aufenthaltszeit, wie er in der Literatur beschrieben wird, bestätigt werden. Mit durchschnittlich 3,5 Tagen liegt die Dauer nach endoskopischer Resektion deutlich unter der Liegedauer nach offen chirurgischer Resektion mit 14,9 Tagen. Auch Olsen et al. (Olsen et al. 1993) und De Campora et al. (Campora et al. 2001) stellten einen Unterschied fest, der jedoch nicht derart deutlich ausfällt, aufgrund kürzerer Aufenthaltszeit nach offener Operation mit durchschnittlich 6 Tagen in deren Studien. Ein ähnlicher Unterschied wurde in einer weiteren Arbeit mit 3,3 vs. 7,5 Tagen aufgedeckt (Milovanovic et al. 2014), während (Kehrl et al. 2003) bei vergleichbarer Patientenzahl in ihrer Arbeit nahezu gleiche Aufenthaltszeiten im Durchschnitt aufführten. Für offen chirurgisch operierte Patienten separat betrachtet, stellte Carrat et al. (Carrat et al. 1997) vergleichbare Aufenthaltszeiten (15,5 Tage) an einem deutlich kleineren Kollektiv von 25 Patienten fest. Succo et al. (2016) beobachtete in einem Kollektiv von 216 Patienten eine längere Aufenthaltszeit von 19,9 Tagen, die vermutlich auf der Tatsache beruhte, dass ausschließlich cT2-Karzinome in die Studie eingeschlossen worden waren.

Insgesamt ist der Vergleich zwischen den Studien mit Vorsicht zu betrachten, da sich die postoperativen Behandlungsregime doch sehr unterscheiden können. Im Uniklinikum Gießen wurde die Dauer des stationären Aufenthaltes nicht nur durch die körperliche Rehabilitationsfähigkeit der Patienten beeinflusst, sondern wurde durch Komplikationen und postoperative Maßnahmen wie stationäres Staging oder gar aus rein sozialer Indikation wesentlich verlängert. So wird auch in anderen Studien die stationäre Aufenthaltsdauer nicht allein auf körperliche Regeneration und Auftreten von Komplikationen zurückzuführen sein. Ob weitere Rehabilitationsmaßnahmen stationär oder ambulant durchgeführt werden, kann zudem von Klinik zu Klinik unterschiedlich sein.

Re-Operationen

Wurde die Re-Operationsrate verglichen, so offenbarte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen endoskopischer und offen chirurgischer Operation (51 vs. 49%). Zu Beginn der Studie standen folgende Überlegungen an, die für die offen chirurgische Resektion einen Vorteil in diesem Punkt erahnen ließen:

1. Aufgrund der besseren Übersicht im Operationsgebiet kann eine sichere Tumorkontrolle gewährleistet werden. Dadurch sind weniger Nachresektionen notwendig.
2. Im Gegensatz zum endoskopischen Vorgehen, kann durch die Möglichkeit der Rekonstruktion ein beidseitiger Befall der Stimmlippen ohne Gefahr der Synechiebildung in einer operativen Sitzung reseziert werden.

Da nun kein wesentlicher Unterschied nach Auswertung der Ergebnisse vorliegt, können eben erwähnte Annahmen dennoch nicht ohne weiteres verworfen werden. Aufgrund unvollständiger Informationen zum Grund des erneuten Eingriffs lässt sich nur daraus schließen, dass die generelle Belastung auf den Patienten durch eine erneute Operation bei beiden Verfahren gleich ist. Ob diese Eingriffe zum Zwecke der Tumorkontrolle oder zur Stimmverbesserung nötig waren, konnte nicht mit letzter Sicherheit ausgewertet werden.

4.2. Stärken und Schwächen dieser Analyse

Mit einem Kollektiv von 238 Patienten gehört diese retrospektive Analyse auch im internationalen Vergleich sicherlich zu den Untersuchungen des onkologischen Outcome mit einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv. Genauso kann die Analyse des funktionellen Outcome unter 65 Patienten im Vergleich zur gängigen Literatur zu den Stärksten gezählt werden. Kommt es aber zum Vergleich der Operationsmethoden hinsichtlich des Überlebens, konnten naturgemäß wegen niedriger Anzahl an verstorbenen Patienten in der offen chirurgischen Gruppe keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielt werden. Die bei anderen Tumorentitäten übliche Berechnung der medianen Überlebenszeit konnte wegen der hohen Tumorkontrollraten nicht durchgeführt werden. Daher musste dabei verblieben werden, einen Unterschied zu vermuten, jedoch ohne ihn statistisch belegen zu können.

Durch die Analyse des onkologischen Outcome konnten mit dem Gesamtüberleben, dem Rezidiv freien Überleben sowie dem Larynxerhalt die aktuell gängigen Parameter

in der Literatur erarbeitet werden. Wegen fehlender Information konnten jedoch keine Aussagen zur Risikofaktorexposition, Indikationen zur Re-Operationen sowie zur genauen Tumorausbreitung und dem Resektionsausmaß (was über die OP-Methode und das TNM-Stadium hinausgeht) getroffen werden. Unvollständige Information lag zudem über die Todesursachen vor, welche somit nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten. Generell lässt sich jedoch sagen, dass weniger das Larynxkarzinom die lebenslimitierende Krankheit ist, sondern Zweitkarzinome der Kopf-Hals-Region und des Respirationstrakts (nach Panosetti et al. 1989 in 9,4% der Fälle), sowie die Multimorbidität aufgrund der Risikofaktorexposition.

Die Analyse des funktionellen Zustandes der Stimme konnte nur als explorative Analyse durchgeführt werden. Für eine konfirmatorische Analyse, die Hypothesen bestätigen oder verwerfen kann, war der Aufbau der Studie nicht ausreichend auf einen Zielparameter der Stimmanalysen ausgerichtet, sondern als eine Beobachtung der Veränderung aller Parameter gedacht. Weiterhin ist diese Analyse dadurch eingeschränkt, dass erstens die Krankheit selbst das Stimmergebnis vor der Operation stark beeinflusst und zweitens naturgemäß nie Informationen darüber vorliegen, wie die stimmliche Leistungsfähigkeit vor der Erkrankung war. Somit können daraus neue Hypothesen oder Tendenzen entstehen, es trägt aber nicht zur klaren Beantwortung einer Fragestellung bei. Durch zielgerichtete (auf wenige Parameter beschränkte) konfirmatorische Analysen können in Zukunft die hier aufgeworfenen Tendenzen geprüft werden.

Bei der Interpretation der p-Werte sollte zudem bedacht werden, dass der gleiche Datensatz sowohl für einen prä-post-operativen Vergleich, für einen Vergleich der Operationsmethoden als auch für den Vergleich der Tumorgößen verwendet wurde. Dies hat den Fehler des multiplen Testens zur Folge. Das heißt, dass es möglicherweise eines deutlich niedrigeren p-Wertes als bspw. 0,05 bedarf, um „signifikante“ Veränderungen zu erzielen.

Zur Erhebung verschiedener Parameter im Rahmen der Stimmanalyse gibt es weiterhin folgende Schwierigkeiten zu erwähnen: Nimmt man einen engen Zusammenhang von Stimm-Bandbreite und -Dynamik an, so wird man vielleicht durch die divergierenden Entwicklungen der beiden Parameter in dieser Studie irritiert. Folgende Annahme kann hierfür eine Erklärung liefern: Zur Messung des Stimmfeldes wurden die Werte beim Singen erhoben. Die Bandbreite konnte nach Ansicht des Autors nicht valide genug gemessen werden. Der Patient brachte zum Teil nicht das sprachliche Verständnis zum Befolgen der Anweisung der Logopädin mit sich. Oft aber

scheiterte es daran, dass es eine gewisse Grundmusikalität braucht, um eine Tonleiter zu singen. Dadurch wurde nicht die Bandbreite ausgesungen, die der Patient rein von der Physis hätte singen können.

