

**Das fortgeschrittene Larynx- und Hypopharynxkarzinom im Spiegel gewandelter
Therapiekonzepte im Zeitraum 1993 bis 2009 - eine monozentrische Betrachtung**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Franziska Lindner

14.09.1984/ Zwenkau

angefertigt in:

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Dr. med. Andreas Boehm

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 27.01.2015

Inhaltsverzeichnis

I	Bibliographische Beschreibung	3
II	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Einleitung	5
1.1.	Anatomische Grundlagen	5
1.2.	Epidemiologie	10
1.3.	Ätiologie	11
1.4.	Definitionen: Einteilungskriterien der Tumorstadien und TNM-Klassifikation	12
1.5.	Pathologische Beurteilung	14
1.6.	Einflussfaktoren auf das Überleben	15
1.7.	Therapiekonzepte	16
1.7.1.	Chirurgische Verfahren	17
1.7.2.	Adjuvante Therapieverfahren	20
1.7.3.	Organerhalt durch multimodale Konzepte	23
1.7.3.1.	Definition Organerhalt	23
1.7.3.2.	Radiotherapie	24
1.7.3.3.	Entwicklung der Induktionstherapie	25
1.7.3.4.	Kombinierte simultane Radiochemotherapie	29
1.7.3.5.	Epidermal growth factor receptor	30
1.8.	Spättoxizität	30
1.9.	Lebensqualität	31
1.10.	Ziele der Arbeit	32
2.	Material und Methoden	34
3.	Ergebnisse	40
3.1.	Patientencharakteristika	40
3.2.	Tumorcharakteristika	44
3.3.	Überlebenszeitanalysen	52
3.3.1.	Klinische Daten	52
3.3.2.	Pathohistologische Daten	58
3.3.3.	Therapieverfahren	60
3.3.4.	Diagnosezeiträume	66
4.	Diskussion	70
5.	Zusammenfassung	78
III	Literaturverzeichnis	81
IV	Selbständigkeitserklärung	88
V	Danksagung	89

Bibliographische Beschreibung

Lindner, Franziska

Das fortgeschrittene Larynx- und Hypopharynxkarzinom im Spiegel gewandelter Therapiekonzepte im Zeitraum 1993 bis 2009 - eine monozentrische Betrachtung

Universität Leipzig, Dissertation

89 Seiten, 101 Literaturangaben, 46 Abbildungen, 6 Tabellen

Referat:

Bei der folgenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung der im Zeitraum von 1993 bis 2009 an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO) der Universität Leipzig behandelten Larynx- und Hypopharynxkarzinome. Die Arbeit hatte zum Ziel, die Prävalenz, Risikofaktoren und Therapieergebnisse des fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinoms im Spiegel geänderter Therapiestandards im genannten Untersuchungszeitraum zu analysieren. Im Vordergrund steht der ab 2004 eingeleitete Paradigmenwechsel in der adjuvanten Therapie dieser Tumoren aufgrund einer geänderten Studien- bzw. Datenlage. Inhaltlich handelt es sich um die evidenzbasierte Einführung multimodaler adjuvanter Konzepte, die sich durch die zusätzliche Applikation der Chemotherapie (Cisplatin/5-Fluorouracil) als simultaner Partner zur adjuvanten Strahlentherapie in definierten Risikosituationen auszeichnet. Die Arbeit untersucht die definitiven Therapieänderungen und einhergehenden Effektivitätsunterschiede im Untersuchungszeitraum. Hierbei blieben die Prävalenz der Larynx- und Hypopharynxkarzinome sowie der Konsum von Tabak und Alkohol, die als wesentliche Risikofaktoren gewertet werden, neben unwesentlichen Schwankungen über die genannten Jahre unverändert. Erwartungsgemäß zeigte sich eine Zunahme der adjuvanten platinbasierten Radiochemotherapie bei unverändert primär operativer Indikation, jedoch geänderter Risikoprofile (knappe bzw. tumorinfiltrierte Randschnitte [R1, R0 < 5mm] und kapseldurchbrechende Halslymphknotenmetastasen [ECS]) und der primären platinbasierten Radiochemotherapie bei nicht sinnvoll resektablen Tumoren. Diese Entwicklung führte insbesondere bei den fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten ab dem Jahr 2004. Dieser Zusammenhang konnte in einer multivariaten Betrachtung überzeugend herausgearbeitet werden und belegt die positiven Effekte einer systematischen Standardisierung von onkologischen Konzepten auf dem Boden sich ändernder Evidenz.

Abkürzungsverzeichnis

A./ Aa.	Arteria/ Arteriae
AJCC	American Joint Committee of Cancer
ChT	Chemotherapie
CT	Computertomographie
DELOS	Deutsche Larynxorganerhalt Studiengruppe
ECS	Extracapsular spread
EGFR	Epidermal growth factor receptor
GTDS	Giessener Tumordokumentationssystem
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HNSCC	Head neck squamous cell carcinoma
ICD	International classification of diseases
ICT	Induktionschemotherapie
3-JÜR	3-Jahres-Überlebensrate
LE	Laryngektomie
M./ Mm.	Muskel/ Muskeln
N.	Nervus
OP	Operation
OP+PORT	Operation+adjuvante Radiotherapie
OP+PORCT	Operation+adjuvante Radiochemotherapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p y	pack years
MRND	Modifiziert radikale Neck Dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
N pos.	tumorbefallene regionäre Lymphknoten
N neg.	tumorfreie regionäre Lymphknoten
ND	Neck Dissection
RT	Radiotherapie
pRCT	primäre Radiochemotherapie
RND	Radikale Neck Dissection
SND	Selektive Neck Dissection
5FU	5-Fluorouracil
TPF	Cisplatin, Docetaxel, 5-Fluorouracil
UICC	International Union against Cancer
V.	Vena

1. Einleitung

Die Therapie des Larynx- und Hypopharynxkarzinoms setzt sich aus der abgestimmten Kombination von Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie zusammen. Dieses Gefüge einzelner Modalitäten wurde in den vergangenen Dekaden mehrfach modifiziert. Berücksichtigt man die zentralen Änderungen der vergangenen 20 Jahre, treten die Addition der Chemotherapie in der postoperativen adjuvanten Therapie (PORCT) und primär multimodale Therapiekonzepte zum Larynxorganerhalt in den Vordergrund. Die Leipziger HNO-Universitätsklinik ist eine traditionell Kopf-Hals-onkologisch ausgerichtete Klinik, sodass anhand des klinikeigenen umfangreichen Patientenkollektivs über eine genaue Analyse der Outcome-Daten der vergangenen 20 Jahre relevante Rückschlüsse auf veränderte Therapiealgorithmen und damit assoziierte Therapieergebnisse möglich sind. Die vorliegende Arbeit untersucht die Prävalenz, Risikofaktoren, Therapiekonzepte und -ergebnisse fortgeschrittener Larynx- und Hypopharynxkarzinome in den Jahren 1993 bis 2009 der Leipziger HNO-Universitätsklinik.

1.1. Anatomische Grundlagen

Der Kehlkopf befindet sich an der Kreuzungsstelle des oberen Luft- und Speiseweges. Ein knorpeliges Skelett bildet das Gerüst des Kehlkopfes, welches sich aus dem Schildknorpel (Cartilago thyroidea), dem Ringknorpel (Cartilago cricoidea), den Stellknorpelkörperchen (Cartilagine arytaenoideae) und dem Kehlkopfdeckel (Epiglottis) zusammensetzt. Prinzipiell kann der Larynx, im Gegensatz zum Hypopharynx, als ein in sich geschlossener Raum gesehen werden. Die Epiglottis überdeckt den Kehlkopfeingang. Sie ist mit einem Stiel (Petiolus) fest mit der Schildknorpelinnenfläche verbunden und besteht aus elastischem Material. Es existiert eine zusätzliche ligamentäre Verbindung nach vorn zum Zungenbein (Ligamentum hyoepiglotticum). Die Beweglichkeit des Kehlkopfes wird durch seine elastische Aufhängung und durch die Muskulatur ermöglicht. Durch die Membrana thyrohyoidea wird der Kehlkopf am Zungenbein aufgehängt. Das Ligamentum conicum stellt die Verbindung zwischen Schildknorpel und Ringknorpel dar. Das Ligamentum cricotracheale verbindet die erste Trachealspange mit dem Ringknorpel. Bei der Kehlkopfmuskulatur wird zwischen der inneren und äußeren Muskulatur unterschieden. Der einzige so genannte äußere Kehlkopfmuskel ist der Musculus cricothyroideus, welcher vom Ringknorpel zum Schildknorpelunterrand zieht. Die Innervation erfolgt durch den Ramus externus des Nervus (N.) laryngeus superior. Bei Kontraktion wird der Ringknorpel Richtung Schildknorpel gekippt, sodass die Stimmbänder gespannt werden.

Die Innervation der inneren Kehlkopfmuskeln erfolgt durch den N. laryngeus inferior. Die sensible Innervation des Kehlkopfes ist von entscheidender Bedeutung, da durch die Sensibilität des Kehlkopfeingangs die unteren Atemwege vor Fremdkörperaspiration geschützt werden. Oberhalb der Glottisebene wird die Sensibilität durch den Ramus internus des N. laryngeus superior generiert. Unterhalb der Stimmritze erfolgt die sensible Innervation durch die sensiblen Fasern des N. laryngeus inferior.

Die arterielle Versorgung des Kehlkopfes erfolgt durch die Arteriae (Aa.) laryngea superior und inferior (Äste der Aa. thyroidea superior und inferior). Der venöse Abfluss erfolgt durch zu den Arterien parallel verlaufende Venen, welche schließlich in die Vena (V.) jugularis interna und V. thyroidea ima führen.

Der Lymphabfluss des Kehlkopfs ist in ganz besonderem Maße interessant, da die unterschiedlich dichte Verteilung der Lymphabflussbahnen einen entscheidenden Einfluss auf das Metastasierungsverhalten bei Kehlkopfkarzinomen hat. Während die Stimmlippen nur spärlich mit Lymphbahnen ausgestattet sind, hat die Supraglottis ein dichtes Netz an Lymphabflussbahnen, welche gekreuzt und ungekreuzt in die oberen Nodi lymphatici cervicales profundi und zu den infrahyoidalen Nodi lymphatici drainieren. Die Subglottis beinhaltet ein ähnlich dichtes Lymphgefäßnetz, welche in die mittleren und tiefen Nodi lymphatici cervicales profundi und paratracheales drainieren. Der Lymphabfluss des supraglottischen und glottischen Larynx erfolgt vor allem in die Lymphknoten der Level II und III. Die subglottische Lymphe wird vor allem zu den Lymphknoten der Level III und IV drainiert. Dementsprechend sind die Level III und IV bei der zervikalen Lymphknotenmetastasierung am ehesten betroffen. Der sogenannte Delphi-Lymphknoten ist bei etwa der Hälfte der Erwachsenen vorhanden und erhält Zufluss aus dem Petiolus, der vorderen Kommissur und der Subglottis (1). Aufgrund der spärlichen Lymphgefäße sind die Ausbreitungstendenz und die -geschwindigkeit bei glottischen Larynxkarzinomen am geringsten im gesamten Kopf-Hals-Gebiet (2).

Der Binnenraum des Kehlkopfs wird durch die Taschenfalten (Plica vestibulares) und die tiefer gelegenen Stimmfalten (Plica vocales) eingeengt. Dadurch ergibt sich eine Gliederung in drei Unterbezirke:

- supraglottischer Raum (Epiglottis laryngeal und lingual, aryepiglottische Falte, Taschenfalte, Arythenoidregion)
- glottischer Raum (Stimmlippen, vordere und hintere Kommissur bis 10 mm kaudal davon gelegen)
- subglottischer Raum (reicht nach kaudal bis zum Unterrand des Ringknorpels)

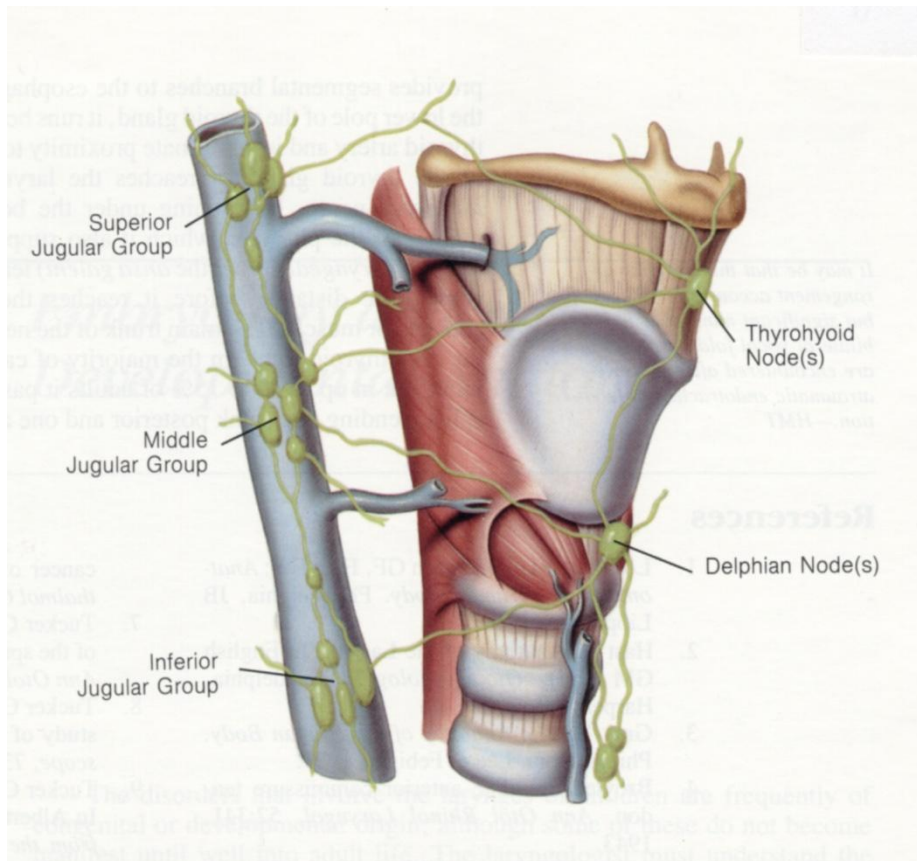


Abb. 1 Lymphabfluss des Larynx (3)

Mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel kleidet den Kehlkopfeingang und die linguale Epiglottis aus. Auf Höhe der Taschenfalten geht dieses in ein mehrreihiges Flimmerepithel über. Die Kanten der Stimmlippen sind in besonderem Maße einer mechanischen Beanspruchung ausgesetzt und werden von mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel bedeckt (4) (5).

Der Pharynx ist ein Muskelschlauch. Er erstreckt sich von der Schädelbasis bis hin zum Ösophaguseingang und wird in drei Etagen untergliedert:

- Nasopharynx
- Oropharynx
- Hypopharynx

Der Hypopharynx erstreckt sich von der Oberkante der Epiglottis bis zum Unterrand des Ringknorpels und geht dort fließend in den Ösophagus über. Man unterscheidet zwischen drei Unterbezirken. Diese sind für die Klassifikation der Hypopharynxtumore von Bedeutung:

- Postkrikoidregion (wird von der Hinterfläche der Ringknorpelplatte gebildet)
- Hypopharynxhinterwand
- Sinus piriformis

In Ruhe erscheint der Hypopharynx spaltförmig, da sich der davor liegende Kehlkopf in das Rachenlumen vorwölbt. In den dadurch entstehenden seitlichen Schleimhautausstülpungen (Recessus piriformis) verläuft der Ramus internus des N. laryngeus superior. Diese sensible Versorgung ist für den heftigen Würgereiz bei Kontakt mit einem Fremdkörper verantwortlich.

Die Muskulatur des Pharynx gliedert sich in Schlundschnürer und Schlundheber. Im Bereich des Hypopharynx befinden sich horizontal und schräg verlaufende Muskelfasern. Im Bereich eines muskelfreien Dreiecks befindet sich eine Schwachstelle, das sogenannte Laimer Dreieck.

Die Innervation erfolgt durch den Plexus pharyngeus, welcher motorische, sensible, sekretorische und sympathische Fasern enthält und aus Ästen des N. vagus, N. glossopharyngeus und dem Truncus sympathicus gespeist wird.

Die arterielle Versorgung des Pharynx erfolgt durch die A. pharyngea ascendens, ein Ast aus der A. carotis externa, sowie aus den Aa. thyroideae superior et inferior und aus der A. lingualis.

Der venöse Abfluss erfolgt in den Plexus pharyngeus.

Der Hypopharynx ist durch ein dichtes Lymphgefäßnetz ausgestattet. Die regionalen Lymphknoten des Pharynx (Nodi lymphatici retropharyngeales) drainieren die Lymphflüssigkeit in die tiefen Halslymphknoten. Aus dem Hypopharynx fließt die Lymphe über Kollektoren zu den Lymphknoten der Level II, III und IV (1).