Eine gewisse Variabilität innerhalb und zwischen den Personen ist trotz festgelegter Rahmenbedingungen vorhanden, da die Werteerhebung von verschiedensten Faktoren wie dem Patienten, den Messinstrumenten, der Durchführung und der Umgebung etc. abhängt (Riedmüller et al. 2010). Auch diese Studie ist in einem gewissen Maße davon betroffen und es gilt dies bei der Interpretation zu bedenken. Daher sollte dem Parameter der Stimmfelduntersuchung eher geringe Beachtung geschenkt werden.

Die Erhebung der Tonhaldedauer wurde in vergleichbaren Analysen mehrfach unternommen, um daraufhin den maximalen Wert zu ermitteln (Bron L et al. 2002; Schindler et al. 2004; Schindler et al. 2005; Schindler et al. 2007; Alicandri-Ciufelli et al. 2013; Wen et al. 2013). Dadurch konnte eine bestmögliche Ausführung der Werteerhebung gewährleistet werden. In unserer Abteilung hingegen wurde der Wert pro Patient lediglich einmal erhoben.

Um den zusätzlichen Einfluss des Tumorstadiums beim Vergleich der Operationsmethoden anhand der Stimmanalysen zu ermitteln, wurde zunächst eine Matched-pair-Analyse in Erwägung gezogen. Es stellte sich jedoch heraus, dass aufgrund der niedrigen Anzahl der offen chirurgisch operierten Patienten mit vorhandenen Stimmergebnissen durch ein „Matching“ mit der endoskopischen Gruppe zu viele Patienten aus der endoskopischen Gruppe nicht berücksichtigt werden konnten und damit Daten verloren gegangen wären.

Der Zeitpunkt der Stimmanalysen wurde nicht berücksichtigt. Lediglich die grobe Unterscheidung zwischen prä- und postoperativ (in Bezug auf die erste operative Tumorresektion) erhobener Stimmanalysen wurde durchgeführt. Um den zeitlichen Einfluss auf die Qualität der Stimme zu erheben, sollte ein einheitlicher Zeitraum festgelegt werden, in dem die Analyse durchgeführt wird. Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Studie konnte darauf kein Einfluss genommen werden.

Insgesamt wurde die Datenerfassung kurz nach Ende des Beobachtungszeitraums begonnen. Dies hatte zur Folge, dass bei einigen Patienten die Erfassung der Nachsorgezeit weniger als 12 Monate betrug.

Im Rahmen der Auswertung des peri- und postoperativen Verlaufs wurde kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Dauer des stationären Aufenthalts berechnet, wie bei Succo et al. (2016) geschehen.

Der Bedarf an Re-Operationen innerhalb der ersten sechs Monate nach primärer Tumorthherapie konnte lediglich grob erhoben werden. Dabei gingen sowohl Nachresektionen und Probeexzisionen, die zur Tumorkontrolle nötig waren, als auch Abtragungen von Granulationen, Narben und Synechien ein, die eher zur Verbesserung der Stimmqualität durchgeführt wurden. Eine Differenzierung konnte mangels detaillierter Informationen nicht gemacht werden. Somit lässt sich keine Aussage zur primären Tumorkontrolle der beiden operativen Verfahren treffen, sondern zur generellen Belastung des Patienten durch eine zweite Operation. An Informationsquellen standen lediglich die Entlassungsbriefe, nicht jedoch Operationsberichte, Aufklärungsprotokolle oder weitere Untersuchungsergebnisse mit Hinweisen zur Indikation der Re-Operationen zur Verfügung.

4.3. Aussage der Studie für den klinischen Alltag

Im Uniklinikum Gießen konnte bis zuletzt die Durchführung offen chirurgischer Larynxresektionen neben den endoskopischen Operationsverfahren und damit eine wichtige Expertise in diesem Spezialgebiet aufrecht erhalten werden, während viele andere Standorte bereits das endoskopische Verfahren aufgrund der geringeren Invasivität und der vergleichbaren onkologischen und funktionellen Ergebnisse bevorzugen oder vermehrt auf nicht operative Verfahren zurückgreifen. In unserer Studie konnten etwaige Vorteile des offen chirurgischen Verfahrens in der Auswertung eines Patientenkollektivs jedoch nicht zum Tragen kommen. Lediglich Patienten mit T2-Tumoren boten nach offen chirurgischer Resektion einen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber endoskopisch Operierten. Diese Erkenntnis kann (unter Berücksichtigung der Einschränkungen der Aussagekraft) in kommende Therapieplanungen bei ausreichender Erfahrung des Operateurs miteinbezogen werden. Weitere Ergebnisse (wie etwa schlechteres Rezidiv freies Überleben für T2-Tumore im Gesamtkollektiv oder starke Zusammenhänge zwischen Rezidivaufreten, Zweittumor und Tod) waren bisher ebenso allgemein bekannt und konnten durch diese Analyse bestätigt werden. Insgesamt bietet die Studie, welche hinsichtlich der frühen Form von Stimmlippenkarzinomen zu den zahlenmäßig Stärkeren zählt, einen umfassenden Einblick zu Therapieentscheidungen, die sich auf unterschiedliche Weise

(onkologisch und funktionell) auswirken können. Die Auswertung der Stimmanalysen kann ein Anstoß für weitere Untersuchungen sein, die im Folgenden vermutete Trends prüfen und bestätigen oder verwerfen können:

- die Wahl der Operationsart hat keinen Einfluss auf das stimmliche Outcome: offen chirurgische Verfahren bieten keinen Nachteil hinsichtlich der postoperativen Stimmfunktion
- vielmehr die größere Tumorkategorie und die Durchführung einer Operation an sich waren negative Faktoren für das stimmliche Ergebnis

4.4. Anregung für weitere Studien

Die Analyse des Patientenkollektivs kann sicherlich noch erweitert werden. Die Exposition gegenüber Tabakrauch und weiteren Risikofaktoren kann weiteren Aufschluss zur Karzinomentstehung in dieser Gruppe geben. Das Erfassen und Auswerten der Hauptsymptome und des Zeitraums bis zur ersten Arztkonsultation sind weitere Punkte die das Bild vervollständigen können. Im Rahmen der Überlebenszeit-Analyse waren in der Literatur die lokale Tumorkontrolle und das Krankheits-spezifische Überleben weit verbreitete Angaben, die in dieser Analyse nicht zu eruieren waren. Diese könnten nach Sammlung nötiger Informationen ergänzt werden. Aus Ermangelung an vollständigen Daten, konnten die Todesursachen sowie Todesereignisse, sofern sie nicht von der Klinik registriert worden sind, nur unvollständig oder auch gar nicht erfasst werden. Eine Auswertung solcher Daten würde Klarheit geben, für wie viele Todesfälle das frühe Larynxkarzinom „verantwortlich“ ist. Jedoch kann man annehmen, dass nur eine Minderheit der Todesfälle auf das frühe Larynxkarzinom zurückzuführen ist. Die Ausbreitung des Tumors konnte der Vereinheitlichung wegen nur relativ grob durch die T-Kategorie erfasst werden. Die Infiltration der vorderen Kommissur und der laryngostroboskopische Befund zur Stimmlippenbeweglichkeit sind zwei Faktoren, die in der Auswertung des onkologischen und funktionellen Ergebnisses von Interesse wären. Ebenso könnte eine genauere Einteilung des Resektionsausmaßes für die Stimmanalysen ein differenzierteres Ergebnis liefern. Im Rahmen der Auswertung des postoperativen Verlaufs würden Informationen zu den Indikationen der Re-Operationen Rückschlüsse auf die Tumorkontrolle der Operationsverfahren, sowie auf den Bedarf an stimmverbessernden Eingriffen geben.