Die Schleimhaut trägt im Bereich des Hypopharynx nicht verhornendes Plattenepithel (5) (6).

Klassifikation der Halslymphknoten nach Robbins

Die lymphknotenhaltigen Räume des Halses werden nach Robbins in sechs dreidimensionale Gebiete (Level) unterteilt (7):

Level I (I a submentale und I b submandibuläre Lymphknoten)

Es wird begrenzt durch den Unterkiefer, den hinteren Bauch des Musculus (M.) digastricus, das Zungenbein und die Mittellinie.

Level II (obere juguläre Gruppe)

Es dehnt sich vom Zungenbein und der Karotisbifurkation nach oben bis zur Schädelbasis aus. In anterior-posteriorer Richtung reicht es von der Sehne des M. digastricus bis zum Hinterrand des M. sternocleidomastoideus (II a medial des N. accessorius und II b lateral des N.accessorius).

Level III (mittlere juguläre Gruppe)

Es reicht von der Oberkante des Schildknorpels bis zur unteren Begrenzung des Levels II zwischen der Hinterkante des M. omohyoideus und der Hinterkante des M. sternocleidomastoideus nach unten bis in Höhe des Ringknorpels.

Level IV (untere juguläre Gruppe)

Es liegt zwischen dem M. sternohyoideus und dem Hinterrand des M. sternocleidomastoideus, unterhalb des Level III bis zur oberen Thoraxapertur.

Level V (hinteres Halsdreieck)

Es wird begrenzt durch die Hinterkante des M. sternocleidomastoideus, den Vorderrand des M. trapezius und die Klavikula (V a kranial einer Linie auf Ringknorpelhöhe und V b kaudal der Linie auf Ringknorpelhöhe).

Level VI (vorderes Halsdreieck)

Es dehnt sich zwischen den medialen Begrenzungen der Gefäß-Nerven-Scheide beidseits aus und wird oben durch das Zungenbein sowie unten durch die Klavikula und das Sternum begrenzt.

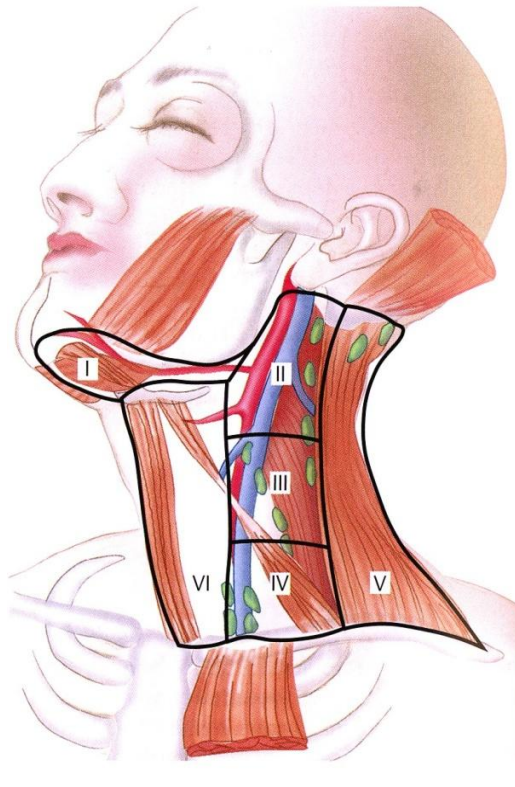


Abb. 2 Schematische Darstellung der Einteilung des Halses in 6 lymphknotenhaltige Gebiete (Level) (8)

1.2. Epidemiologie

Es wird geschätzt, dass in Deutschland pro Jahr etwa 50 von 100.000 Einwohnern an Krebs im Kopf-Hals-Bereich erkranken. Die häufigste Krebsart im Kopf-Hals-Bereich ist nach Angaben des Robert-Koch-Instituts Kehlkopfkrebs. Das Lebenszeitrisiko in Deutschland an einem Larynxkarzinom zu erkranken, beträgt bei Männern 1 zu 150 und bei Frauen 1 zu 1000. Dies liegt vor allem an dem erheblich größeren Tabak- und Alkoholkonsum der Männer. Laut Robert-Koch-Institut gab es allein im Jahr 2008 in Deutschland 4120 Neuerkrankungen des Larynxkarzinoms (3610 Männer, 510 Frauen) (9). Die Statistik sagt für das Jahr 2012 eine konstante Neuerkrankungsrate bei den Männern und eine steigende Tendenz bei den Frauen voraus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern und Frauen bei etwa 65 Jahren. Die relative 5-Jahresüberlebensrate wird für Frauen mit 62% und für Männer mit 60% angegeben und unterscheidet sich damit nur unwesentlich. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird im aktuellen Bericht der GEKID für das Jahr 2007-2008 mit 55% angegeben (10). Sowohl das Robert-Koch-Institut als auch das National Cancer Institute (11) weisen diese epidemiologischen Angaben explizit nur für den Larynx auf. Die Hypopharynxkarzinome werden unter der Lokalität Mundhöhle und Oropharynx eingeschlossen. Dementsprechend sind hier keine Daten zum Hypopharynxkarzinom separat zu finden. Die Gruppierung Larynx/Hypopharynx in der

vorliegenden Dissertationsschrift wurde durchgeführt, da sich die Behandlung dieser beiden Tumorentitäten in den fortgeschrittenen Stadien nicht unterscheidet.

In den aktuellen Daten der EUROCARE-4 Analyse ergibt sich für alle berücksichtigten Kopf-Hals-Patienten (49.569 Fälle) ein relatives Überleben von 42%. Für Karzinome des Hypopharynx wird das Überleben auf 26% und für Larynx auf 63% beziffert. Betrachtet man für das Larynxkarzinom den europäischen Ländervergleich ergibt sich für die deutsche Gruppe ein unterdurchschnittliches Überleben von 59% (12).

1.3. Ätiologie

Die Hauptrisikofaktoren für Larynx- und Hypopharynxkarzinome sind der chronische Alkohol- und Tabakkonsum. Daneben scheint es noch andere Risikofaktoren zu geben, die an der Entwicklung dieser bösartigen Erkrankung beteiligt sind. Ätiologisch liegt der Entstehung eines Larynx- und Hypopharynxkarzinoms vermutlich ein multifaktorielles Geschehen zugrunde.

In einer weltweit größten Fall-Kontroll-Studie zur molekularen Epidemiologie des Larynxkarzinoms, der Rhein-Neckar-Larynxstudie, wurden neben Tabak- und Alkoholkonsum berufliche Risikofaktoren identifiziert. Der chronische Tabakkonsum stellt den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Larynxkarzinoms dar, untergeordnet der chronische Alkoholkonsum. Das Hypopharynxkarzinom ist stärker assoziiert mit einem chronischen Alkoholkonsum. Bei kombiniertem Konsum ist von einer synergetischen Wirkung mit deutlich erhöhtem Risikoprofil auszugehen. Bei den beruflichen Risikofaktoren stellt die Baubranche ein besonders hohes Risiko dar. Bei der Einzelstoffbetrachtung kristallisieren sich Zement/Zementstaub und die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe als tabak- und alkoholunabhängige Risikofaktoren heraus (13).

In den vergangenen Jahrzehnten wurden verschiedene weitere Risikofaktoren aus dem beruflichen Umfeld benannt, die jedoch aufgrund mangelnder Größe der untersuchten Stichproben beziehungsweise unpräzisen statistischen Berücksichtigungen des Hauptconfounders „Tabakkonsum“ wenig belastbar waren. Bislang hat sich lediglich Asbestfaserstaub als eigenständiger Risikofaktor durchgesetzt. Mittlerweile wird das Asbest-assoziierte Larynxkarzinom in der Berufsruhrkrankheitsliste geführt (14).

1.4. Definitionen: Einteilungskriterien der Tumorstadien und TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors sowie seine eventuell vorhandenen regionären Lymphknoten- und Fernmetastasen. Zusätzlich kann die Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion klassifiziert werden (15).

T	Ausbreitung des Primärtumors
N	Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen
M	Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen
R	Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor (Rx-R2)
L	<i>Lymphgefäßinvasion (L0, L1)</i>
V	<i>Veneninvasion (V0, V1, V2)</i>
Pn	<i>Perineuralscheideninvasion (Pn0, Pn1)</i>

c=klinisch, p=pathologisch, r=bei Rezidiv

T4a umfasst Tumoren, die von ihrer anatomischen Ausbreitung noch resektabel sind.

T4b Tumoren sind aufgrund ihrer anatomischen Ausbreitung nicht mehr resektabel.

Die histologisch nachgewiesene Karzinominvasion in Lymphgefäße, Blutgefäße und Perineuralscheiden ist nicht gleichzusetzen mit dem Vorliegen von lymphogenen oder hämatogenen Metastasen, erhöht jedoch die Rezidivrate und vermindert die Überlebensrate.

T-Kategorien des Larynx C32

T1

Tumor auf einen Unterbezirk des Larynx begrenzt mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit

T2

Tumor infiltrierte Schleimhaut von mehr als einem benachbartem Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (z. B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), ohne Fixation des Larynx

T3

Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Tumor mit Infiltration des Postericoidbezirks, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Fixation des Larynx

T4a

Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z. B. Trachea, Weichteile des Halses einschließlich äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus, und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus

T4b

Tumor infiltriert Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

T-Kategorien des Hypopharynx C12/ C13

T1

Tumor auf einen Unterbezirk begrenzt, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

T2

Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation des Hemilarynx

T3

Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit Fixation des Hemilarynx

T4a

Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, z.B. Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses (schließen die gerade Halsmuskulatur und das subkutane Fett mit ein)

T4b

Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, umschließt die A. carotis interna oder infiltriert Strukturen des Mediastinums

N-Klassifikation des Halses (für Larynx und Hypopharynx gleich)

Nx Regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären LK-Metastasen

N1 Ipsilateral, solitär ≤ 3 cm

N2a Ipsilateral, solitär $> 3-6$ cm

N2b Ipsilateral, multipel ≤ 6 cm

N2c Bilateral, kontralateral ≤ 6 cm

N3 LK-Metastase größer als 6 cm Ausdehnung

Stadium 0	T is	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IV a	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IV b	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV c	jedes T	jedes N	M1

Tab. 1 UICC-Stadiengruppierung entsprechend TNM Stadien für Larynx- und Hypopharynxkarzinome (15)

1.5. Pathologische Beurteilung

Bei den Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches werden zwei Infiltrationstypen mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden unterschieden. Der expansive Typ ist gut bis mäßig differenziert und mit einer besseren Prognose verbunden. Der infiltrative Typ breitet sich netzartig aus und ist in den meisten Fällen schlecht differenziert (16).

Differenzierungsgrade:

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

Residualtumor-Klassifikation:

RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

R0 kein Residualtumor

R1 mikroskopischer Residualtumor

R2 makroskopischer Residualtumor

Um eine Entscheidung der Resektabilität bei Hypopharynx- und Larynxkarzinomen treffen zu können, müssen besonders wichtige Strukturen beurteilt werden. Dazu zählen die Lamina prävertebralis, die Halsgefäßscheide (A. carotis) und die mediastinalen Strukturen.

Die Resektabilität stellt eines der bedeutendsten prognostischen Faktoren dar (17). Die R-Klassifikation wurde 1978 erstmals vom American Joint Committee of Cancer (AJCC) als Zusatz zum Staging eingeführt. Die UICC (International union against cancer) führte erst 1987 die R-Klassifikation ein. In der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Leipzig wird seit 2002 in der Pathologie der R-Status regelhaft erfasst und dokumentiert. Dementsprechend sind diesbezüglich Auswertungen erst seitdem möglich.

1.6. Einflussfaktoren auf das Überleben

Es sind zahlreiche Faktoren bekannt, die prognostisch wichtig für das Überleben bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen sind. Die Eigenschaften des Tumors, des Patienten und die Art der durchgeführten Therapie sind in besonderem Maße einflussreich. Die TNM-Klassifikation spielt dabei eine hervorzuhebende Rolle. Sie gibt einen Hinweis auf die Tumorausdehnung und auf das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Sind zervikale Lymphknotenmetastasen vorhanden, bedeutet dies eine schlechtere Prognose mit einhergehendem schlechterem Gesamtüberleben und erhöhter Rezidivgefahr.

In einem Übersichtsartikel von Rudat et al. (18) wurden prognostisch wichtige Faktoren für das Überleben von Oro- und Hypopharynxkarzinomen zusammengestellt. Es wurden Patienten mit einem Oro- und Hypopharynxkarzinom analysiert, die entweder eine Operation (OP) mit adjuvanter Bestrahlung (PORT) oder primär eine Radiotherapie (RT)/ Radiochemotherapie (pRCT) erhalten haben. Von den untersuchten Parametern (Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation, Tumolvolumen, T- und N- Klassifikation, Radiotherapieunterbrechungen > 5 Tage, RT versus pRCT, R Status, Zeit zwischen OP und adjuvanter Therapie) wurde das totale Tumolvolumen als signifikant einflussreich auf das Überleben der Patienten identifiziert.

Zusammenfassend wurde geschlussfolgert, dass das Gesamttumorvolumen der vorherrschende Einflussfaktor auf die Prognose und das Überleben ist.

In einer retrospektiven Analyse von Ramroth et al. (19) wurden das Alter zum Diagnosezeitpunkt, das Tumorstadium und die Entwicklung eines Rezidivs oder eines Zweitmalignoms als besonders einflussreiche Risikofaktoren auf das Überleben gewertet. Ebenso waren Komorbiditäten einflussreich hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Hier wurde interessanterweise geschlussfolgert, dass die Art der Therapiemodalität, die jeweils gewählt wurde, keinen Einfluss auf das Überleben hat, solange die Randbedingungen miteinander abgeglichen wurden. Es wurde vermutet, dass dies vor allem daran liegt, dass für die Patienten bereits das optimale, individuell angepasste Therapieverfahren gewählt wurde.

Rudolph et al. (20) ermittelte im Rahmen einer Metaanalyse über 30 Studien die Einflussfaktoren auf das Überleben bei Larynxkarzinomen. Eine generelle Schlussfolgerung war aufgrund der verschiedenen Selektionskriterien nicht möglich. Es wurde vor allem die Komplexität der Einflussfaktoren deutlich.

Reizenstein et al. (21) untersuchte den Einfluss des Alters zum Diagnosezeitpunkt auf das Outcome. Ältere Patienten hatten ein schlechteres Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben. Das Rezidivrisiko war bei den jüngeren Patienten erhöht (23% versus 12%). Das Risiko, nie eine Tumorfreiheit zu erreichen, war bei den älteren Patienten höher (25% versus 7%). Dies spricht dafür, dass ein höheres Alter zum Diagnosezeitpunkt ein negativer Prädiktor ist.

Weitere Faktoren, die die Gefahr auf ein Lokalrezidiv erhöhen, sind: befallene Randschnitte (R1 Situation), extrakapsulärer Lymphknotenbefall (ECS), Vorhandensein von zwei oder mehr regionären Lymphknotenmetastasen und Perineuralscheideninvasion (22) (23) (24).

1.7. Therapiekonzepte

Die Standardtherapie der fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinome ist in Deutschland bei gegebener Resektabilität die Kehlkopf- bzw. Hypopharynxteilresektion (ausgewählte Fälle) und die Laryngektomie (LE), meist in Kombination mit einer Neck Dissection (ND) und einer postoperativen Radiotherapie (PORT) oder Radiochemotherapie (PORCT). Damit werden 2-Jahres-Heilungsraten von 60% bis 70% bei Larynxkarzinomen und 40% bis 50% bei Hypopharynxkarzinomen beschrieben (25).

Die primäre Therapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren kann Folgendes beinhalten:

1. OP + PORT/ OP + PORCT
2. pRCT (mit sekundärer OP als Salvage-Strategie)
3. Neoadjuvante Induktionschemotherapie (ICT) gefolgt von der definitiven Therapie
 - pRCT
 - RT
 - Operation (+/-PORT)
4. EGFR Inhibition in Kombination mit RT oder pRCT

(26)

1.7.1. Chirurgische Verfahren

Bei der primär operativen Behandlung des Larynxkarzinoms kommen folgende Verfahren zur Anwendung:

1. Stadien bezogene transorale Laserchirurgie (Chordektomie Typ I bis V d) (27)
2. Modifizierte offene vertikale Kehlkopfteilresektion nach Leroux-Robert (Erstbeschreibung 1961) (28)
3. Modifizierte offene horizontale Kehlkopfteilresektion nach Alonso (Erstbeschreibung 1947) (29) und erweiterte offene Kehlkopfteilresektion Cricohyoido(epiglott)pexie (CH(E)P) als Einzelfallindikation
4. Laryngektomie oder Laryngopharyngektomie
5. Salvage-Laryngektomie

(25)

Vor allem bei frühen Stadien des Larynxkarzinoms ist die transorale Laserchirurgie eine Behandlungsoption (85% der Patienten in Deutschland mit einem Stadium UICC I und II werden mittels Laserchirurgie behandelt) (30). Dabei ist das Ausmaß der Resektion abhängig von der Ausdehnung des Tumorbefalls. Sobald es zur Stimmlippenfixation kommt oder eine Schildknorpelinfiltration vorliegt, ist meist eine Laryngektomie (LE) indiziert. Die von Hilgers propagierte LE-Technik mit separatem, stabilen Tracheostoma ist in der Leipziger Klinik 2008 komplett übernommen worden und wird seitdem erfolgreich durchgeführt (31).