5. Zusammenfassung

Das Stimmlippenkarzinom ist eine häufige Tumorerkrankung des Kopf-Hals-Bereiches. Eine Heiserkeit ist ein frühes Symptom und führt dazu, dass viele Patienten bereits im frühen Tumorstadium behandelt werden können. Zur Tumorkontrolle kommt die Operation oder eine perkutane Strahlentherapie mit gleichwertigen onkologischen Ergebnissen in Betracht. In Deutschland wird häufig die Operation zur Tumorthherapie durchgeführt. Bei den Operationen wird, wenn möglich, eine endoskopische Tumorentfernung aus dem Kehlkopf durchgeführt. Wenn dies nicht möglich ist, kann alternativ eine offene Operation mit Hautschnitt und Tumorentfernung durch das eröffnete Larynxskelett durchgeführt werden. Dieser Eingriff hat jedoch anerkannt mehr Komplikationen als die endoskopische Operation.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die beiden operativen Verfahren hinsichtlich onkologischem und funktionellem (Stimmqualität) Outcome sowie hinsichtlich Komplikationen zu vergleichen. Diese Analyse wird monozentrisch durch die hohe Zahl offen chirurgisch durchgeführter Operationen am Universitätsklinikum Gießen ermöglicht.

Es wurden alle Patienten mit frühem Stimmlippenkarzinom, die zwischen 2003 und 2013 in der HNO-Abteilung des Universitätsklinikums behandelt wurden (n=238) eingeschlossen und ausgewertet. Die Patientendaten wurden zunächst aus dem Gießener Tumordokumentationssystem akquiriert sowie weiterhin aus elektronischen stationären Akten vervollständigt. 219 der 238 Patienten wurden demnach primär operativ behandelt, davon 51 offen chirurgisch. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS durch Kaplan-Meier-Kurven, Log-Rank-Tests, Cox-Regressionen sowie durch Chi-Quadrat-Tests. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse von 65 Patienten aus prä- und postoperativ erhobenen Stimmanalysen ausgewertet, davon wurden 22 offen chirurgisch operiert.

Nach Auswertung der Daten kann im Gesamtüberleben statistisch kein Nach- und kein Vorteil für offen chirurgisch behandelte Patienten beobachtet werden. Das 5-Jahres Gesamtüberleben beträgt nach offener und endoskopischer Operation 92% bzw. 78%. Nach Behandlung von größeren Tumoren (T1b, T2) erzielte die offene Operation jedoch einen Überlebensvorteil (92% vs. 67% nach endoskopischer Operation im 5-Jahres Überleben). Hinsichtlich des Rezidiv freien Überlebens sind beide Verfahren vergleichbar; lediglich bei größeren Tumoren wurde ein höheres Rezidivaufreten beobachtet als bei T1a-Tumoren, unabhängig vom Operationsverfahren. Nach

Auswertung des peri- und postoperativen Verlaufs zeigte sich ein deutlicher Nachteil der offen chirurgischen Therapie im Hinblick auf die Dauer der stationären Aufenthaltszeit, auf die Häufigkeit an Tracheotomien und das Verweilen einer Magensonde, sowie das Auftreten von Emphysemen. Der Bedarf an Re-Operationen bestand in beiden Gruppen bei etwa 50% der Patienten, wobei darunter sowohl Eingriffe zur Tumorkontrolle als auch stimmverbessernde Operationen fallen. Im Vergleich der stimmungsfunktionellen Ergebnisse zeigt sich das offen chirurgische Verfahren dem endoskopischen als gleichwertig. Negativer Faktor für das stimmliche Ergebnis ist vielmehr die Tumorgöße und damit der Substanzdefekt postoperativ. Außerdem verzeichnen die postoperativen Werte generell schlechtere Ergebnisse als bei präoperativer Datenerhebung. Dagegen zeigt die Selbsteinschätzung der Patienten (gemessen an der visuellen Analogskala) als einziger Parameter tendenziell eine Verbesserung durch den Eingriff.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass das offen chirurgische Verfahren onkologisch nicht besser ist und es eine höhere Komplikationsrate hat – jedoch sind die Funktionsergebnisse nicht schlechter. Daher kann dieses Verfahren weiter angeboten werden, wenn eine endoskopische Resektion nicht möglich ist.

5.1. Summary

Glottic cancer is a common malignancy of the head and neck region. Hoarseness is an early symptom leading to early detection and treatment. For disease control surgical resection and external beam radiation have similar long term results. In Germany, surgical resection is more commonly performed. If possible, endoscopic resection by laryngoscopy is preferred. Alternatively, if this is not possible, an open surgical approach, in which the skin is incised, and the tumor is resected through the opened laryngeal skeleton can be performed. However, open surgical operations are known to have more complications than endoscopic procedures.

The objective of the present analysis is to compare the two surgical procedures with regard to oncological and functional outcome (voice quality) and complications. This single institution analysis is possible due to the high number of open surgeries performed at the University Hospital Giessen.

All patients with early glottic carcinoma treated between 2003 and 2013 at the ENT department of the University Hospital Giessen (n = 238) were included and evaluated. Patient data were obtained from the 'Giessen tumor documentation system' and the

electronic medical records of the University Hospital. 219 of 238 patients underwent primary resection of the tumor 51 of which by open procedures. For the statistical analysis SPSS software was used for Kaplan-Meier survival curves, log-rank-tests, Cox proportional hazards models, and chi-square tests. In addition, pre- and postoperative voice analyses of 65 cases were statistically evaluated, of which 22 underwent open surgical resection.

Our study did not reveal a statistical difference in overall survival with regard to the open surgical versus the endoscopic approach. 5-year overall survival was 92% and 78%, respectively. Open surgical technique, however, was beneficial in treating larger tumors (T1b, T2) as compared to its endoscopic counterpart (5-year survival of 92% and 67%). Both methods were comparable with regard to recurrence-free survival, although we observed a higher rate of recurrence in larger tumors (T1b) independent of the surgical procedure. Patients who underwent open surgery had a significant worse peri- and postoperative course with longer hospital stay, higher frequency of tracheotomies and longer need for nasogastric tubes as well as more frequent occurrence of emphysema. Approximately 50% of patients in both groups required reoperations for either disease control or to improve vocal function. Functional results were comparable for both procedures. However, the tumor size and therefore the size of postoperative tissue defect were unfavorable predictors for voice rehabilitation. Treatment in general caused functional decline from baseline in all data points. However, the self-assessment (measured on a visual analogue scale) revealed a trend to functional improvement by surgery.

The present study shows that open surgical procedures offer comparable oncological and functional outcomes to an endoscopic approach but leads to more complications. Therefore, this method continues to be a valid treatment option if endoscopic resection is not possible.

6 Verzeichnisse

6.1. Abkürzungsverzeichnis

Σ	Summe
AC	anterior commissure (dt. vordere Kommissur)
bes.	besonders
bspw.	beispielsweise
CA	Karzinom(e)
CH(E)P	Cricohyoido(epiglott)opexie
chir.	chirurgisch
CI	Konfidenzintervall
CsS	cancer specific survival (dt. Tumor-spezifisches Überleben)
CTP	Cricothyroidopexie
DfS	disease free survival (dt. Krankheits-freies Überleben)
DSS	disease specific survival (Krankheits-spezifisches Überleben)
ELS	European Laryngological Society
endo.	endoskopisch
et al.	et alii (dt. und andere)
ext.	extern
Fa.	Firma
FAL	frontal anterior laryngectomy with epiglottic reconstruction
ggü.	gegenüber
GNE	Glottal-to-noise excitation
GRBAS	Grade-Roughness-Breathiness-Asthenia-Strain
horiz.	horizontal
HR	hazard ratio (dt. Ausfallrate)
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases
J	Jahr
KHT	Kopf-Hals-Tumore
konv.	konventionell
lat.	lateral
LC	local control (dt. lokale Tumorkontrolle)
LE	Laryngektomie
LEFS	Laryngektomie freies Überleben (laryngectomy free survival)
m	männlich
M.	musculus
MPT	maximum phonation time (dt. maximale Phonationsdauer)
MW	Mittelwert
n	Anzahl
neg.	negativ