Die LE weicht zunehmend organerhaltenden chirurgischen und multimodalen Therapieansätzen, auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien. Die organerhaltende Chirurgie reicht dabei von der konventionellen Kehlkopfteilresektion bis hin zur enoralen Laserchirurgie. Neben der Resektabilität per se spielt insbesondere der funktionelle Aspekt eine entscheidende Rolle.

Insbesondere eine Daueraspiration stellt den Operateur vor eine große Herausforderung (32). Organerhaltungsprotokolle können eine Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie (ICT) oder einer simultanen platinbasierten Radiochemotherapie (pRCT) sein. Einen besonderen Stellenwert nimmt die so genannte Rettungschirurgie, auch Salvage-LE genannte chirurgische Option, ein. Wenn es nach einer pRCT nicht zum vollständigen Rückgang des Primärtumors kommt, ist die operative Entfernung des restlichen Tumorgewebes meist die einzig verbleibende Möglichkeit einer kurativen Behandlung. Im Rahmen dieses chirurgischen Eingriffs kann in vielen Fällen eine komplette Tumorfreiheit erzielt werden. Oft geht aber dieses Vorgehen mit erheblichen Komplikationen bzw. nicht mehr vorhandener Operabilität einher.

Die Operabilität nach pRCT stellt eine besondere Herausforderung dar. In der Studie von Dietz et al. (32) ist es nach Salvage-LE zu massiven Wundheilungsstörungen bis hin zu Sepsis und tödlichem Ausgang gekommen. Es wird betont, wie wichtig dementsprechend Prädiktoren sind, ein gutes Ansprechen auf die pRCT vorauszusagen und somit den Anteil der Salvage-LE so gering wie möglich zu halten. Insbesondere Pharynxfisteln stellen eine der Hauptkomplikationen dar. Diese müssen mittels aufwändigen Revisionsoperationen gedeckt werden. Larynxteilresektionen als Salvage Operation werden kritisch bewertet, sind aber im Einzelfall möglich (32).

Richey et al. untersuchten in einer Studie aus dem Jahr 2007 die Effektivität der Salvage-LE nach dem Versagen einer pRCT in Hinblick auf die Krankheitsfreiheit und das Gesamtüberleben. Von 204 Patienten, die mit einer pRCT behandelt wurden, musste bei 38 Patienten eine Salvage-LE durchgeführt werden (1-Jahres-Überlebensrate 60%, 2-Jahres-Überlebensrate 27%, Gesamt-OP-Morbidität 24%) (33).

Ganley et al. (34) untersuchte 2006 die postoperativen Komplikationen nach Salvage-LE und verglich sie mit denen nach primärer LE. Die Rate derer, die eine Salvage-LE bekamen, hatten mehr Wundheilungsstörungen (45% versus 25%) und es traten vermehrt Fisteln (32% versus 12%) auf.

Da das Hypopharynxkarzinom in den meisten Fällen in einem bereits fortgeschrittenen Stadium mit vorhandenen cervikalen Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wird, ist eine organerhaltende Chirurgie nur in Ausnahmefällen möglich. Dies ist dann der Fall, wenn eine vollständige Tumorsektion im Sinne von tumorfreien Schnitträndern möglich ist und die damit einhergehenden funktionellen Beeinträchtigungen überschaubar sind. Wichtig ist, dass die Resektabilität sehr gründlich präoperativ evaluiert wird. Einen beispielsweise laserchirurgischen Resektionsversuch bei unklar eruierten Tumorgrenzen zu beginnen und dann gegebenenfalls abubrechen, um in ein ablatives Verfahren überzugehen, entspricht nicht den Prinzipien guter

onkologischer Chirurgie. Die postoperativ zu erwartenden funktionellen Beeinträchtigungen nach hypopharyngealen Teilresektionen sind insbesondere Schluckstörungen, die gegebenenfalls mit einem temporären Tracheostoma und PEG Anlage einhergehen können (25).

Primär chirurgische Optionen beim Hypopharynxkarzinom:

1. laserchirurgische transorale Resektion
2. offene partielle Pharyngektomie
3. komplette Laryngopharyngektomie

Die ablative Chirurgie des Hypopharynxkarzinoms bedeutet entweder eine LE mit partieller Pharyngektomie, eine totale Laryngopharyngektomie oder eine Pharyngolaryngoösophagoektomie.

Neck Dissection

Die Resektion der Halslymphknoten ist bei klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen indiziert. Je nach Stadium des Tumors kann die Halslymphknoten-Dissektion auch bei einem N0 Hals, im Sinne einer prophylaktischen Neck Dissection (ND), durchgeführt werden. Klassifiziert wird die ND nach den jeweils adressierten Lymphknotengruppen und den erhaltenen nicht-lymphatischen Strukturen. Dabei wird die seit 1991 international anerkannte Klassifikation von Robbins et al. angewandt, welche 2001 durch das Update von Robbins et al. aktualisiert wurde (35).

Klassifikation nach Robbins

Radikale Neck Dissection (RND):

Komplette Ausräumung der ipsilateralen Lymphknotengruppen von Level I bis V inklusive des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis int. und des N. accessorius.

Aufgrund der erheblichen funktionellen Einschränkungen und aufgrund erheblich höherer postoperativen Morbidität wird diese radikale Form der Lymphknotenausräumung heute nur noch selten praktiziert.

Modifiziert radikale Neck Dissection (MRND):

Resektion des lymphknotenhaltigen Gewebes Level I bis V unter Erhalt mindestens einer nicht lymphatischen Struktur der RND (V. jugularis interna, M. sternocleidomastoideus oder N. accessorius). Je nachdem, welche Struktur dabei geschont wird, unterteilt man in Typ I bis III.

Selektive Neck Dissection (SND):

Ausräumung bestimmter Lymphknotenstation der Level I bis V unter Schonung des M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius.

(35)

Bei einem klinischen N0 Hals sind in bis zu 30% der Fälle okkulte Metastasen vorhanden. Es wird die Durchführung der SND mit Ausräumung der Halslymphknotenlevel II bis IV als Verfahren der Wahl beschrieben (36).

1.7.2. Adjuvante Therapieverfahren

Die hohe Lokalrezidivrate stellt eines der Hauptprobleme bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren dar (24). Es ist nachgewiesen worden, dass folgende Faktoren die Gefahr auf ein Lokalrezidiv erhöhen:

- befallene Randschnitte (R1 Situation) (Level 1 Evidenz, harter Faktor)
- extrakapsulärer Lymphknotenbefall (ECS) (Level 1 Evidenz, harter Faktor)
- knapper Randschnitt ($R0 < 5 \text{ mm}$) (weicher Faktor)
- Vorhandensein von zwei oder mehr regionären Lymphknotenmetastasen (weiche Faktoren)
- Perineuralscheideninvasion, Gefäßinfiltration, perilymphatische Infiltration (weiche Faktoren)
- Infiltration des Zungengrundes (weicher Faktor)
- $> T2$ supraglottischer Befall (weicher Faktor)
- jeglicher Hypopharynxbefall (weicher Faktor)

Adjuvante Radiotherapie

Die adjuvante Radiotherapie (PORT) ist seit den 70er Jahren untersucht worden. Vorreiter war Fletcher et al. (37). Seit den 80er Jahren ist bekannt, dass die PORT das Überleben signifikant verbessert (38) (39) (40). Cooper et al. (41) zeigte 1998, dass bei Vorhandensein der „Hochrisikofaktoren“ trotz PORT die Lokalrezidivrate (27% - 61%), die Fernmetastasierungsrate (18% - 21%) und die Todesrate (5-Jahres-Überleben 27% - 34%) unzufrieden stellend hoch blieben. Davon ausgehend wurde zunehmend der Stellenwert und die Effektivität der adjuvanten Radiochemotherapie (PORCT) untersucht.

Adjuvante Radiochemotherapie

Die erste Studie, die einen bemerkenswerten Nutzen einer PORCT bei fortgeschrittenen resektablen Tumoren nachweisen konnte, wurde durch Bachaud et al. 1996 (42) durchgeführt. Er belegte, dass die Kombination einer Bestrahlungstherapie und Cisplatingabe bei Patienten mit einem Stadium III und IV bei bestehenden Risikofaktoren zu einer verbesserten lokoregionären Kontrollrate und einem Überlebensvorteil führte, ohne dabei die Spättoxizität zu erhöhen. Die positiv stimmenden Ergebnisse dieser relativ kleinen Studie wurden durch zwei weitere Studien im Jahre 2004 bekräftigt, die im Aufbau relativ ähnlich waren (Tab. 2) (43) (44).

Studie	Patienten (n)	Primäre Therapie	Adjuvante Therapie	Toxizität Grad 3 und 4	LCR erhöht?	ÜL durch RChT verbessert?
EORTC 22931 (44)	334 (167/167)	OP	RChT (P) versus RT	<ul style="list-style-type: none"> • akut: 41 % vs. 21 % • chronisch: kein Unterschied 	<ul style="list-style-type: none"> • ja 82 % vs. 69 % (5 Jahre) p=0,007 	<ul style="list-style-type: none"> • OS: ja HR= 0,7/ p=0,02 • DFS: ja HR 0,75/ p=0,04
RTOG 9501 (43)	459 (231/228)	OP	RChT (P) versus RT	<ul style="list-style-type: none"> • akut: 77 % vs. 34 % • chronisch: kein Unterschied 	<ul style="list-style-type: none"> • ja 82 % vs. 72 % (2 Jahre) p=0,01 	<ul style="list-style-type: none"> • OS: nein HR= 0,84/ p=0,19 • DFS: ja HR 0,78/ p=0,04
ARO 96-3 (45)	440 (214/226)	OP	RChT (PF) versus RT	<ul style="list-style-type: none"> • akut: 25 % vs. 13 % • chronisch: keine Angaben 	<ul style="list-style-type: none"> • ja 89 % vs. 72 % (5 Jahre) p=0,0026 	<ul style="list-style-type: none"> • OS: nein 58 % vs. 49 % • PFS: ja 62 % vs. 50 %

Tab. 2 Ergebnisse randomisierter Studien zum Stellenwert der PORCT im Vergleich zur PORT bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. LCR: Lokoregionäre Kontrollrate; ÜL: Überleben; RChT: Radiochemotherapie; RT: Radiotherapie; P: Cisplatin; PF: Cisplatin/5-Fluorouracil; OS: overall survival; HR: hazard ratio; DFS: disease-free survival; PFS: progression-free survival. (46)

Mit Hilfe der Ergebnisse der RTOG 9501 Studie (43) und der EORTC 22931 Studie (44) wurde mit Level 1 Evidenz der Nutzen der PORCT belegt. Während die Studie der EORTC einen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen konnte, deutete sich in der RTOG Studie ein nicht signifikanter Trend hinsichtlich eines verbesserten Gesamtüberlebens an.

In den drei multizentrischen, randomisierten Phase III-Studien von Cooper (43), Bernier (44) und Fietkau (45) wurden die Ergebnisse der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Stadium III und IV in Hinblick auf die vorhandenen Risikofaktoren verglichen (Tab. 3).

RTOG 9501 (43)	EORTC 22931 (44)	ARO 96-3 (45)
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 LK-Metastasen • Kapseldurchbruch • R1 (Schnittrand < 5 mm) 	<ul style="list-style-type: none"> • pT3/4 • pT1/2 pN2/3 • pT1/2 pN0/1 mit Risikofaktoren (R1, L1, V1, Pn1) 	<ul style="list-style-type: none"> • pT4 • pT3 R1 • ≥ 3 LK-Metastasen • Kapseldurchbruch • Lymphangiosis carcinomatosa

Tab. 3 Einschlusskriterien der Studien RTOG 9501, EORTC 22931 und ARO 96-3 (46)

Aufgrund der zum Teil unterschiedlichen Einschlusskriterien zwischen den randomisierten klinischen Studien ist eine Beurteilung der wirklich relevanten prognostischen Faktoren nicht möglich. Eine Subgruppenanalyse der EORTC- und RTOG-Studien konnte in beiden Protokollen einen signifikanten Vorteil der PORCT nachweisen, insofern eine Lymphknotenmetastasierung mit extrakapsulärem Wachstum oder eine R1-Resektion, die als wahre R1 und R0 mit zu knappem tumorfreien Schnittrand < 5 mm definiert wurde, vorlag. Der therapeutische Gewinn durch eine simultane Chemotherapie bei Patienten mit zwei oder mehr befallenen Lymphknoten ohne Kapseldurchbruch war in dieser Metaanalyse nicht eindeutig (46). Die Ergebnisse von EORTC (44), RTOG (43) und ARO (45) etablierten bei Patienten mit Risikofaktoren, im Sinne von mehreren Lymphknotenmetastasen und extrakapsulärem Lymphknotenbefall, die adjuvante kombinierte Radiochemotherapie als neuen Standard mit Level 1 Evidenz (47). Durch die zusätzliche Gabe von Cisplatin konnte in diesen Studien die lokale Kontrollrate zwischen 10 bis 20% signifikant erhöht werden. Die Fernmetastasierungsrate blieb mit 25 bis 30% unverändert. Damit war sie höher als die Lokalrezidivrate, die hier mit zirka 20% beschrieben wurde. Die tumorfreie Überlebensrate verbesserte sich durch die zusätzliche Chemotherapiegabe um 10% (47). Fietkau et al. schlussfolgerte, dass die verbesserten Ergebnisse vor allem auf die verbesserte lokale Kontrollrate zurückzuführen seien. In der Langzeitanalyse von Bernier über die Ergebnisse der EORTC und RTOG Studie konnte gezeigt werden, dass die wichtigsten Risikofaktoren „extrakapsulärer Lymphknotenbefall“ und „befallene Schnittränder“ sind. Bei diesem Risikoprofil fand man einen signifikanten Überlebensvorteil durch die PORCT. Tendenziell sind Patienten in einem Stadium III und IV,

mit perineuraler Infiltration, vaskulärer Beteiligung, Lymphknotenbefall im Level IV und V bei Mundhöhlenkarzinom/Oropharynxkarzinom mit einem besonderen Risikoprofil ausgestattet und profitieren am stärksten von der PORCT. Patienten mit mehr als zwei befallenen Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch profitierten nicht von der zusätzlichen Durchführung einer Chemotherapie (48).

In der Langzeitanalyse von Cooper et al. über die RTOG 9501/Intergroup Phase III Studie zum Vergleich von „Kopf-Hals-Tumor Hochrisiko-Patienten“ konnte in einer Subgruppenanalyse ein verbessertes Überleben nach Durchführung einer PORCT im Vergleich zur adjuvanten Bestrahlung für Patienten mit R1 Resektionen und ECS festgestellt werden. Alle weiteren (weichen) Faktoren waren nicht signifikant (23).

1.7.3. Organerhalt durch multimodale Konzepte

1.7.3.1. Definition Organerhalt

Die Laryngektomie (LE) geht einher mit einem permanenten Tracheostoma, Riech- und Geschmacksbeeinträchtigung, Schluckproblemen, psychologischen und kosmetischen Einschränkungen bis hin zu einer Stigmatisierung. Diese, die Lebensqualität stark beeinflussende Faktoren sind Grund gewesen, organerhaltende, alternative Behandlungen zu entwickeln. Prinzipiell stehen vier verschiedene organerhaltende Therapieoptionen zur Verfügung: organerhaltende Chirurgie, alleinige Radiotherapie (RT), Induktionschemotherapie (ICT) mit anschließender RT und simultane Radiochemotherapie (pRCT). Im Kontext mit den organerhaltenden Therapieverfahren bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen hat sich der Begriff des Larynxorganerhalts etabliert. Neben dem rein morphologischen Aspekt nimmt insbesondere die funktionelle Komponente eine immer wichtigere Rolle ein, insbesondere in Hinblick auf die einhergehende Spättoxizität nach multimodalem Verfahren (49).

In einem Consensus-panel von Lefebvre und Ang (50) wurde in diesem Zusammenhang der Endpunkt des „laryngo-esophageal dysfunction-free survival“ eingeführt. Dadurch soll zukünftig der eigentlichen Frage nach dem Larynxorganerhalt mit erhaltener Funktionalität präziser nachgekommen werden.

1.7.3.2. Radiotherapie

Die Strahlentherapie ist eine lokale Behandlungsform, die innerhalb des Bestrahlungsfeldes Tumorgewebe zerstört. Die Effektivität dieser Behandlungsmodalität wurde in den letzten Jahrzehnten durch technische Fortschritte verbessert. Neben hochleistungsfähigen Linearbeschleunigern und präzisen bildgebenden Verfahren (hochauflösendes Dünnschicht-CT, MRT, PET), wurden vor allem durch alternative Fraktionierungen verbesserte Ergebnisse erzielt. Insbesondere die Hyperfraktionierung und Akzelerierung erreichte im Vergleich zur konventionellen Standardfraktionierung mit 1 x 1,8 Gy bis 2 Gy pro Tag über 6 bis 7 Wochen verbesserte Ergebnisse. Seit 2003 konnten durch die intensitätsmodulierte RT (IMRT) weitere Verbesserungen erreicht werden. Durch individuell angepasste Strahlenfelder kann im eigentlich zu bestrahlenden Gebiet die Dosis erhöht und Nachbarstrukturen mit darin befindlichen Risikostrukturen gleichzeitig geschont werden. (51). In den wenigen vorhandenen Studien, bei denen IMRT und ältere Bestrahlungstechniken verglichen werden, konnte eine signifikante Reduktion der Spättoxizität nachgewiesen werden (52) (53).

Während kleine Larynxkarzinome (T1 und T2) mit einem kurativen Ansatz mit alleiniger RT behandelt werden können, ist bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen die Prognose mit alleiniger RT schlecht. Prospektive Studien zur alleinigen RT versus primärer chirurgischer Therapie stehen aus. In retrospektiven Analysen konnte aber ein Überlebensvorteil für die chirurgische Therapie bei fortgeschrittenem Larynx- und Hypopharynxkarzinom nachgewiesen werden (51).

Mit dem Ziel, die lokale Kontrollrate zu verbessern, wurden in Studien verschiedene Fraktionierungsschemata untersucht. In der RTOG Studie (54) konnten durch concomitant boost und hyperfraktionierter RT bessere lokale Kontrollraten erzielt werden (Verbesserung um 8% nach 2 Jahren) ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es zeigte sich jedoch ein Trend hin zum verbesserten krankheitsfreien Überleben. Das Auftreten akuter Toxizität war, bei gleich bleibender Spättoxizität, erhöht.

In der Metaanalyse von Bourhis et al. (55) wurde eine Analyse zu Studien durchgeführt, in denen verschiedene Fraktionierungsschemata im Rahmen einer primären RT bei nicht metastasierten unvorbehandelten Kopf-Hals-Tumoren miteinander verglichen wurden. Es zeigte sich, dass alternative Fraktionierungen sowohl im Hinblick auf die lokale Tumorkontrollrate als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorteilhaft sind. Die besten Ergebnisse wurden durch die Hyperfraktionierung erzielt. Hintergrund dieses Ergebnisses scheint die tumorbiologische Besonderheit zu sein, dass die Effektivität einer RT immer eine Funktion aus Gesamtdosis und Behandlungsdauer ist (51).

1.7.3.3. Entwicklung der Induktionschemotherapie

Die Induktionschemotherapie (ICT) zielt darauf ab, die Tumorlast vor geplanter Strahlentherapie zu reduzieren und strahlensensible Tumorzellen zu selektieren (51).

In den späten 70er Jahren wurde die Induktionschemotherapie (ICT) im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte eingeführt. Darauf aufbauend wurden Mitte der 80er bis Anfang der 90er Jahre zwei große, randomisierte, prospektive, zweiarmige Studien durchgeführt.

- VALSG (*Veterans affairs laryngeal study group*) mit 332 Patienten (56)
- EORTC (*European organization for research and treatment of cancer*) mit 194 Patienten (57)

Es wurden die Überlebensraten nach einer ICT und anschließender Strahlentherapie mit einer konventionellen LE und anschließender Radiotherapie (OP+PORT) verglichen. Die organerhaltende Therapie erzielte nahezu identische Überlebensraten im Vergleich zur primären LE mit gleichzeitig bemerkenswertem Larynxorganerhalt (bei 40% - 65% war keine Salvage-LE notwendig). In den Studien handelte es sich um ICT-Protokolle mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5FU). Wurde eine partielle oder komplette Remission erzielt, folgte die anschließende RT. Wurde eine komplette Remission nicht erreicht, folgte eine sekundäre LE, welche als so genannte „Salvage-LE“ bezeichnet wird.

VALSG-Studie

Im Rahmen der VALSG-Studie wurden 332 Patienten mit unvorbehandelten, operablen Tumoren der Supraglottis und Glottis (UICC Stadium III und IV) mit zwei Zyklen ICT, bestehend aus 5FU und Cisplatin, therapiert. Wurde eine komplette Remission erreicht, folgten ein dritter Zyklus und die anschließende RT. Blieb eine komplette Response nach zwei Zyklen aus, wurde eine Salvage-LE durchgeführt. Die Gesamtansprechrates auf die ICT betrug 85%. Nach zwei Jahren bestand eine Larynxorganerhaltungsrate von 64% ohne Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur primären LE. Im Rezidivmuster unterschieden sich beide Arme: In dem Induktionsarm kam es häufiger zu lokalen Rezidiven bei gleichzeitig geringerem Auftreten von Fernmetastasen (56).

EORTC-Studie

Im Rahmen der EORTC-Studie wurden 202 Patienten mit unvorbehandelten, operablen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen mit bis zu drei Zyklen ICT, bestehend aus 5FU und Cisplatin, gefolgt von einer standardfraktionierten RT mit 70 Gy, oder aber primär chirurgisch via partieller Pharyngo-LE, behandelt. Wurde nach dem ersten Zyklus eine partielle Response erzielt, folgten noch zwei weitere Zyklen mit anschließender Bestrahlung. Sobald nach Induktion eine komplette Response erreicht wurde, folgte die RT. Patienten, die keine partielle Response nach dem ersten Zyklus oder aber keine komplette Response nach dem dritten Zyklus erreichten, wurden der Salvage-Pharyngo-LE zugeführt. Nach fünf Jahren Nachbeobachtungszeit konnte kein Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben festgestellt werden (30% versus 35% im chirurgischen Arm). Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten mit funktionellem Larynx betrugen 42% und 35%. Ähnlich zu der VALSG-Studie war auch hier die Fernmetastasierungsrate im Induktionsarm geringer (25% versus 36%) (51) (57).

RTOG-Studie

Anfang der 90er Jahre wurde die RTOG-Studie (*Radiation therapy oncology group*) Intergroup trial 91-11 als dritte große, randomisierte, dreiarmlige Studie initiiert (58).

Eingeschlossen wurden operable fortgeschrittene Larynxkarzinome (UICC Stadium III und IV) unter Ausschluss eines T4 Stadiums. In drei verschiedenen Studienarmen wurden folgende Therapieverfahren miteinander verglichen: ICT, pRCT und RT. In allen drei Armen war die Salvage-LE für die Therapieversager vorgesehen.

Das krankheitsfreie Überleben nach 2 und 5 Jahren war in den Studienarmen mit Chemotherapie signifikant besser (alleinige RT 44% und 27%, ICT 52% und 38%, pRCT 61% und 36%). In Hinblick auf das Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Larynxorganerhaltungsrate war nach 2 Jahren signifikant besser bei der pRCT im Vergleich zur ICT und RT (pRCT 88%, ICT 75%, RT 70%). Es wurde geschlussfolgert, dass die kombinierte pRCT der ICT und der alleinigen RT hinsichtlich des Organerhalts und der lokalen Kontrollrate überlegen ist.

Pfreundner et al. (59) führte in Würzburg eine monozentrische Studie durch, in der die Behandlung einer LE und PORT mit einer ICT (2 Zyklen Cisplatin und Paclitaxel) und folgender RT verglichen wurde. Die Studienteilnehmer verweigerten zunehmend die Randomisation, sodass die Studie einarmig mit dem experimentellen Arm durchgeführt wurde. Nach 2 Jahren

Nachbeobachtung betrug die Gesamtüberlebensrate 73% und die lokoregionäre Kontrollrate 91%. Nach 3 Jahren wurde eine Überlebensrate von 60% mit funktionellem Larynx erzielt.

Urba et al. (60) untersuchte in seiner Studie die Ansprechrate nach einem Zyklus ICT mit Cisplatin. Wurde eine partielle Remission erreicht, folgte die kombinierte Radiochemotherapie. Es wurden in mehr als 75% der Fälle 50%ige Ansprechraten erzielt. Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 2 Jahren 74%. Das LE-freie Überleben nach 2 Jahren betrug 63%. Es wurde geschlussfolgert, dass die ICT sehr gut geeignet ist, um eine Patientenselektion durchzuführen. So würden die Patienten herausgefiltert, bei denen mit einer hohen Ansprechrate auf eine pRCT zu rechnen ist und damit einhergehend der Organerhalt mit gleichzeitig gutem Überleben erreicht werden könne.

In der Studie von Pointreau (61) wurde PF (Cisplatin und 5-Fluorouracil) im Vergleich zu TPF (Cisplatin, Docetaxel, 5-Fluorouracil) als Induktionschemotherapie untersucht. Ergebnis war, dass durch TPF höhere Larynxorganerhaltungsraten erzielt wurden. Es ereigneten sich innerhalb dieser Studie toxisch bedingte Todesfälle, sodass dieser Therapieansatz auch Anlass für kritische Betrachtungen gegeben hat.

DeLOS

Im Rahmen der DeLOS I Studie (62) wurde den Patienten als Alternative zur LE eine ICT mit Paclitaxel 200mg/m² und Cisplatin 100mg/m² (TP), gefolgt von einer akzeleriert-hyperfraktionierten RT (concomitant boost) angeboten. Es konnte bei einer hohen Patientenzahl, bei denen eine LE indiziert gewesen wäre, ein Larynxorganerhalt erreicht werden, mit relativ guten funktionellen Ergebnissen (LE-freies Überleben nach 36 Monaten 43,0% und 41,3% nach 42 Monaten), moderatem Gesamtüberleben (Gesamtüberleben nach 36 Monaten 60,3% und 56,5% nach 42 Monaten) und wenig schweren Spättoxizitäten. Gleichwohl in dem ICT-Arm eine erhöhte Inzidenz von später Dysphagie zu beobachten war (62).

Bei der folgenden DeLOS II Studie handelt es sich um eine randomisierte Phase II Screeningstudie zum Einsatz einer TPF-ICT (Kurzinduktion) vor TPF-Induktion und anschließender RT mit und ohne Cetuximab in der Primärtherapie des nur durch LE operablen Larynx-/Hypopharynxkarzinoms. Die zusätzliche Gabe von Cetuximab dient zur Verbesserung des Larynxerhalts. Durch die frühzeitige Durchführung einer Salvage-LE soll die Komplikationsrate entsprechend vermindert werden (63). Die Studie musste unterbrochen werden, da es zu vier toxisch bedingten Todesfällen kam. Aufgrund des insgesamt sehr guten Ansprechens, wurde die Studie in abgewandelter Form ohne 5FU nach neuem Amendment fortgeführt (51).

Die Studien TAX 323 (64) und TAX 324 (65) (66) sind zwei Studienbeispiele, die die Überlegenheit der Tripelkombination TPF im Rahmen einer ICT nachgewiesen haben. Langzeitergebnisse der TAX 324 Studie (67) bestätigen dies und belegen eine 26%ige Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Dreierkombination TPF.

In aktuellen Ansätzen werden neue Kombinationen der ICT erforscht. Dabei wird zum einen TPF durch Cetuximab ergänzt, außerdem wird 5FU durch Cetuximab ersetzt (TPE).

Argiris et al. (68) untersuchte die Kombination TPE mit anschließender Radiochemotherapie. Das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren betrug 70%, nach 3 Jahren 67%, das Gesamtüberleben nach 2 und 3 Jahren 77%.

Lefebvre und Mitarbeiter präsentierten auf dem ASCO 2011 ein neues Therapieregime bezüglich des möglichen Organerhalts bei lokal fortgeschrittenen Hypopharynx-/Larynxkarzinomen (TREMPLIN). Das Studiendesign sah zunächst eine ICT mit drei Zyklen 75mg/m² Docetaxel und Cisplatin an den Tagen 1, 22 und 43 und 5-FU 750 mg/m² an den Tagen 1–5 pro Zyklus vor. Bei mindestens 50%igem Ansprechen folgte die Randomisierung in beide Arme, ansonsten die Salvage-Chirurgie. 115 Patienten konnten randomisiert werden. 15% der Patienten erhielten eine Salvage-OP. Arm A beinhaltete eine RT bis 70 Gy und Cisplatin 100 mg/m² an den Tagen 1, 22 und 43. Arm B bestand aus Cetuximab 400 mg/m² vor der RT und 250 mg/m² am ersten Tag jeder Bestrahlungswoche (1 – 7). Als primärer Endpunkt wurde der Larynxerhalt nach drei Monaten definiert.

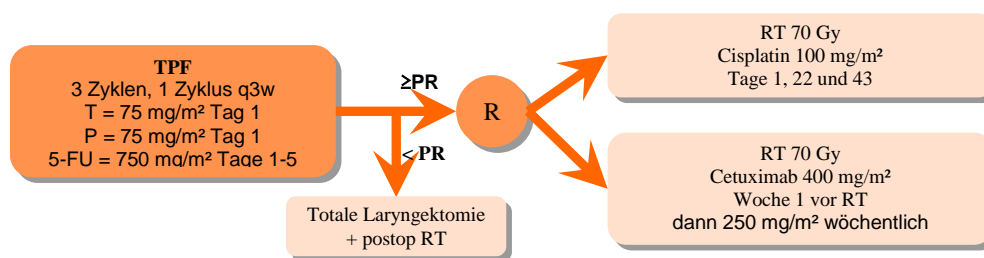


Abb. 3 Studienprotokoll der TREMPLIN-Studie (69)

TPF: Taxotere, Cisplatin, 5-FU

R: Randomisierung; RT: Radiotherapie; PR: Teilremission

Bemerkenswerterweise konnten in Arm A lediglich 45% der Patienten aufgrund der hohen Toxizität das komplette Protokoll absolvieren, in Arm B dagegen 71%. 50% der Patienten in Arm A erlitten platinbedingte Frühtoxizitäten. Dagegen beschrieben nur 26% der Patienten in Arm B Komplikationen, die mit Cetuximab assoziiert waren. Die Akuttoxizitäten ufernten derart aus, dass ein solches Vorgehen für eine organerhaltende multimodale Therapie nicht mehr

empfohlen werden konnte. Die TREMPLIN Studie war die erste Studie mit organerhaltendem Ansatz, die öffentlich bekannte, dass die Grenze der Toxizität überschritten wurde. Lefebvre et al. zeigte 2013 im TREMPLIN update, dass es keinen signifikanten Überlebensvorteil bei einer der beiden durchgeführten Therapien (ICT+POR(C)T) gibt (70).

An dieser Stelle wäre eine vergleichende Studie zur Induktionschemotherapie, kombinierter Chemotherapie und operativer Therapie notwendig, um den wahren Nutzen der ICT gegenüber den anderen Behandlungsoptionen beurteilen zu können. Eine solche Studie ist bislang ausstehend.

1.7.3.4. Kombinierte simultane Radiochemotherapie

Die kombinierte simultane Radiochemotherapie (pRCT) wurde ursprünglich bei inoperablen Patienten eingesetzt und hat sich zu einer eigenständigen Therapieoption entwickelt, welche vergleichbar ist mit einer chirurgischen Therapie bei operablen Patienten (71). Sie ist der alleinigen RT gegenüber überlegen (72) (73).

Die Metaanalyse von Pignon et al. (74) wertete Daten von über 10.000 Patienten mit HNSCC aus und kam zu dem Schluss, dass die pRCT der Induktionschemotherapie (ICT) überlegen ist und mit einem verbesserten 5-Jahres-Gesamtüberleben von 6,5% einhergeht.

In der Studie von Forastiere et al. RTOG 91-11 (58) wurde ebenfalls die Überlegenheit (verbesserte lokale Kontrollrate und Larynxorganerhalt) der pRCT gegenüber der ICT und der alleinigen Radiotherapie (RT) gezeigt. Der Vorteil der verbesserten lokalen Kontrolle der pRCT übertrug sich nicht auf das Überleben. Drei Jahre später wurden diese Ergebnisse insofern relativiert, als dass die Larynxorganerhaltungsrate nach 8 Jahren bei der ICT und bei der pRCT gleich waren (75)

In der Langzeitanalyse von über 10 Jahren zeigte sich kein Überlebensunterschied zwischen der ICT und der pRCT, gleichwohl die lokoregionäre Kontrollrate und der Larynxorganerhalt bei der pRCT besser war. Gleichzeitig wurde jedoch die verbesserte Wirksamkeit der pRCT mit dem Preis einer steigenden Toxizität und damit einhergehendem Funktionsverlust erwirkt (76).