NTLER	Near-total laryngectomy with epiglottic reconstruction
obj.	objektiv
offen	offen chirurgisch
OP	Operation
OR	odds ratio (dt. Risikoverhältnis)
OvS	overall survival (dt. Gesamtüberleben)
part.	partiell
Pat.	Patient
PET/CT	Positronen Emissions Tomographie/ Computer Tomographie
pos.	positiv
RBH	Rauigkeit, Behauchtheit, Heiserkeit
RCT	Radiochemotherapie
RT	radiotherapy (dt. Bestrahlung)
SCL	supracricoidale Laryngektomie
SCPL	supracricoidale partielle Laryngektomie
sign.	signifikant
subj.	subjektiv
supragl.	supraglottisch
T1	T1-Tumore
T2	T2-Tumore
TL	totale Laryngektomie
TLM	transoral laser microsurgery
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
vert.	vertikal
VHI	voice handicap index
vs.	versus
w	weiblich
WHO	world health organization

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabellen-Nr.	Titel	Seite
1	Literatur zum Vergleich von operativer Resektion (OP) und Bestrahlung (RT) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle nach 2 Jahren	9
2	Literatur zum Vergleich von operativer Resektion (OP) und Bestrahlung (RT) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle nach 5 Jahren	10
3	Literatur zum Vergleich von operativer Resektion (OP) und Bestrahlung (RT) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren	11
4	Literatur zum Vergleich von operativer Resektion (OP) und Bestrahlung (RT) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich des Laryngektomie-freien Überlebens	12
5	Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle nach 2 Jahren	16
6	Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren	17
7	Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich des Laryngektomie freien Überlebens	18
8	Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der maximalen Phonationsdauer	20
9	Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der Perzeption	21
10	Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der Selbsteinschätzung	22
11	Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der akustischen Messwerte Jitter und Shimmer	23
12	Literatur zum Vergleich von offen chirurgischer (offen) und endoskopischer Resektion (endo) des frühen Stimmlippenkarzinoms hinsichtlich der Grundfrequenz	24
13	Zusammenhang von Therapiewahl und Tumorgroße	48
14	Operationsmethoden anhand von Patientenmerkmalen im Vergleich	49
15	Cox-Regression zum Gesamtüberleben	52
16	Rezidiv freies Überleben	55
17	Einflussfaktoren auf das Überleben	56
18	Ergebnisse der Stimmdiagnostik des Gesamt-Kollektivs im prä- und postoperativen Vergleich	57
19	Ergebnisse der Stimmdiagnostik im prä- und postoperativen Vergleich (T1-Kategorie)	61
20	Ergebnisse der Stimmdiagnostik im prä- und postoperativen Vergleich (T2-Kategorie)	61
21	postoperative Ergebnisse der Stimmdiagnostik bei endoskopisch und offen operiertem Larynxkarzinom	62
22	peri- und postoperativer Verlauf und Komplikationen	63

6.3. Abbildungsverzeichnis

Abb.-Nr.	Titel	Seite
1	Beispiele eines Göttinger Heiserkeitsdiagramms eines Probanden mit (A) Z.n. Chordektomie beidseits (B) normaler Stimme	32
2	Klassifikation der Chordektomien nach ELS, aus Peretti et al. 2006	37
3	offen chirurgische Verfahren schematisch dargestellt, modifiziert nach Menzebach, 2006	39
4	Ereignisbaum zur Patientenauswahl	40
5	Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv (n=238)	47
6	Anteile der Therapieverfahren (absolute Anzahl)	47
7	Anteil der Therapieoptionen im zeitlichen Verlauf	48
8	Anteile der Therapieverfahren nach Tumorausdehnung (T-Kategorie)	49
9	Gesamtüberleben der Operationsgruppen im Vergleich	50
10	Vergleich der Operationsgruppen im Gesamtüberleben, getrennt nach Tumorgroße dargestellt	51
11	Gesamtüberleben - Vergleich der T-Kategorien	51
12	Anteil der Rezidiv-Therapien (kräftiger Farbton) an Gesamt-Rezidivanzahl (gesamte Säule) – Operationsgruppen im Vergleich	53
13	Rezidiv freies Überleben im Vergleich	54
14	Rezidiv freies Überleben – nach T-Kategorie stratifiziert	54
15	Vergleich der T-Kategorien im Rezidivaufkommen	54
16	absolute Anzahl an Stimmanalysewerten je nach Parameter (65 Patienten)	56
17	Entwicklung der Perzeptionsanalyse	58
18	Entwicklung der Aerodynamik	58
19	Entwicklung der Stimmdynamik	58
20	Entwicklung der Stimmbandbreite	58
21	Entwicklung der akustischen Messung (period. Korrelation)	58
22	Entwicklung der akustischen Messung (Jitter)	58
23	Entwicklung der akustischen Messung (Shimmer)	59
24	Entwicklung der akustischen Messung (GNE)	59
25	Entwicklung der akustischen Messung (Grundfrequenz)	59
26	Entwicklung der Selbsteinschätzung des Patienten	59
27	postoperative Werte der T-Kategorien im Vergleich (I)	60
28	postoperative Werte der T-Kategorien im Vergleich (II)	60

Nutzungsgenehmigung für Abb. 2, Seite 40:

Erhalten per Email

„Am 26.08.2016 um 13:24 schrieb g.peretti@tin.it:

*Dear Florian,
surely you can use my figures without any problem. I would like to have ,
if it is possible a copy of your thesis.
Thank you and best regards
GP*

-----Messaggio originale-----

Da: Florian.Glatt@med.uni-giessen.de

Data: 21-ago-2016 11.29

A: <g.peretti@tin.it>

Ogg: permission to use figures for my thesis

Dear Mr Peretti

*my name is Florian Glatt, I finished my medical studies this June in
Gießen (Germany) and I am now working at my thesis with Prof. Dr.
Claus Wittekindt.*

*In this thesis about the endoscopical and transcervical approaches in
surgical treatment of early glottic carcinoma, I am interested to use
the figures from your paper "Endoscopic Treatment for Early Glottic
Cancer: Indications
and Oncologic Outcome (2006)", which I received from you two years
ago. I appreciated that very much.*

*So I would like to ask you for permission to use the figures for my thesis.
Thanking you in advance*

*Yours sincerely
Florian Glatt“*

6.4. Literaturverzeichnis

- Aaltonen, Leena-Maija; Rautiainen, Noora; Sellman, Jaana; Saarilahti, Kauko; Makitie, Antti; Rihkanen, Heikki et al. (2014): Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 90 (2), S. 255–260. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.032.
- Agudo, Antonio; Bonet, Catalina; Travier, Noémie; González, Carlos A.; Vineis, Paolo; Bueno-de-Mesquita, H. Bas et al. (2012): Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (36), S. 4550–4557. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0183.
- Akyildiz, Serdar; Ozturk, Kerem; Turhal, Goksel; Gode, Sercan; Kirazli, Tayfun; Uluoz, Umit (2015): Post-surgical and oncologic outcomes of frontal anterior laryngectomy with epiglottic reconstruction: a review of 68 cases. In: *American Journal of Otolaryngology* 36 (3), S. 371–376. DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.01.004.
- Alicandri-Ciufelli, Matteo; Piccinini, Alessia; Grammatica, Alberto; Chiesi, Andrea; Bergamini, Giuseppe; Luppi, Maria Pia et al. (2013): Voice and swallowing after partial laryngectomy: factors influencing outcome. In: *Head & neck* 35 (2), S. 214–219. DOI: 10.1002/hed.22946.
- Alkan, Uri; Nachalon, Yuval; Shkedy, Yotam; Yaniv, Dan; Shvero, Jacob; Popovtzer, Aron (2017): T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement: Radiotherapy versus transoral laser microsurgery. In: *Head & neck* 39 (6), S. 1101–1105. DOI: 10.1002/hed.24723.
- Altieri, A.; Bosetti, C.; Talamini, R.; Gallus, S.; Franceschi, S.; Levi, F. et al. (2002): Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. In: *British journal of cancer* 87 (11), S. 1227–1229. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600638.
- Ambrosch, Petra; Asita Fazel (2011): Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. In: *Head & neck* 10.
- Aref, Amr; Dworkin, James; Devi, Syamala; Dentona, Lori; Fontanesi, James (1997): Objective evaluation of the quality of voice following radiation therapy for T1 glottic cancer. In: *Radiotherapy and Oncology* (45), S. 149–153.
- Arens, C. (2012): Transorale Therapiestrategien bei Kopf-Hals-Tumoren. In: *Laryngo-rhino- otologie* 91 Suppl 1, S86-101. DOI: 10.1055/s-0032-1306272.
- Arndt, Olaf; Strutz, Jürgen (2001): Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 275 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Bagnardi, V.; Rota, M.; Botteri, E.; Tramacere, I.; Islami, F.; Fedirko, V. et al. (2015): Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. In: *British journal of cancer* 112 (3), S. 580–593. DOI: 10.1038/bjc.2014.579.