1.7.3.5. Epidermal growth factor receptor

In 80% der Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (HNSCC) ist der EGF-Rezeptor (Epidermal growth factor-Rezeptor) verstärkt exprimiert. Die EGFR-Expression wird mit einer schlechteren Prognose des Tumors in Verbindung gebracht. Im Rahmen der sogenannten "targeted therapy" wurden Substanzen entwickelt, die auf ein definiertes molekulares Angriffsziel gerichtet sind. Dadurch wird Einfluss auf intrazelluläre Signalketten genommen.

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher mit hoher Spezifität an den EGF-Rezeptor bindet und diesen blockiert. Es ist das erste, sogenannte "Biological", welches im Rahmen von klinischen Phase-III-Studien mit dem Ziel des Larynxorganerhalts getestet wurde.

In einer Studie von Bonner et al. 2006 (77) wurden 424 Patienten mit HNSCC Stadium III und IV mit Radiotherapie +/- Cetuximab behandelt. Bei recht guter Verträglichkeit (erhöhte Akuttoxizität 18% versus 34%) wurde ein erhöhtes mittleres Gesamtüberleben mit 28 Monaten versus 54 Monaten durch den Zusatz von Cetuximab erzielt. Die lokoregionäre Kontrollrate war ebenfalls verbessert (nach 2 Jahren 48% versus 56%).

In einer Phase-I/II-Studie von Bourhis et al. (78) wurde die Kombination von Cetuximab, 5-FU und Carboplatin bzw. Cisplatin bei Patienten HNSCC untersucht. Dabei erwies sich auch diese Kombination als relativ gut verträglich.

Eine Phase-II-Studie (79) mit Kombination von Cisplatin (100 mg/m² in Woche 1 und 4) und Cetuximab bei gleichzeitiger Radiotherapie bei Patienten mit HNSCC musste wegen unerwünschten Ereignissen einschließlich zweier Todesfälle abgebrochen werden. Es konnte nicht geklärt werden, ob Cetuximab bei diesen Ereignissen eine kausale Rolle spielte.

1.8. Spättoxizität nach multimodaler Therapie

Im Hinblick auf den Larynxorganerhalt spielt die Spättoxizität für die Funktionalität eine herausragend wichtige Rolle. Folgende Spättoxizitäten treten besonders häufig auf:

- Fibrosen der Halsmuskulatur
- Spätödeme des gesamten Larynx
- Neuropathien und Vernarbung der Mukosa mit einhergehender Dysphagie und latenter Aspiration

(80)

In der RTOG 91-11-Studie (58) wurden im Arm mit pRCT Dysphagien > Grad 3 mit über 35% angegeben. Im 7-Jahres-Follow up wurde seitens der RTOG eingeräumt, dass der simultane Arm

und der Induktionsarm identische Organerhaltungsraten erzielen, was auf die geringere Toxizität in der ICT zurückzuführen ist (75). Rudat et al. haben ähnliche Beobachtungen mit Hilfe des Lent-Soma-Scores herausarbeiten können (81). Langendijk (82) und Machtay (83) haben in ihren Arbeiten die Spättoxizitäten und deren Auswirkung auf die Lebensqualität dargestellt.

Fietkau et al. (84) demonstrierte das Nebenwirkungsprofil verschiedener Studien zur PORCT. Erwartungsgemäß war das Nebenwirkungsprofil bei den Armen mit zusätzlicher Chemotherapiegabe erhöht. Insbesondere trifft dies für die Mukositisrate Grad 3 und 4 zu.

Dietz et al. (85) postulierte, dass das Larynxödem nach pRCT eine häufige Spätreaktion ist, die oft unterschätzt wird. Im untersuchten Patientenkollektiv erlitten 54% der Patienten ein Larynxödem im Sinne einer Strahlenspätreaktion. Teilweise ließ sich aufgrund eines therapierefraktären Verlaufs eine Tracheotomie nicht vermeiden. In anderen Fällen war das auftretende Ödem Vorbote eines Lokalrezidivs. Xerostomie, persistierende Dysphagie, Dysglossie und Karies sind weitere Spätreaktionen, die beobachtet wurden (62). Das Larynxödem trat mit Abstand am häufigsten auf (85).

Langzeitergebnisse zu einer Phase-II-Organerhalt-Studie von Rudat et al. zeigten, dass 25% der überlebenden tumorfreien Patienten aufgrund eines therapieresistenten Spätödems tracheotomiert werden mussten (81).

In einer Übersicht stellt Trotti die Entwicklung der letzten 20 Jahre dar und zeigt, wie sich sowohl die Früh- als auch die Spättoxizität vervielfacht hat, geschuldet der Tatsache, dass sich die postoperative Behandlung von einer alleinigen PORT hin zu einer platinbasierten concomitant PORCT entwickelt hat. Trotti hat mit TAME einen Score entwickelt, mit der die Toxizität erfasst werden kann (86).

1.9. Lebensqualität

Die Beachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kopf-Hals-Patienten rückt in der Behandlung zunehmend in den Vordergrund. Es gibt verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die EORTC entwickelte den „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire“ (EORTC-QLQ-C30). Daneben gibt es noch eine Reihe weiterer spezifischer Fragebögen, die unter anderem für Kopf-Hals-Krebspatienten erstellt wurden (1994 EORTC-QLQ-H&N37 und 1999 dessen revidierte Weiterentwicklung EORTC-QLQ-H&N35) (87). Die Erfassung der Lebensqualität und zunehmend auch die Erfassung der Funktionalität nach einer Tumorthherapie spielen eine entscheidende Rolle, da diese unmittelbar mit der Zufriedenheit der Patienten korreliert (88).

In einer bemerkenswerten Studie von Bindewald et al. (89) wurde die postoperative Lebensqualität und Sprachverständlichkeit von Laryngektomierten und kehlkopfteilresezierten Patienten verglichen. Die Lebensqualität wurde durch Fragebögen ermittelt und es wurden sowohl subjektive als auch objektive Analysen zur Sprachverständlichkeit durchgeführt. Die Lebensqualität zwischen diesen beiden Gruppen war überraschenderweise nicht signifikant verschieden. Es wurde vermutet, dass dieses „Zufriedenheitsparadoxon“ auf unterschiedliche Erwartungen vor dem Eingriff zurückzuführen ist. Subjektive und objektive Messungen von Lebensqualität waren nicht deckungsgleich, was in dieser Studie zu paradoxen Ergebnissen, insbesondere bei der Sprachverständlichkeit, geführt hat. Es wurde vermutet, dass unterschiedliche Erwartungshaltungen der Patienten ein Grund hierfür sein könnten.

1.10. Ziele der Arbeit

Die oben ausführlich dargestellte Studienlage und verbesserte Dokumentation nach allgemein akzeptierten Standards (Klassifikationen TNM, Neck Dissection etc.) haben die Therapiestandards (soweit existent) beim fortgeschrittenen Larynx-Hypopharynxkarzinom beeinflusst. Bislang gibt es in Deutschland keine evidenzbasierten S3-Leitlinien zu dieser Entität, sodass es auch schwer fällt, die zunehmende Diversifikation bei den zu indizierenden Therapiekonzepten in Standards zu fassen.

Aufgrund der dennoch in den vergangenen 20 Jahren deutlich veränderten Therapiestrategien bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen liegt es nahe, anhand des umfangreichen Patientenguts der HNO-Universitätsklinik Leipzig die Therapiemodalitäten in Hinblick auf Effektivität im Wandel der letzten beiden Dekaden genauer zu analysieren. Der monozentrische Vergleich ist auch deshalb wertvoll, da sich die chirurgischen Konzepte bei einheitlicher Schule in diesem Zeitraum unwesentlich geändert haben. Dagegen ist insbesondere seit 2004 mit den bereits erwähnten Arbeiten von Cooper, Bernier und Fietkau die adjuvante Radiotherapie um die platinbasierte Chemotherapie (PORCT) ergänzt und multimodale Organerhaltungsprogramme als Alternative zur LE eingeführt worden.

Hierbei steht im Vordergrund die Auswertung des Gesamtkollektivs in Hinblick auf:

- Outcome im Wandel adjuvanter Therapiekonzepte
- Stellenwert und Modalität der Chemotherapie in der Primärtherapie
- Multimodale organerhaltende Konzepte

Dementsprechend erfolgt eine retrospektive Erfassung der Prävalenz von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen im Zeitraum von 1993 bis 2009 an der HNO-Universitätsklinik Leipzig anhand der vorhandenen Patientenakten mittels einer dafür entwickelten Patientendatenbank. Besonderes Augenmerk soll dabei auf die fortgeschrittenen Tumorstadien gelegt werden. Weiterhin sollen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Larynx- und Hypopharynxkarzinoms in diesem Patientenkollektiv erfasst werden, in ihrem zeitlichen Verlauf und hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben der Patienten untersucht werden. Im Beobachtungszeitraum aufgetretene Veränderungen der Therapiestrategien sollen erfasst und hinsichtlich ihres Einflusses auf das tumorspezifische Überleben und auf das Gesamtüberleben der Patienten analysiert werden.

2. Material und Methoden

Im Jahr 1993 wurde mit dem Aufbau eines elektronischen klinischen Registers am Tumorzentrum Leipzig begonnen. Im Vergleich zu epidemiologischen Registern, in denen Erkrankungshäufigkeiten und Krebsmortalitäten erfasst werden, werden in einem klinischen Register Daten erhoben, die den gesamten Krankheitsverlauf des behandelten Patienten beschreiben. Grundlage dieses klinischen Registers stellt das Giessener Tumordokumentationssystem dar (GTDS) (90) (91). Das für die neuen Bundesländer zuständige epidemiologische Register ist das Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt sowie der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Das Einzugsgebiet des Leipziger Tumorzentrums umfasst den Regierungsbezirk Leipzig mit den Kreisen Leipzig Stadt, Landkreis Leipzig, Landkreis Nordsachsen und bis 2008 den ehemaligen Landkreis Döbeln.

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die seit dem Beginn der Dokumentation im Juni 1993 erfasst wurden, mit der behandelnden Klinik als Selektionskriterium. Bei den erfassten Tumorerkrankungen handelt es sich um Prävalenzen, da die gesamte Anzahl der Erkrankungen zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Klinik berücksichtigt wird. Die Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen bezogen auf die Bevölkerungsanzahl des obigen Einzugsgebietes) lässt sich aus den erhobenen Daten nicht ermitteln. Eine weitere Filterung fand über die Hauptdiagnosen des Tumors, entsprechend der Diagnoseschlüssel nach ICD Klassifikation (International classification of diseases), statt. Für das Larynxkarzinom entspricht dies C32 und für das Hypopharynxkarzinom C13 und C12.

Entsprechend der entstandenen Patientenliste wurden die Akten aus den verschiedenen Archivsystemen des Universitätsklinikums Leipzig gesichtet und die notwendigen Informationen in die Tumordatenbank der HNO-Universitätsklinik Leipzig übertragen. Akten aus dem Jahre 2004 und später befanden sich im Archiv der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde. Die Akten der behandelten Patienten innerhalb des Zeitraums von 1999 bis 2003 wurden im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Leipzig gelagert. Dabei lagen die Akten vom Jahr 1999 in Papierform vor, während die Akten der Jahre 2000 bis 2003 als Mikrofilme archiviert wurden. Die Akten aus den Jahren 1993 bis 1998 mussten aus einem ausgelagerten Archiv in Leißnig separat angefordert werden.

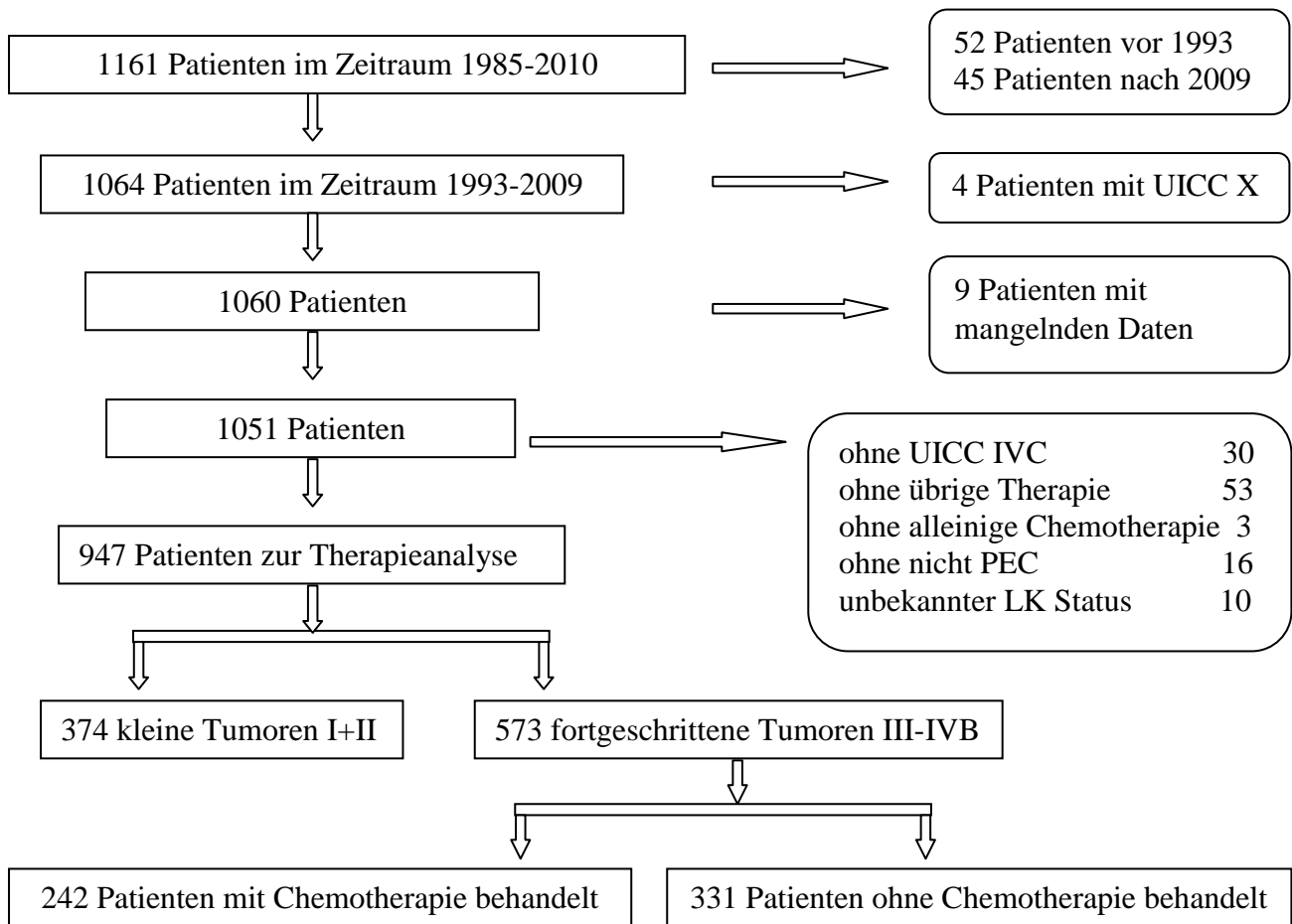


Abb. 4 Übersicht eingeschlossene Patienten

Als Softwarebasis wurde eine Microsoft Access Datenbank gewählt, da dafür auf allen Rechnern des Klinikums Lizenzen vorhanden sind. Die Datenbank liegt verschlüsselt und passwortgeschützt auf einem zentralen Laufwerk der Klinik. Die folgenden Ausführungen und Auswertungen beziehen sich auf Daten, die in das Datenbanksystem mit dem Stand aus dem Jahr 2012 eingegeben wurden.

Die Benutzeroberfläche ist in eine Reiterform strukturiert, bestehend aus:

- Stammdaten
- Labor
- Phoniatrie
- Onkologie
- Operation
- Bestrahlung
- Chemotherapie
- Nachsorge

In einem weiteren Reiter „Statistik“ sind die statistischen Ausgabemasken enthalten (Abb. 5).



Abb. 5 Auszug aus der Tumordatenbank

Nach Eingabe der ICD-10 Codes C32.- für Larynx- und C13.- und C12.- für Hypopharynxkarzinome, wurde eine Liste mit den nun erfassten Patienten erstellt und es wurden bis 2009 insgesamt 1161 Einträge in der Datenbank gefunden. Unter diesen befanden sich 52 Patienten, die vor 1993 eine Therapie erhielten, die aber ab 1993 aufgrund eines Rezidivs erneut behandelt wurden und somit im klinischen Register mit erfasst wurden. Da bei diesen 52 Patienten die Behandlung primär vor 1993 erfolgte, wurden sie bei nachfolgender Betrachtung außer Acht gelassen. 45 weitere Patienten, deren Behandlung nach 2009 begann, wurden ebenfalls aus den weiteren Analysen ausgeschlossen. Es handelt sich also in der vorliegenden Dissertationsschrift um 1064 Patienten, welche im Zeitraum von 1993 bis 2009 aufgrund eines Larynx- und Hypopharynxkarzinoms in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Leipzig behandelt wurden. Dabei hatten 331 Patienten ein Hypopharynxkarzinom und 733 ein Larynxkarzinom. Bei 4 Patienten war keine Einstufung in die UICC Stadien möglich. Dementsprechend wurden 1060 Patienten in den Auswertungen betrachtet, in denen nach UICC unterschieden wird (Abb. 4).