- Barsties, Ben (2016): Subjektive und objektive Messverfahren zur Stimmdiagnostik. Theoretische und praktische Anwendung nach wissenschaftlichen und klinischen Kriterien.
- Bergauer/Janknecht (2011): Basisprotokoll der ELS - Kriterien und Normwerte. Aus: Bergauer/Janknecht: Praxis der Stimmtherapie, 3. Auflage. © Springer Medizin, Heidelberg 2011.
- Bezerra de Souza, Dyego Leandro; Jerez Roig, Javier; Bernal, María Milagros (2012): Laryngeal cancer survival in Zaragoza (Spain): a population-based study. In: *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 14 (3), S. 221–224. DOI: 10.1007/s12094-012-0787-1.
- Bindewald, J.; Herrmann, E.; Dietz, A.; Wolke, C.; Meister, E. F.; Wollbrück, D.; Singer, S. (2007): Lebensqualität und Sprachverständlichkeit bei Patienten mit Kehlkopfkarzinom--Relevanz des "Zufriedenheitsparadoxes". In: *Laryngo- rhino- otologie* 86 (6), S. 426–430. DOI: 10.1055/s-2007-966167.
- Böckler, R.; Bonkowsky, V.; Seidler, T.; Hacki, T. (1999): Vergleichende Stimmuntersuchung nach laserchirurgischer versus fronto-lateraler Kehlkopfteilresektion bei T1b- und T2-Stimmlippencarcinom. In: *Laryngo- rhino- otologie* (78), S. 512–515.
- Bodt, Marc S. de (1997): Test-retest study of the GRBAS scale: Influence of experience and professional background on perceptual rating of voice quality. In: *Journal of Voice* Vol.11 (1), S. 74–80.
- Brandenburg J. (2001): Laser cordotomy versus radiotherapy: an objective cost analysis. In: *The annals of otology, rhinology and laryngology* 110, S. 312–318.
- Bron, Lue P. MD; Soldati, Daniela M. D. (2001): Treatment of early stage squamous-cell carcinoma of the glottic larynx: Endoscopic surgery or cricohyoidoepiglottopexy versus radiotherapy. In: *Head & neck* (23), S. 823–829.
- Bron L; Pasche, Phillipe; Brossar, Edgar; Philippe Monnier; Velerie Schweizer (2002): Functional Analysis After Supracricoid Partial Laryngectomy With Cricohyoidoepiglottopexy. In: *The Laryngoscope* (112), S. 1289–1293.
- Campora, Enrico de; Radici, Marco; Campora, Luca de (2001): External versus endoscopic approach in the surgical treatment of glottic cancer. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* (258), S. 533–536.
- Carding, P. N.; Wilson, J. A.; MacKenzie, K.; Deary, I. J. (2009): Measuring voice outcomes: state of the science review. In: *The Journal of laryngology and otology* (123), S. 823–829.

Carrat, Xavier; Francois, Jean-Marc; Devars, Francois; Carles, Dominique; Traissac, Louis (1997): Horizontal glottectomy: functional and oncological results. In: *The Journal of laryngology and otology* 111), S. 833–838.

Carvalho, André Lopes; Nishimoto, Inês Nobuko; Califano, Joseph A.; Kowalski, Luiz Paulo (2005): Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. In: *International journal of cancer* 114 (5), S. 806–816. DOI: 10.1002/ijc.20740.

Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). (2010): How Tobacco Smoke Causes Disease - The Biology and Behavioral Basis for Smoking Attributable Disease. a report of the surgeon general.

Choby, Garret W.; Albergotti, William G.; Byrd, James K.; Egloff, Ann Marie; Johnson, Jonas T. (2014): Factors contributing to recurrence of oral cavity and laryngeal tumors and estimation of tumor age. In: *The Laryngoscope* 124 (10), S. 2297–2304. DOI: 10.1002/lary.24745.

Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD, Ossoff, Courey MS (2006): Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision. Abstract. In: *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 115 (8), S. 581–586. DOI: 10.1177/000348940611500803.

Coleman, Robert F. (1993): Sources of Variation in Phonetograms. In: *Journal of Voice* 7 (1), S. 1–14.

Cömert, Ela; Tunçel, Ümit; Dizman, Ayşen; Güney, Yıldız Yükselen (2014): Comparison of early oncological results of diode laser surgery with radiotherapy for early glottic carcinoma. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 150 (5), S. 818–823. DOI: 10.1177/0194599814521775.

Cook, Michael B.; Dawsey, Sanford M.; Freedman, Neal D.; Inskip, Peter D.; Wichner, Sara M.; Quraishi, Sabah M. et al. (2009): Sex disparities in cancer incidence by period and age. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 18 (4), S. 1174–1182. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1118.

Czecior, Eugeniusz; Orecka, Bogusława; Pawlas, Piotr; Mrowka-Kata, Katarzyna; Namysłowski, Grzegorz; Składowski, Krzysztof; Sowa, Pawel (2012): Comparative assessment of the voice in patients treated for early glottis cancer by laser cordectomy or radiotherapy. In: *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology* 66 (6), S. 407–412. DOI: 10.1016/j.otpol.2012.06.001.

Dejonckere, Philippe H. (2010): Assessment of Voice and Respiratory Function. In: Marc Remacle und Hans Edmund Eckel (Hg.): *Surgery of Larynx and Trachea*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 11–26.

Dinapoli, Nicola; Parrilla, Claudio; Galli, Jacopo; Autorino, Rosa; Micciché, Francesco; Bussu, Francesco et al. (2010): Multidisciplinary approach in the treatment of T1 glottic cancer. The role of patient preference in a homogenous patient population. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 186 (11), S. 607–613. DOI: 10.1007/s00066-010-2142-1.

Eckel, H. E. (2001): Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. In: *The annals of otology, rhinology and laryngology* 110 (1), S. 7–15.

EUCAN - International Agency for Research on Cancer, WHO (2012): Estimated incidence, mortality & prevalence in both sexes

Friedrich, G.; Dejonckere, P. H. (2005): Das Stimmdiagnostik-Protokoll der European Laryngological Society (ELS) - erste Erfahrungen im Rahmen einer Multizenterstudie. In: *Laryngorhinootologie* 84 (10), S. 744–752. DOI: 10.1055/s-2005-861450.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (Hg.) (2015): Krebs in Deutschland - Kehlkopf C32. Online verfügbar unter http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c32_kehlkopf.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt aktualisiert am 17.12.2015, zuletzt geprüft am 06.08.2016.

Giovanni, A.; Guelfucci, B.; Gras, R.; Yu, P.; Zanaret, M. (2001): Partial Frontolateral Laryngectomy With Epiglottic Reconstruction for Management of Early-Stage Glottic Carcinoma. In: *The Laryngoscope* 111 (4 Pt 1), S. 663–668.