Bei 9 Patienten war der Verlauf nicht ersichtlich, da die Nachsorge entweder extern erfolgte oder der Patient nach abgeschlossener Therapie oder aber nach Diagnosestellung nicht wieder vorstellig geworden ist. Diese 9 Patienten wurden demzufolge aus den Betrachtungen, in denen es um den Verlauf und die Nachsorge geht, ausgeschlossen.

947 Patienten konnten in der Therapieauswertung berücksichtigt werden, da folgende Patientengruppen aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, um vergleichbare Ergebnisse zu ermöglichen: 30 Patienten hatten ein UICC Stadium IVC und wurden ausgeschlossen. 53 Patienten erhielten keine der unten aufgeführten Therapiekonzepte. Dies bedeutet entweder, dass der Patient eine Therapie ablehnte und nicht wieder in der Klinik erschien, oder aber aufgrund eines sehr schlechten Allgemeinzustandes nur eine „best supportiv care“ möglich war. Drei Patienten erhielten eine alleinige palliative Chemotherapie (ChT). Bei 16 Patienten lag eine

andere histologische Entität als ein Plattenepithelkarzinom vor. 10 weitere Patienten wurden aufgrund eines unklaren Lymphknotenstatus ausgeschlossen (Abb. 4).

Die Studie ist eine retrospektive Untersuchung. Bei lückenhafter Dokumentation wurden zusätzliche Informationen aus der Strahlenklinik der Universität Leipzig, von den behandelnden niedergelassenen Fachärzten für HNO und von Hausärzten eingeholt sowie zusätzlich Landesämter und Krankenkassen kontaktiert.

Folgende Parameter wurden ermittelt:

Patientencharakteristika:

- Alter
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Risikofaktoren

Tumorcharakteristika:

- Datum der Erstdiagnose
- Tumorlokalisation
- Tumorstadium
- Histologie

Therapeutisches Vorgehen:

- Art der Primärtherapie
- Beginn der Primärtherapie
- Beginn der adjuvanten Therapie
- Zeitpunkt der Tumorfreiheit

Nachsorge:

- Beginn der Nachsorge
- Datum des Rezidivs
- Rezidivbehandlung
- Todeszeitpunkt
- Todesursache

Bei der Analyse des Therapieverlaufs wurde folgende Untergliederung durchgeführt:

- keine, übrige, sonstige Primärtherapie
- OP
- OP + PORT
- RT
- OP + PORCT
- palliative ChT
- pRCT
- ICT nach DeLOS II Protokoll (DeLOSII)

Bei der Analyse zum Überleben nach durchgeführtem Therapieverfahren wurden folgende Patienten mit in die Betrachtung eingeschlossen:

1. Kurative Therapiekonzepte
2. histologisch nachgewiesenes Plattenepithelkarzinom

Patienten mit folgenden Merkmalen wurden aus dieser Betrachtung ausgeschlossen:

1. andere histologische Entität als Plattenepithelkarzinom
2. UICC Stadium IVC
3. alleinige ChT als palliatives Konzept
4. als „übrige“ bezeichnete Therapie, welche "best supportive care" bedeutet
5. unklarer Lymphknotenstatus

Begriffserklärung

Als Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose wird das Datum der histologischen Sicherung des Malignoms definiert.

Als Tumorfreiheit gilt der Zeitpunkt, der als R0 deklarierten histologischen Endauswertung, beziehungsweise der als Vollremission bezeichnete Status des Patienten im Rahmen der Tumornachsorge.

Im Rahmen der Grunddiagnostik wird eine Panendoskopie mit histologischer Sicherung sowie eine komplette Staginguntersuchung (CT Hals und Thorax, Knochenszintigraphie, Abdomensonographie) durchgeführt und ein UICC Stadium zugeordnet.

Die Beobachtungsintervalle (Zeitspanne des Datums der Erstdiagnose bis hin zum letzten Kontakt zum Patienten beziehungsweise Tod des Patienten) betragen, bezogen auf das Gesamtkollektiv (n = 1060 Patienten) 72 Monate (Minimum 0 Monate, Maximum 157 Monate).

Datenauswertung

Die erhobenen Daten wurden zur weiteren Auswertung in Microsoft Access Excel übertragen. Die Datenauswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 20.0 für Windows. Zunächst wurden deskriptive Analysen in Bezug auf das Alter zum Diagnosezeitpunkt, Geschlechtsverteilung, Prävalenz, Risikofaktoren, Therapieentwicklung, TNM Stadium und UICC Verteilung sowie Tumorlokalisierung durchgeführt. Mit Hilfe der Softwareanalyse des SPSS 20.0 wurden im Folgenden die Überlebensdauern mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (92) ermittelt und graphisch dargestellt. Mittels Log-Rank-Test wurden die gewonnenen Überlebensdaten verglichen und die Signifikanz überprüft. Um die Wahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, berechnen zu können, wurde für jeden Patienten ein Beobachtungszeitraum (Datum der Erstdiagnose bis zum Eintritt des Ereignisses oder bis zum Eintritt der Zensierung) und der Status (Ereignis oder Zensierung) ermittelt. Die Gesamtwahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, wurde als Produkt der bedingten Wahrscheinlichkeiten errechnet. Die Ergebnisse wurden mittels der Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt.

Es wurden die Patienten geordnet nach Tumorstadium (UICC Stadium) separat dargestellt. Die angewandten Therapieverfahren wurden analysiert und es wurde nach Unterschieden im Überleben gesucht.

Die Daten aus den Patientenakten sowie die zusätzlich von Hausärzten und Krankenkassen erhobenen Informationen wurden analysiert. Die Patienten, deren weiterer Verlauf unklar blieb, weil die Nachsorge nicht wahrgenommen wurde, und bei verstorbenen Patienten, deren Todesursache nicht eindeutig auf das Tumorleiden zurückzuführen war, wurden zensiert.

Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ für alle statistischen Tests angesehen.

Im Rahmen weiterführender Analysen hinsichtlich des Überlebens wurden weitere Untergruppen entworfen:

- Unterteilung nach zwei Zeiträumen (1993 - 2003 und 2004 - 2009)
- Unterteilung in Altersgruppen (< 60, 60 - 70, > 70)
- Geschlechtsverteilung und geschlechtsspezifische Unterschiede
- UICC Stadien und TNM Klassifikation
- Primärtherapie
- N-Status

Die beiden Zeiträume von 1993 bis 2003 und 2004 bis 2009 wurden gewählt, da die PORCT ab 2004 flächendeckend eingesetzt worden ist. Ziel ist es, Auswirkungen auf eventuelle Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten zu erfassen.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

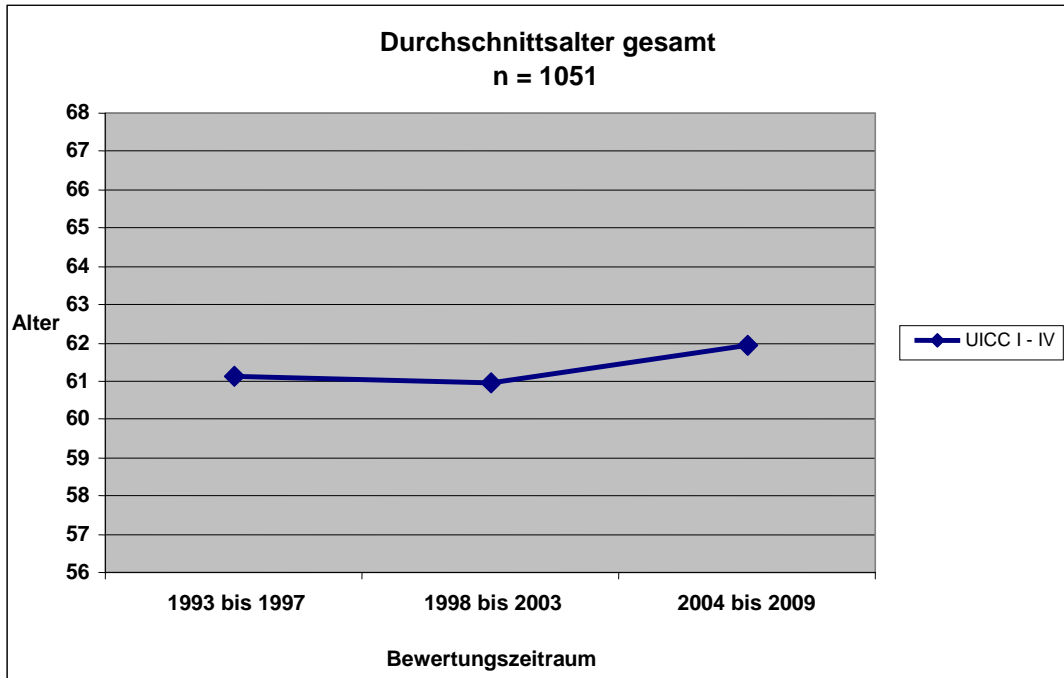


Abb. 6a Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 3 Zeitabschnitten des gesamten Patientenkollektivs mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx n = 1051

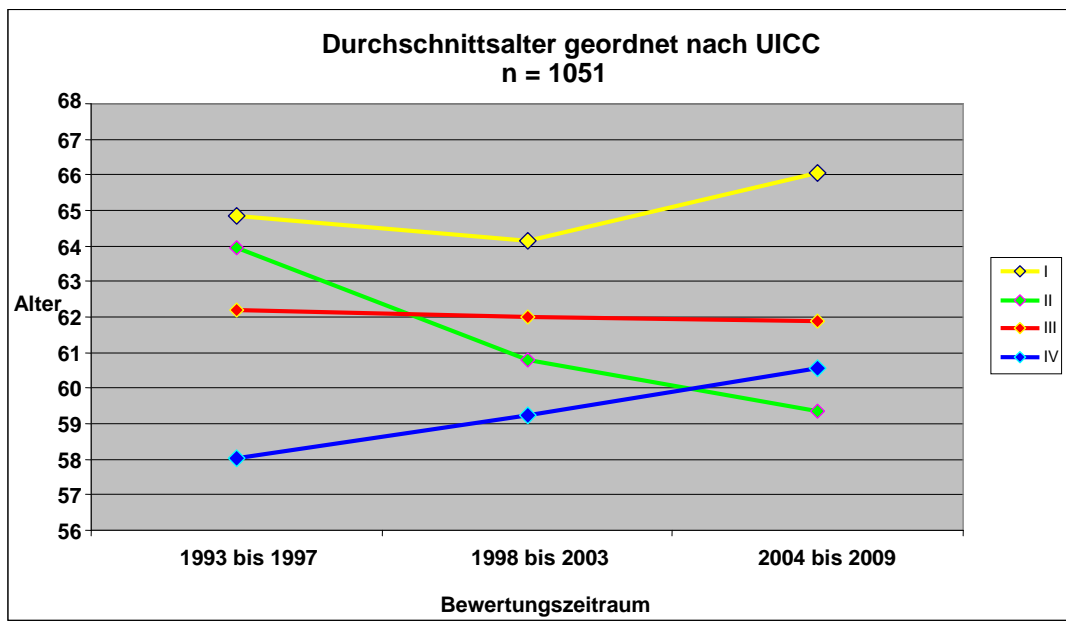


Abb. 6b Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 3 Zeitabschnitten des gesamten Patientenkollektivs mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx für UICC I - IV; UICC I n = 250, UICC II n = 137, UICC III n = 165, UICC IV n = 499

Betrachtet man das Gesamtkollektiv (n = 1051), liegt das Durchschnittsalter insgesamt bei 61,4 Jahren. In Bezug auf die Entwicklung des Durchschnittsalters der Patienten mit Tumoren UICC I bis IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kommt es zu einem nicht signifikanten Anstieg des Durchschnittsalters. In dem Zeitraum 1993 bis 1997 liegt das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs bei 61,1, während es im Zeitraum 2004 bis 2009 62,0 beträgt (Abb. 6a).

Das Durchschnittsalter der Patienten mit kleinen Tumoren ist höher (UICC I 65,0) im Vergleich zu den Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien (UICC IV 59,4) (Abb. 6b). Es kommt zu einem Anstieg der Anzahl von Patienten > 70 Jahren. Im Gesamtkollektiv (n = 1051) steigt der Anteil von 16,9% im Zeitraum 1993 bis 1997 über 19,0% auf 24,5% im Zeitraum 2004 bis 2009. Dies ist mit $p = 0,203$ nicht signifikant. Für die fortgeschrittenen Tumoren UICC III bis IVB, bei denen eine Chemotherapie grundsätzlich eine Behandlungsoption darstellt, ist die Zunahme der > 70-Jährigen im Zeitraum 1993 bis 1997 von 12,9% über 13,6% auf 21,4% im Zeitraum 2004 bis 2009 statistisch signifikant ($p = 0,048$). Die Zunahme der > 70-Jährigen ist im Hinblick auf die Therapiewahl, insbesondere in Bezug auf eine mögliche Chemotherapie, von Bedeutung. Dass es entgegen der Tendenz des steigenden Durchschnittsalters zum Diagnosezeitpunkt des Gesamtkollektivs in der Gruppe des Stadiums UICC II (n = 137) zu einer gegensätzlichen Entwicklung kommt (Durchschnittsalter fällt im Zeitraum 1993 bis 1997 mit 64,0 auf 59,3 im Zeitraum 2004 bis 2009), lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht erklären.

Das Gesamtkollektiv (n = 1051) besteht zu 91,4% (n = 960) aus Männern und zu 8,4% (n = 91) aus Frauen. Das entspricht einem Verhältnis von 1 zu 10 zugunsten der männlichen Patienten. Dieses Verhältnis bleibt über die Zeit konstant (Abb. 7a).

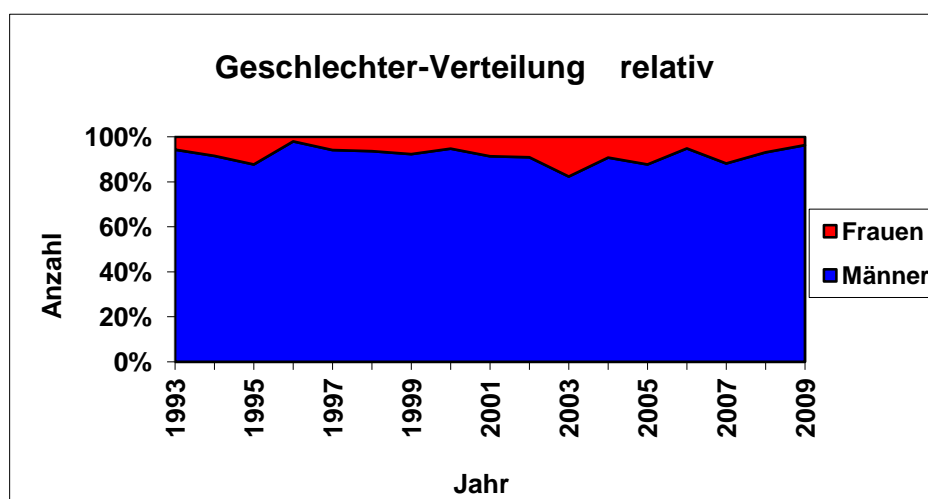


Abb. 7a Geschlechterverteilung relativ für alle Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx n = 1051

Bei der Analyse der bekannten Risikofaktoren Alkohol und Nikotin liegen von den 1051 Patienten bei 941 Patienten Daten vor. Die 110 Patienten, bei denen keine Informationen zum Risikoverhalten erhoben werden können, werden aus der Risikofaktoranalyse ausgeschlossen. Die Risikofaktoren Alkohol und Nikotin verteilen sich wie folgt (Abb. 8a):

- ohne Risiko: n = 47 (5,0%)
- Nikotin + Alkohol: n = 739 (78,5%)
- nur Nikotin: n = 118 (12,5%)
- nur Alkohol: n = 37 (3,9%)