Goor, Kim M.; Peeters, A Jeanne G E; Mahieu, Hans F.; Langendijk, Johannes A.; Leemans, C. René; Verdonck-de Leeuw, Irma M; van Agthoven, Michel (2007): Cordectomy by CO2 laser or radiotherapy for small T1a glottic carcinomas: costs, local control, survival, quality of life, and voice quality. In: *Head & neck* 29 (2), S. 128–136. DOI: 10.1002/hed.20500.

Gößler, U. R. (2012): Grundlagen und klinische Bedeutung der klassischen transzervikalen Chirurgie von Kopf-Hals-Tumoren - Teilresektionen, Laryngektomie, Rekonstruktionstechniken, Rettungschirurgie. In: *Laryngo- rhino- otologie* 91 Suppl 1, S63-85. DOI: 10.1055/s-0031-1297242.

Greulich, Matthew T.; Parker, Noah P.; Lee, Philip; Merati, Albert L.; Misono, Stephanie (2015): Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 152 (5), S. 811–819. DOI: 10.1177/0194599815577103.

Hartl, Dana M.; Ferlito, Alfio; Brasnu, Daniel F.; Langendijk, Johannes A.; Rinaldo, Alessandra; Silver, Carl E.; Wolf, Gregory T. (2011): Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. In: *Head & neck* 33 (11), S. 1638–1648. DOI: 10.1002/hed.21528.

- Hashibe, Mia; Boffetta, Paolo; Zaridze, David; Shangina, Oxana; Szeszenia-Dabrowska, Neonila; Mates, Dana et al. (2007): Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. In: *american journal of epidemiology* 165 (7), S. 814–820. DOI: 10.1093/aje/kwk066.
- Hashibe, Mia; Brennan, Paul; Chuang, Shu-Chun; Boccia, Stefania; Castellsague, Xavier; Chen, Chu et al. (2009): Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 18 (2), S. 541–550. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.
- Hirano M. (1989): Objective Evaluation of the Human Voice: Clinical Aspects. Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan.
- Jenckel F., Knecht R. (2013): State of the Art in the Treatment of Laryngeal Cancer. In: *Anticancer Research* (33), S. 4701–4710.
- Jones, Andrew Simpson; Fish, Brian; Fenton, John Eugene; Husband, David John (2004): The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation? In: *Head & neck* 26 (2), S. 127–135. DOI: 10.1002/hed.10361.
- Jotic, Ana; Stankovic, Predrag; Jesic, Snezana; Milovanovic, Jovica; Stojanovic, Milena; Djukic, Vojko (2012): Voice quality after treatment of early glottic carcinoma. In: *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation* 26 (3), S. 381–389. DOI: 10.1016/j.jvoice.2011.04.004.
- Karatzanis, Alexander D.; Psychogios, George; Zenk, Johannes; Waldfahrer, Frank; Hornung, Joachim; Velegrakis, George A.; Iro, Heinrich (2009a): Comparison among different available surgical approaches in T1 glottic cancer. In: *The Laryngoscope* 119 (9), S. 1704–1708. DOI: 10.1002/lary.20537.
- Kehrl, W.; Tolkemitt, J.; Düsterhus, P. (2003): Vergleichende Untersuchung zwischen Lasertherapie und konventionell chirurgischer Therapie des T2-Glottiskarzinoms. In: *Laryngo- rhino- otologie* (82), S. 189–196.
- Keilmann, Annerose; Bergler, Wolfgang; Artzt, Martina; Hormann, Karl (1996): Vocal function following laser and conventional surgery of small malignant vocal fold tumours. In: *The Journal of laryngology and otology* (Vol. 110), S. 1138–1141.
- Kerr, Paul MD et al (2012): Oncologic and Voice Outcomes after Treatment of Early Glottic Cancer: Transoral Laser Microsurgery versus Radiotherapy. In: *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* (6), S. 381–388.
- Kreiman, J.; Gerrat, B. R. (1998): Validity of rating scale measures of voice quality. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 104 (3), S. 1598–1608.

- La Rosa F, Iannacci F, Trotta F. (1989): Tobacco smoke and malignant tumors. Analysis by birth cohorts from 1875 to 1935. Hg. v. Ann Ig. 1989 Nov-Dec und 1(6):1549-71.
- Lachowska, Magdalena; Osuch-Wójcikiewicz, Ewa; Bruzgielewicz, Antoni (2010): Videolaryngoscopic and videostroboscopic evaluation following laser CO(2) and conventional cordectomy of T(is) and T(1) glottic carcinoma. In: *Archives of medical science : AMS* 6 (4), S. 623–632. DOI: 10.5114/aoms.2010.14478.
- Lachowska, Magdalena; Osuch-Wójcikiewicz, Ewa; Bruzgielewicz, Antoni (2011): Voice evaluation following endoscopic laser CO(2) cordectomy and conventional cordectomy. In: *Archives of medical science : AMS* 7 (1), S. 143–153. DOI: 10.5114/aoms.2011.20621.
- Lee, M., Drinnan, M., Carding, P. (2005): The reliability and validity of patient self-rating of their own voice quality. In: *Clinical Otolaryngology* (30), S. 357–361.
- Licitra, Lisa; Bernier, Jacques; Grandi, Cesare; Locati, Laura; Merlano, Marco; Gatta, Gemma; Lefebvre, Jean-Louis (2003): Cancer of the larynx. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 47 (1), S. 65–80. DOI: 10.1016/S1040-8428(03)00017-9.
- Lorenz, Kai J.; Kohnle, Roland; Maier, Heinz (2013): A modified false vocal fold flap for functional reconstruction after frontolateral partial laryngectomy: a comparison with conventional open resection and laser cordectomy. In: *GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW* (2).
- Low, Tsu-Hui Hubert; Yeh, David; Zhang, Tina; Araslanova, Rakhna; Hammond, J. Alex; Palma, David et al. (2017): Evaluating organ preservation outcome as treatment endpoint for T1aN0 glottic cancer. In: *The Laryngoscope* 127 (6), S. 1322–1327. DOI: 10.1002/lary.26317.
- Mahler, Vera; Boysen, Morten; Brøndbo, Kjell (2010): Radiotherapy or CO(2) laser surgery as treatment of T(1a) glottic carcinoma? In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 267 (5), S. 743–750. DOI: 10.1007/s00405-009-1135-0.
- Maurizi, Maurizio; Almadori, Giovanni; Plaudetti, Gaetano; Corso, Eugenio de; Galli, Jacopo (2005): Laser carbon dioxide cordectomy versus open surgery in the treatment of glottic carcinoma: our results. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 132 (6), S. 857–861. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.01.038.
- Menvielle, G.; Luce, D.; Goldberg, P.; Bugel, I.; Leclerc, A. (2004): Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. In: *European Journal of Cancer Prevention* 13 (3), S. 165–172. DOI: 10.1097/01.cej.0000130017.93310.76.

- Menzebach, Marc (2006): Individualisierte primäre Chirurgie von Stimmlippenkarzinomen mit Organerhalt-Onkologische und funktionelle Resultate, Lebensqualität, 2006, zuletzt geprüft am 05.03.2017.
- Michaelis, Dirk (1999): Das Goettinger Heiserkeits-Diagramm - Entwicklung und Pruefung eines akustischen Verfahrens zur objektiven Stimmgütebeurteilung pathologischer Stimmen. Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten. Georg-August-Universität zu Goettingen. Online verfügbar unter http://ediss.uni-goettingen.de/bitstream/handle/11858/00-1735-0000-0022-5D57-6/michaelis_re.pdf?sequence=1.
- Milovanovic, Jovica; Jotic, Ana; Djukic, Vojko; Pavlovic, Bojan; Trivic, Aleksandar; Krejovic-Trivic, Sanja et al. (2014): Oncological and functional outcome after surgical treatment of early glottic carcinoma without anterior commissure involvement. In: *BioMed research international* 2014, S. 464781. DOI: 10.1155/2014/464781.
- Misono, Stephanie; Marmor, Schelomo; Yueh, Bevan; Virnig, Beth A. (2014): Treatment and survival in 10,429 patients with localized laryngeal cancer: a population-based analysis. In: *Cancer* 120 (12), S. 1810–1817. DOI: 10.1002/cncr.28608.
- O’Sullivan, Brian (1994): Controversies in the management of laryngeal cancer: results of an international survey of patterns of care. In: *Radiotherapy and Oncology* 31, S. 23–32.
- Olsen, K.; Thomas, J.; Desanto, L.; Suman V. (1993): Indications and results of cordectomy for early glottic carcinoma. In: *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (108), S. 277–282.
- Ott S., Klingholz F, Willich N, Kastenbauer E. (1992): Die Bestimmung der Qualität der Sprechstimme nach Therapie von T1- und T2-Stimmlippenkarzinomen. In: *Laryngorhinotologie* (71), S. 236–241.
- Oysu, Cagatay; Aslan, Ismet (2006): Cricohyoidoepiglottopexy vs Near-Total Laryngectomy With Epiglottic Reconstruction in the Treatment of Early Glottic Carcinoma. In: *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 132, S. 1065–1068.
- Pai, Sara I.; Westra, William H. (2009): Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. In: *Annual review of pathology* 4, S. 49–70. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158.
- Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM. (1989): Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. Abstract. In: *The Laryngoscope* 99 (12), S. 1267–1273.
- Pantel, M.; Guntinas-Lichius, O. (2012): Larynxkarzinom: Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben. In: *HNO* 60 (1), S. 32–40. DOI: 10.1007/s00106-011-2423-8.
- Pantel, Mira; Wittekindt, Claus; Altendorf-Hofmann, Annelore; Boeger, Daniel; Buentzel, Jens; Esser, Dirk et al. (2011): Diversity of treatment of T2N0 glottic cancer

of the larynx: lessons to learn from epidemiological cancer registry data. In: *Acta oto-laryngologica* 131 (11), S. 1205–1213. DOI: 10.3109/00016489.2011.603136.

Peller, Maximilian; Katalinic, Alexander; Wollenberg, Barbara; Teudt, Ingo U.; Meyer, Jens-E (2016): Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998-2011. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 273 (6), S. 1481–1487. DOI: 10.1007/s00405-016-3922-8.

Peretti, Giorgio; Piazza, Cesare; Bolzoni, Andrea (2006): Endoscopic treatment for early glottic cancer: indications and oncologic outcome. In: *Otolaryngologic clinics of North America* 39 (1), S. 173–189. DOI: 10.1016/j.otc.2005.10.003.

Peretti G, Piazza C, Bolzoni A, Mensi MC, Rossini M, Parrinello G, Shapshay SM, Antonelli AR. (2004): Analysis of recurrences in 322 Tis, T1, or T2 glottic carcinomas treated by carbon dioxide laser. Abstract. In: *The annals of otology, rhinology and laryngology* 113 (11), S. 853–858.

Peretti G, Piazza C, Mensi MC, Magnoni L, Bolzoni A (2005): Endoscopic treatment of cT2 glottic carcinoma: prognostic impact of different pT subcategories. In: *The annals of otology, rhinology and laryngology* 114 (8), S. 579–586.

Peterson, Lisa A.; Bellile, Emily L.; Wolf, Gregory T.; Virani, Shama; Shuman, Andrew G.; Taylor, Jeremy M. G.; Rozek, Laura S. (2016): Cigarette use, comorbidities, and prognosis in a prospective head and neck squamous cell carcinoma population. In: *Head & neck* 38 (12), S. 1810–1820. DOI: 10.1002/hed.24515.

Ptok, M.; Schwemmle, C.; Iven, C.; Jessen, M.; Nawka, T. (2006): Zur auditiven Bewertung der Stimmqualität. In: *HNO* 54 (10), S. 793–802. DOI: 10.1007/s00106-005-1310-6.

Puxeddu R., Argiolas F., Bielarnowicz S., Satta M., Ledda GP., Puxeddu P. (2000): Surgical therapy of T1 and selected cases of T2 glottic carcinoma: cordectomy, horizontal glottectomy and CO2 laser endoscopic resection. Abstract. In: *tumori* 86 (4), S. 277–282.

Rabinov, C. Rose; Kreiman, Jody; Gerratt, Bruce R.; Bielamowicz, Steven (1995): Comparing Reliability of Perceptual Ratings of Roughness and Acoustic Measures of Jitter. In: *journal of speech and hearing research* 38, S. 26–32.

Remacle, Marc; Eckel, Hans E.; Antonelli, Antonio; Brasnu, Daniel; Chevalier, Dominique; Friedrich, Gerhard et al. (2000): Endoscopic cordectomy. a proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. In: *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* (257), S. 227–231.

Remmelts, A. J.; Hoebbers, F J P; Klop, W M C; Balm, A J M; Hamming-Vrieze, O.; van den Brekel, M W M (2013): Evaluation of lasersurgery and radiotherapy as treatment modalities in early stage laryngeal carcinoma: tumour outcome and quality of voice. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European*

Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery 270 (7), S. 2079–2087. DOI: 10.1007/s00405-013-2460-x.

Riedmüller, Stephanie; Decoster, Wivine; Brockmann-Bauser, Meike (2010): Relevanz des Stimmfeldes für Diagnostik und Therapieevaluation. Möglichkeiten und Grenzen der Stimmfeldmessung bei funktionellen Stimmstörungen. In: *Forum Logopädie* 24 (4), S. 11–15.

Rödel, Ralph M W; Steiner, Wolfgang; Müller, Roland M.; Kron, Martina; Matthias, Christoph (2009): Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. In: *Head & neck* 31 (5), S. 583–592. DOI: 10.1002/hed.20993.

Rosier, Jean-Francois; Gregoire, Vincent; Counoy, Hubert; Octave-Prignot, Michelle; Rombaut, Philippe; Scalliet, Pierre et al. (1998): Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy for the treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation. In: *Radiotherapy and Oncology* (48), S. 175–183.

Rucci, Lucio; Gallo, Oreste; Fini-Storchi, Omero (1991): Glottic cancer involving anterior commissure: Surgery vs radiotherapy. In: *Head Neck* (13), S. 403–410.

Sachse, Florian; Stoll, Wolfgang; Rudack, Claudia (2009): Evaluation of treatment results with regard to initial anterior commissure involvement in early glottic carcinoma treated by external partial surgery or transoral laser microresection. In: *Head & neck* 31 (4), S. 531–537. DOI: 10.1002/hed.20997.

Santis, R. J. de; Poon, I.; Lee, J.; Karam, I.; Enepekides, D. J.; Higgins, K. M. (2016): Comparison of survival between radiation therapy and trans-oral laser microsurgery for early glottic cancer patients; a retrospective cohort study. In: *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 45 (1), S. 42. DOI: 10.1186/s40463-016-0155-1.

Schindler, A.; Favero, E.; Nudo, S.; Spadola-Bisetti, M.; Ottaviani, F.; Schindler, O. (2005): Voice after supracricoid laryngectomy: subjective, objective and self-assessment data. In: *Logopedics, phoniatrics, vocology* 30 (3-4), S. 114–119. DOI: 10.1080/14015430500256592.

Schindler, Antonio; Cuccarini, Valeria; Bottero, Alessandro; Dobrea, Cristina; Capaccio, Pasquale; Ottaviani, Francesco (2007): Long-term vocal functional results after glottectomy: a multi-dimensional analysis. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 264 (9), S. 1039–1044. DOI: 10.1007/s00405-007-0318-9.

Schindler, Antonio; Palonta, Francesca; Preti, Giuliana; Ottaviani, Francesco; Schindler, Oskar; Cavalot, Andrea Luigi (2004): Voice quality after carbon dioxide laser and conventional surgery for T1A glottic carcinoma. In: *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation* 18 (4), S. 545–550. DOI: 10.1016/j.jvoice.2004.03.001.