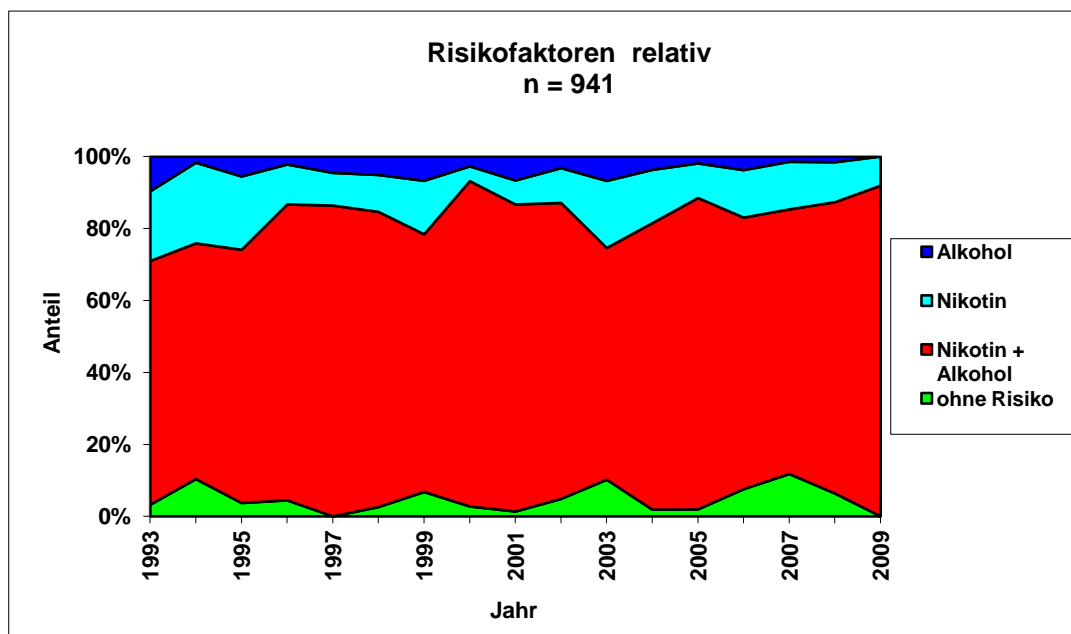


Abb. 8a Risikofaktoranamnese relativ für Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx und bekanntem Risikostatus n = 941

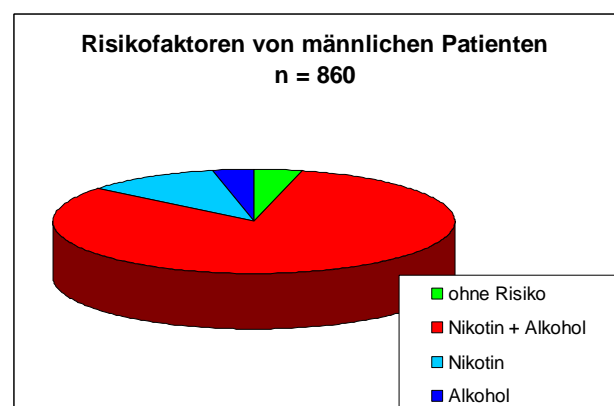
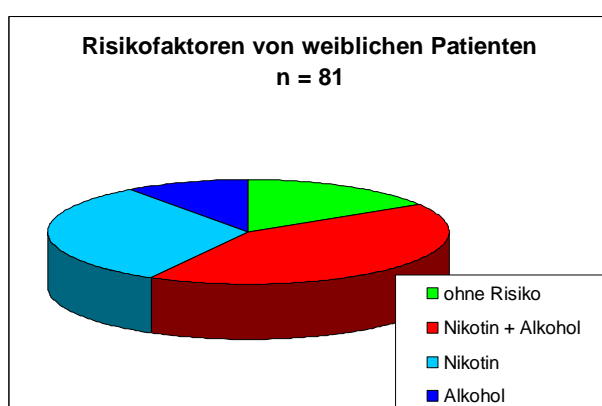


Abb. 8b Risikofaktoren Frauen relativ n = 81

Abb. 8c Risikofaktoren Männer relativ n = 860

Unterscheidet man zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Risikoverhaltens, haben 4% (n = 34) der Männer weder geraucht noch getrunken, während es bei den Frauen 16% (n = 13) sind, die eine leere Risikofaktoranamnese aufweisen. Von den Männern haben 82% (Frauen

42%) geraucht und getrunken, bei 11% der Männer (Frauen 32%) liegt ein reiner Nikotinabusus vor, bei 3% der Männer (Frauen 10%) ein reiner Alkoholabusus (Abb. 8b und 8c). Über die Zeit betrachtet ändert sich das Risikoverhalten der Männer nicht. Bei den Frauen ist aufgrund der kleinen Fallzahl eine Aussage über die Tendenz bezüglich der Entwicklung über die Zeit nicht möglich.

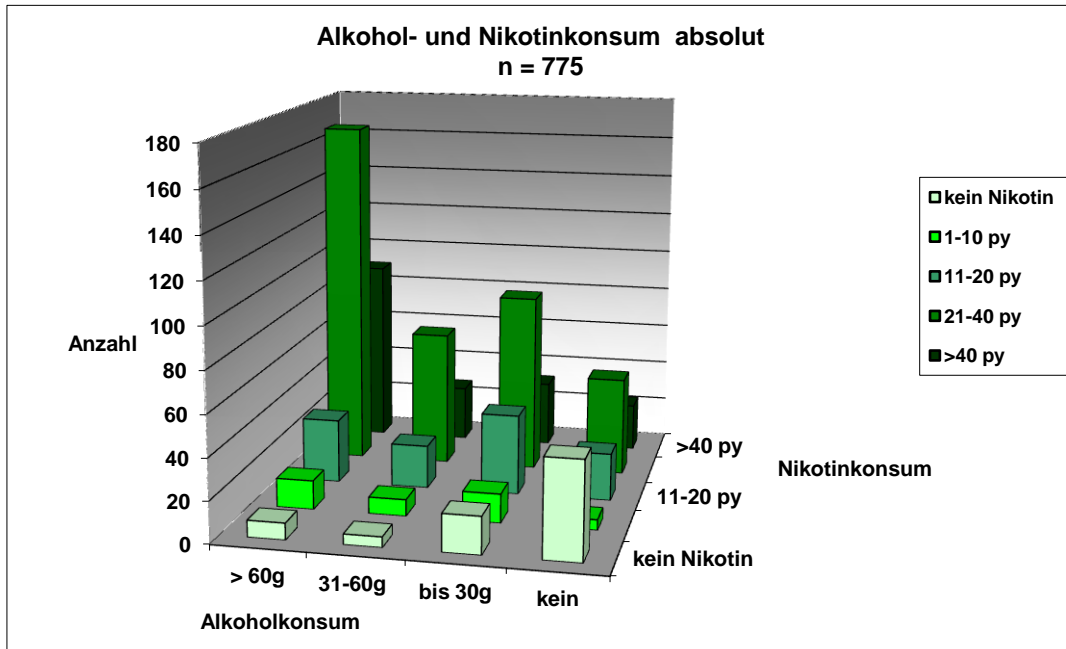


Abb. 8d Alkohol- und Nikotinkonsum absolut für Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx und bekannten Mengenangaben n = 775

Das Diagramm über den Alkohol- und Nikotinkonsum veranschaulicht, dass bei den meisten Risiko-Patienten vor allem ein hoher Nikotinkonsum (über 40 pack years) und ein hoher Alkoholkonsum (über 60 g/d) vorliegt (Abb. 8d).

Analysiert man den Alkohol- und Nikotinkonsum des Gesamtkollektivs getrennt nach UICC Stadien, ändert sich das Risikoverhalten über die Zeit nicht.

3.2. Tumorcharakteristika

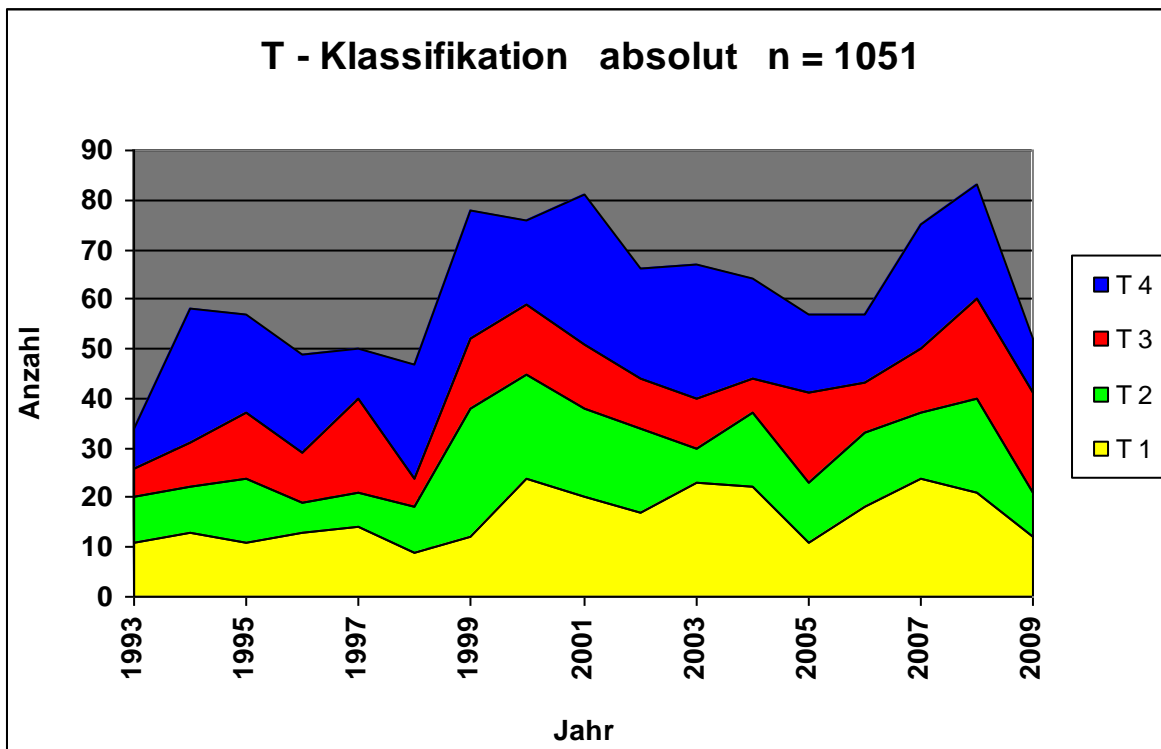


Abb. 9a T-Klassifikation absolut des gesamten Patientenkollektivs mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx über die Zeit n = 1051

Die Prävalenz des Larynx- und Hypopharynxkarzinoms ist innerhalb des Zeitraums 1993 bis 2009 mit 50 - 80 Neuerkrankungen pro Jahr relativ konstant geblieben. Im Mittel beträgt die Prävalenz 63 Neuerkrankungen jährlich (Abb. 9a).

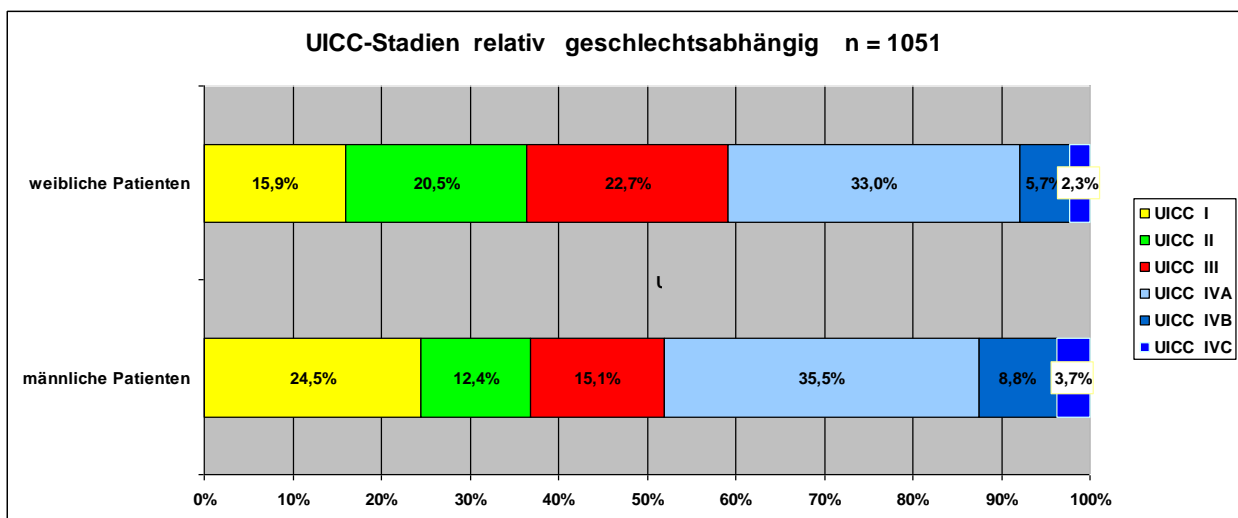


Abb. 9b UICC Stadien relativ geschlechtsabhängig für das gesamte Patientenkollektiv mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx n = 1051

Betrachtet man die Verteilung der Stadien UICC I bis IVC getrennt nach Geschlecht, zeigt sich, dass sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beide Geschlechter zu 1/3 mit kleinen Tumorstadien (UICC I+II) und zu 2/3 mit großen Stadien (UICC III-IVC) präsentieren. Innerhalb der großen Tumore bestehen substantielle Differenzen zwischen Männern und Frauen. Das weibliche Geschlecht weist zur Diagnosestellung in 22,7% der Fälle Tumoren im Stadium UICC III (Männer 15,1%) auf, während sich 41,0% der Frauen mit einem Stadium UICC IV (Männer 50,0%) erstvorstellen. Das bedeutet, dass die Frauen zu einem signifikant größeren Anteil ($p = 0,048$) zum Diagnosezeitpunkt nicht metastasierte fortgeschrittene Tumoren haben, während bei den Männern bereits eine Metastasierung vorliegt (Abb. 9b).

Betrachtet man die Verteilung der UICC Stadien über die Zeit, zeigt sich, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 60,5% ein fortgeschrittenes Tumorleiden UICC III und IV vorliegt. Das Verhältnis der UICC Stadien untereinander hat sich über die Zeit von 1993 bis 2009 nicht verändert (Abb. 10).

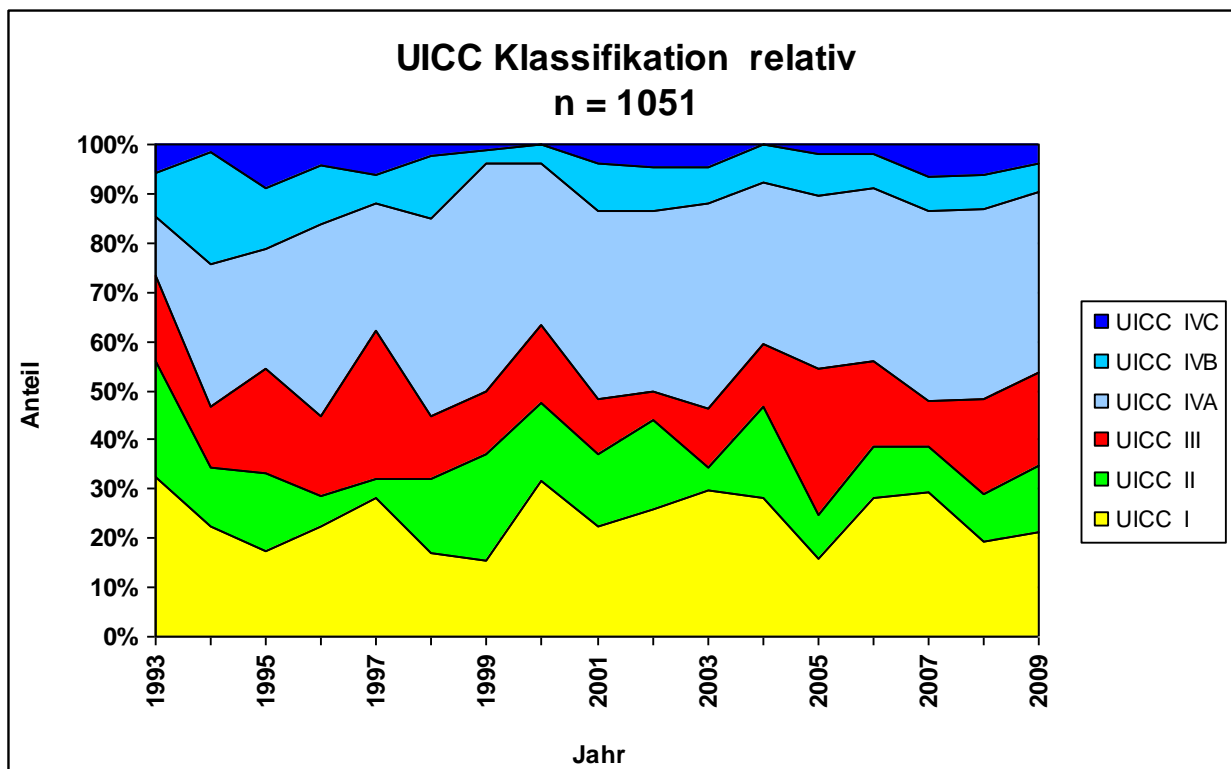


Abb. 10 UICC Klassifikation relativ des gesamten Patientenkollektivs mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx über die Zeit n = 1051

Die folgenden Diagramme veranschaulichen die Entwicklung der angewandten Therapiestrategien über den Zeitraum 1993 bis 2009 und beziehen sich auf das Patientenkollektiv von 947 Patienten, zu dem die Daten für die Überlebenszeitberechnung vorliegen. Dabei wird zum einen die Entwicklung der Therapien allgemein für Larynx- und Hypopharynxkarzinome gezeigt, sowie anschließend separat für die kleinen und fortgeschrittenen Tumorstadien UICC I bis IVB dargestellt.