Schneider-Stickler, Berit; Bigenzahn, Wolfgang (2013): Anatomie und Physiologie der Stimme. In: Berit Schneider-Stickler und Wolfgang Bigenzahn (Hg.): Stimmdiagnostik. Vienna: Springer Vienna, S. 29–48.

Schrijvers, Michiel L.; van Riel, Eva L; Langendijk, Johannes A.; Dikkers, Frederik G.; Schuurin, Ed; van der Wal, Jacqueline E; van der Laan, Bernard F A M (2009a): Higher laryngeal preservation rate after CO2 laser surgery compared with radiotherapy in T1a glottic laryngeal carcinoma. In: *Head & neck* 31 (6), S. 759–764. DOI: 10.1002/hed.21027.

Schultz, P. (2011): Vocal fold cancer. In: *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 128 (6), S. 301–308. DOI: 10.1016/j.anorl.2011.04.004.

Simo, Ricard; Bradley, Patrick; Chevalier, Dominique; Dikkers, Frederik; Eckel, Hans; Matar, Nayla et al. (2014): European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 271 (9), S. 2469–2479. DOI: 10.1007/s00405-014-2966-x.

Sittel, C.; Eckel, H. E.; Eschenburg, C.; Vössing, M.; Pototschnig, C.; Zorowka, P. (1998): Stimmstatus nach Laser-Kehlkopfteilresektion. In: *Laryngo- rhino- otologie* 77 (4), S. 219–225. DOI: 10.1055/s-2007-996964.

Sjögren, Elisabeth V.; Langeveld, Ton P M; Baatenburg de Jong, Robert J (2008a): Clinical outcome of T1 glottic carcinoma since the introduction of endoscopic CO2 laser surgery as treatment option. In: *Head & neck* 30 (9), S. 1167–1174. DOI: 10.1002/hed.20852.

Spector, J. Gershon; Sessions, Donald G.; Clifford Chao, K. S.; Haughey, Bruce H.; Hanson Jason M., Simpson, Joseph R.; Perez, Carlos A. (1999): Stage I (T1 N0 M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: Therapeutic results and voice preservation. In: *Head & neck* 21 (8), S. 707–717.

Steiner, Wolfgang; Vogt, Petra; Ambrosch, Petra; Kron, Martina (2004): Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. In: *Head & neck* 26 (6), S. 477–484. DOI: 10.1002/hed.20009.

Stoeckli, Sandro J.; Schnieper, Isabel; Huguenin, Pia; Schmid, Stephan (2003): Early glottic carcinoma: treatment according patient's preference? In: *Head & neck* 25 (12), S. 1051–1056. DOI: 10.1002/hed.10323.

Succo, Giovanni; Crosetti, Erika; Bertolin, Andy; Lucioni, Marco; Caracciolo, Alessandra; Panetta, Valentina et al. (2016): Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part A: Early- to intermediate-stage glottic carcinoma. In: *Head & neck* 38 Suppl 1, E333-40. DOI: 10.1002/hed.23997.

Talamini, R. et al. (2002): Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. In: *Cancer Causes and Control* (13), S. 957–964.

Taylor, S. Mark; Kerr, Paul; Fung, Kevin; Aneeshkumar, Mankavil K.; Wilke, Derek; Jiang, Yida et al. (2013): Treatment of T1b glottic SCC: laser vs. radiation- a Canadian multicenter study. In: *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 42 (22).

Thomas, J. V.; Olsen, K. D.; Neel, H. B.; DeSanto, L. W.; Suman, V. J. (1994): Early Glottic Carcinoma Treated With Open Laryngeal Procedures. In: *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 120 (3), S. 264–268. DOI: 10.1001/archotol.1994.01880270012003.

Titze, Ingo R. (1994): Workshop on acoustic voice analysis: summary Statement. In: *National Center for Voice and Speech*.

UICC - global cancer control (2011): TNM Changes between the 6th and 7th editions: List of corrections. updated in May 2011. Online verfügbar unter https://www.uicc.org/sites/main/files/private/TNM_List_of__corrections_may2011.pdf, zuletzt geprüft am 01.12.2017.

van Gogh, Christine D L; Verdonck-de Leeuw, Irma M; Wedler-Peeters, Jeanne; Langendijk, Johannes A.; Mahieu, Hans F. (2012): Prospective evaluation of voice outcome during the first two years in male patients treated by radiotherapy or laser surgery for T1a glottic carcinoma. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 269 (6), S. 1647–1652. DOI: 10.1007/s00405-012-1947-1.

Warner, Laura; Chudasama, Jessal; Kelly, Charles G.; Loughran, Sean; McKenzie, Kenneth; Wight, Richard; Dey, Paola (2014): Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 12, CD002027. DOI: 10.1002/14651858.CD002027.pub2.

Wen, Wei-ping; Su, Zhen-zhong; Zhu, Xiao-lin; Jiang, Ai-yun; Chai, Li-ping; Wang, Zhang-feng et al. (2013): Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy: a treatment for anterior vocal commissure laryngeal squamous carcinoma. In: *Head & neck* 35 (3), S. 311–315. DOI: 10.1002/hed.22965.

Wittekind C, Meyer H. (2010): TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Online verfügbar unter https://de.wikibooks.org/wiki/Radioonkologie_%28PORT%29/_Diagnosen/_HNO/_Larynxkarzinom#cite_note-Wittekind2010.22-1, zuletzt geprüft am 07.08.2016.

Wittekindt, C.; Wagner, S.; Mayer, C. S.; Klußmann, J. P. (2012): Grundlagen der Tumorentstehung und die Bedeutung Humaner Papillomaviren (HPV) bei Kopf-Hals-Karzinomen. In: *Laryngo- rhino- otologie* 91 Suppl 1, S1-26. DOI: 10.1055/s-0031-1297241.

Wolber, Philipp; Schwarz, David; Stange, Thoralf; Ortmann, Magdalene; Balk, Matthias; Anagiotos, Andreas; Gostian, Antoniu-Oreste (2017): Surgical Treatment for Early Stage Glottic Carcinoma with Involvement of the Anterior Commissure. In:

Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 194599817728476. DOI: 10.1177/0194599817728476.

Wolfgang Steiner (1993): Results of Curative Laser Microsurgery of Laryngeal Carcinomas. In: *American Journal of Otolaryngology* 14 (2), S. 116–121.

Wynder, Ernst L. MD, Covey, Lirio S. MA (1976): Environmental factors in cancer of the larynx. A second look. In: *Cancer* (38), S. 1591–1601.

Zacharek, Mark A.; Pasha, Raza; Meleca, Robert J.; Dworkin, James P.; Stachler, Robert J.; Jacobs, John R. et al. (2001): Functional Outcomes After Supracricoid Laryngectomy. In: *The Laryngoscope* (111), S. 1558–1564.

Zimmermann, R.; Budach, W.; Dammann, F.; Einsele, H.; Ohle, C.v.; Preßler, H. et al. (2003): Pharynx- und Larynxtumoren.

7. 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

8. Danksagungen

Mein Dank gilt allen, die mich durch moralische und tatkräftige Unterstützung u.a. als Korrekturleser bei dieser Arbeit gefördert haben. In besonderer Weise gilt der Dank meinen Eltern, durch die ich mich stets in meiner Arbeit getragen fühle.

Für die sachkundige Unterstützung bei Fragen zur statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann, Leiter der Medizinischen Statistik im Fachbereich der Medizinischen Informatik der JLU Gießen, sowie Ruth Augustin.

Für die Beantwortung der Fragen zur Erhebung der Stimmanalysen danke ich Frau Johanna Müller-Henderson, Logopädin der HNO-Abteilung am Uniklinikum Gießen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Claus Wittekindt, Leitender Oberarzt der HNO-Abteilung am Uniklinikum Gießen, für die Bereitstellung des Themas, für die Unterstützung und Beratung bei der Durchführung, sowie für die nötigen Akzente und Ideen in der Ausarbeitung.