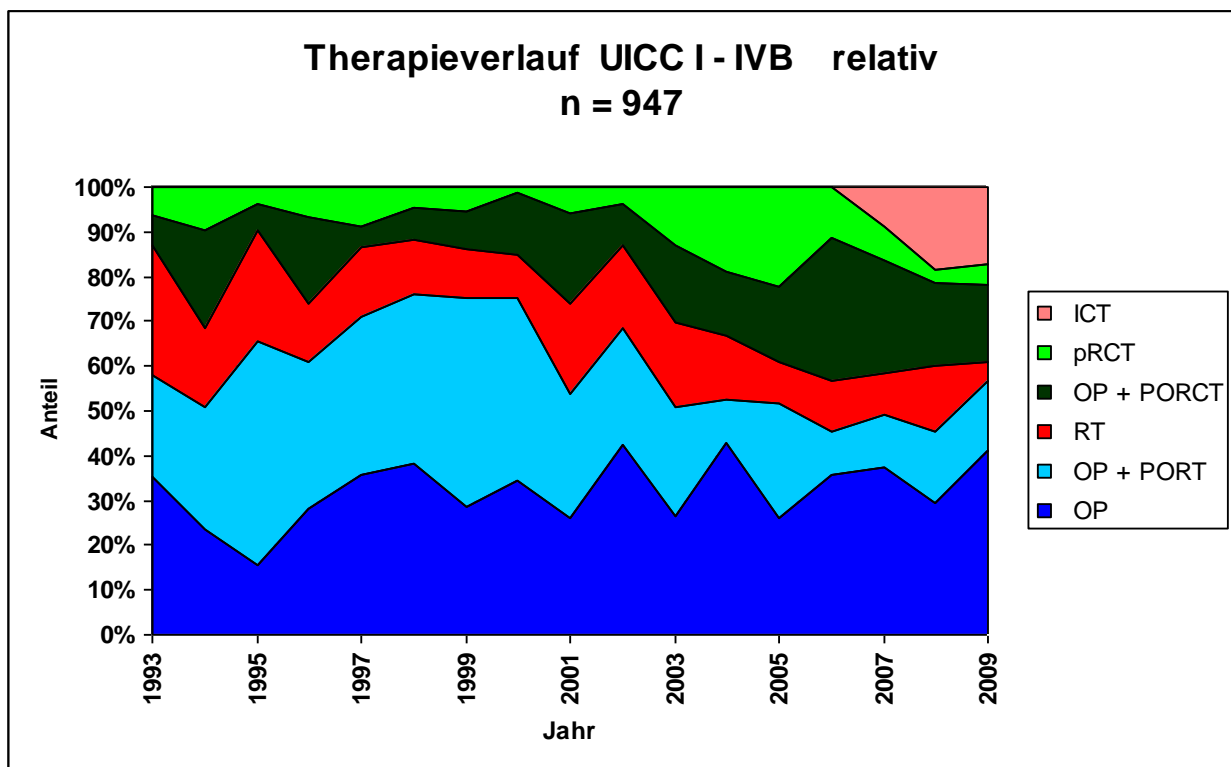


Abb. 11a Therapieverlauf relativ des Patientenkollektivs mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx für UICC I-IVB über die Zeit n = 947

Beim untersuchten Gesamtkollektiv (n = 947) wurden 32,0% der Patienten durch eine alleinige OP therapiert, 14,5% der Patienten erhielten eine RT, 27,0% wurden mit OP und anschließender PORT behandelt. Bei 15,6% der Patienten wurde nach der OP eine adjuvante PORCT appliziert. 7,9% der Patienten erhielten eine pRCT. Bei 3% der Patienten wurde eine ICT nach DeLOS Protokoll durchgeführt (Abb. 11a).

Da für die kleinen Tumorstadien monomodale Therapien empfohlen sind, für die fortgeschrittenen Stadien aber Kombinationstherapien empfohlen sind, werden im Folgenden diese Gruppen getrennt dargestellt. Betrachtet man die angewandten Therapiemodalitäten in Abhängigkeit des UICC Stadiums der therapierten Karzinome, zeigen sich die erwarteten Differenzen zwischen den Stadien I und II und den fortgeschrittenen Tumoren UICC III bis IVB (Abb. 11b und 11c).

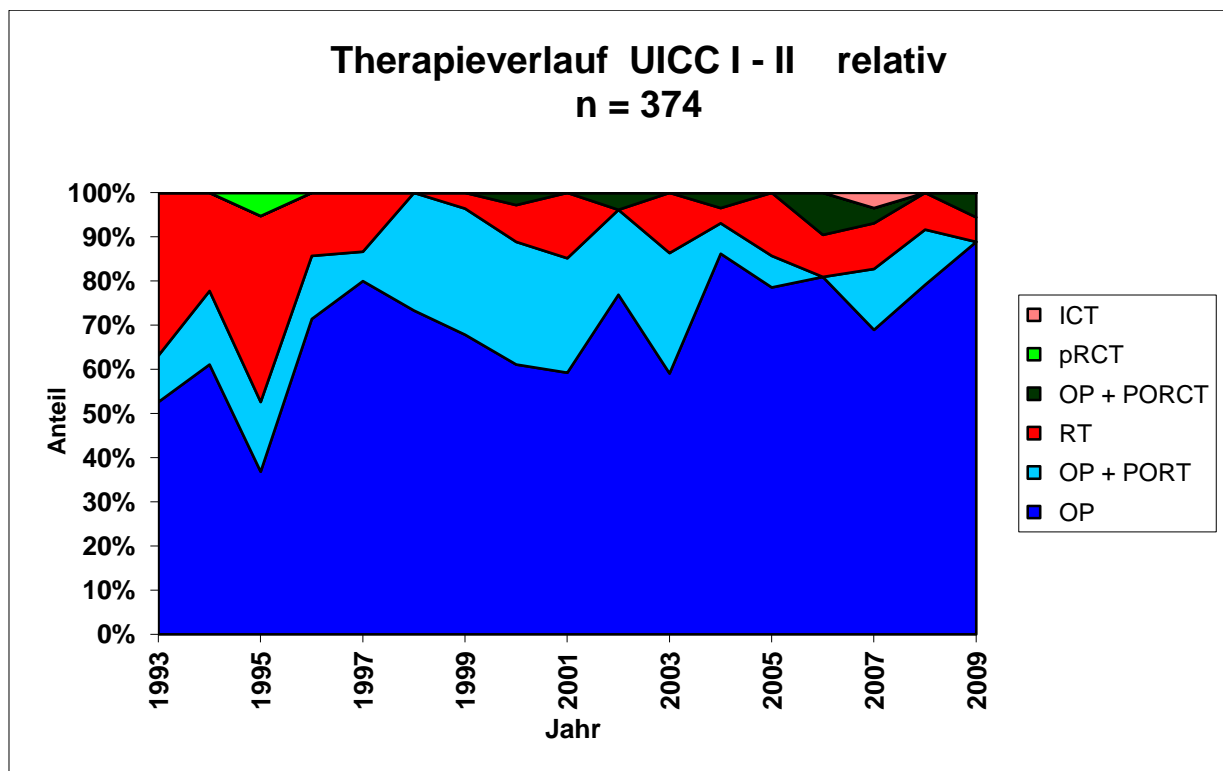


Abb. 11b Therapieverlauf relativ der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx für UICC I+II über die Zeit n = 374

Die relative Darstellung der durchgeführten Behandlung für die Stadien UICC I und II (Abb. 11b) lässt erkennen, dass vor allem mit den Monotherapien alleinige OP und alleinige RT therapiert wurde. Der Anteil alleiniger RT hat über die Zeit zugunsten der alleinigen OP abgenommen. Im Zeitraum 1993 bis 2003 wurden 63,2% der Patienten allein operiert, während im Zeitraum 2004 bis 2009 80,0% der Patienten durch alleinige OP therapiert wurden. Innerhalb dieser beiden Zeiträume verringerte sich der Anteil der durch alleinige RT behandelte Patienten von 14,2% auf 8,1%. Der einst große Anteil an Patienten, welche durch OP+PORT behandelt wurden (1993 bis 2003 21,3%), verringerte sich zugunsten der verstärkt durchgeführten Monotherapien (alleinige OP und alleinige RT) auf 7,4% innerhalb der Zeitspanne 2004 bis 2009. Die Therapieform OP+PORCT blieb über die Zeit unverändert klein (1993 bis 2003 0,8%; 2004 bis 2009 3,7%). Dieses kombinierte Therapieregime wurde im Falle einer R1 Resektion bei den Stadien UICC I und II angewandt.

Für die Stadien UICC I und II erhielten die Patienten im Zeitraum 2004 bis 2009 zu 88,1% eine monomodale Therapie, was aus dem heutigen Blickwinkel der stadiengerechten Therapie entspricht (Abb. 11b).

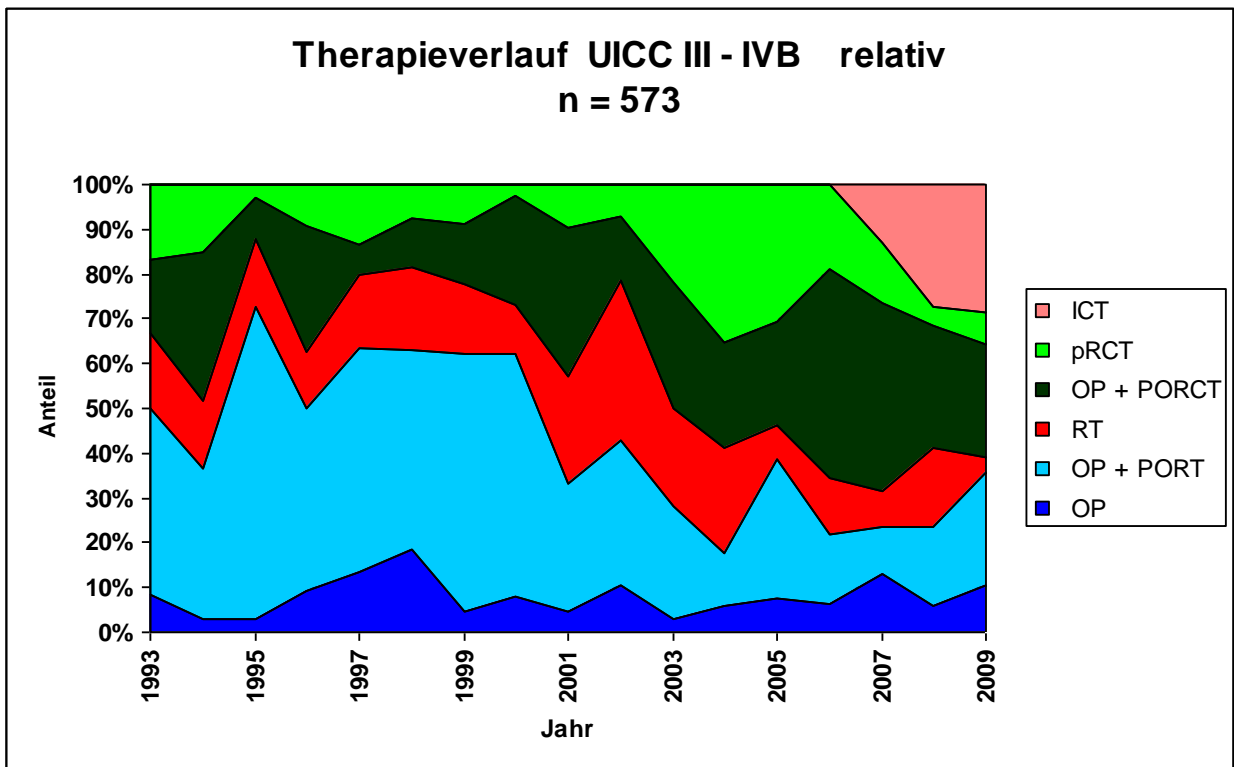


Abb. 11c Therapieverlauf relativ der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx für UICC III-IVB über die Zeit n = 573

Jahr	OP	OP+PORT	RT	OP+PORCT	pRCT	ICT	gesamt
1993	1	5	2	2	2	0	12
1994	1	11	5	11	5	0	33
1995	1	23	5	3	1	0	33
1996	3	13	4	9	3	0	32
1997	4	15	5	2	4	0	30
1998	5	12	5	3	2	0	27
1999	2	26	7	6	4	0	45
2000	3	20	4	9	1	0	37
2001	2	12	10	14	4	0	42
2002	3	9	10	4	2	0	28
2003	1	8	7	9	7	0	34
2004	2	4	8	8	12	0	32
2005	3	12	3	9	12	0	39
2006	2	5	4	15	6	0	37
2007	5	4	3	16	5	5	47
2008	3	9	9	14	2	14	45
2009	3	7	1	7	2	8	20
Summe	44	195	92	141	74	27	573

Tab. 4 Absolute Häufigkeiten der angewandten Therapien der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx für UICC III-IVB in Abhängigkeit vom Jahr der Diagnose n = 573

Bei den großen Tumorstadien UICC III bis IVB wird vor allem mit kombinierten Therapieregimen behandelt. Im Zeitraum 1993 bis 2003 war die häufigste Therapie mit 43,9% die Kombination OP+PORT. Dies sank zwischen 2004 bis 2009 auf 18,5%. Seit 2004 hat der Anteil applizierter ChT deutlich zugenommen, sowohl als OP+PORCT, ICT oder als pRCT. Prozentual bedeutet dies, dass im Zeitraum 1993 bis 2003 30,5% der Patienten eine Form der ChT erhielten, während in der Zeit von 2004 bis 2009 60,9% aller Patienten mit einer Form der ChT behandelt wurden. Diese Entwicklung über die Zeit ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Indikation zur OP und die OP-Techniken haben sich über die Zeit nicht verändert. Der Anteil durchgeführter Monotherapien (alleinige RT und alleinige OP) ist bei den Tumoren Stadium III bis IVB konstant klein (1993 bis 2003 25,6%; 2004 bis 2009 20,7%) (Abb. 11c).

Seit 2004 kam es zu einer signifikanten Verschiebung in Richtung pRCT und OP+PORCT (Abb. 11c). Innerhalb des Zeitraumes 1993 bis 2003 wurden 10,0% der Patienten durch eine pRCT behandelt, während es im Zeitraum 2004 bis 2009 17,6% waren. Die Protokolle der pRCT haben sich währenddessen von verschiedensten Kombinationen (Carboplatin, Cisplatin oder Paclitaxel) zu hauptsächlich cisplatinbasierten Regimen (von 37,2% vor 2004 auf 79,5%) entwickelt. Zusätzlich kam es zu zweierlei Verhältnisverschiebungen bei der Therapie OP+PORCT. Zum einen wurde diese Behandlungsart innerhalb des Zeitraumes 2004 bis 2009 mit 31,1% verstärkt eingesetzt (innerhalb des Zeitraumes 1993 bis 2003 20,5%). Zum anderen kam es auch hier zu einer Veränderung der eingesetzten Chemotherapieprotokolle von verschiedensten Kombination, bestehend aus Carboplatin, Cisplatin oder Paclitaxel, hin zu cisplatinbasierten Regimen (1993 bis 2003 33,3%; 2004 bis 2009 79,7% Cisplatingabe). Innerhalb der gleichen Periode wurden ab 2004 signifikant weniger Patienten durch OP+PORT behandelt (1993 bis 2003 43,9%; 2004 bis 2009 18,5%) (Tab. 5).

Therapie	Chemo- therapeutika	1993-2003		2004-2009		χ^2	p Wert
		n	(%)	n	(%)		
OP+PORCT	Cisplatin/5FU	15	(20,8%)	41	(59.4%)	13.591	p<0.001
OP+PORCT	Carboplatin	30	(41,7%)	0	(0%)	28.356	p<0.001
OP+PORCT	Cisplatin	9	(12,5%)	14	(20.3%)	1.388	n. s.
OP+PORCT	Paclitaxel	2	(2,8%)	5	(7.3%)	0.620	n. s.
OP+PORCT	Andere	16	(22,2%)	9	(13.0%)	1.587	n. s.
OP+PORCT	Total	72	(100%)	69	(100%)	45.542	p<0.001
pRCT	Cisplatin/5FU	8	(22,9%)	24	(61.5%)	7.185	p<0.01
pRCT	Carboplatin	9	(25,6%)	0	(0%)	10.541	p<0.01
pRCT	Cisplatin	5	(14,3%)	7	(18.0%)	0.237	n. s.
pRCT	Paclitaxel	5	(14,3%)	2	(5.1%)	1.449	n. s.
pRCT	Andere	8	(22,9%)	6	(15.4%)	0.769	n. s.
pRCT	Total	35	(100%)	39	(100%)	20.180	p<0.001
ICT	DELOS II	0	(100%)	27	(100%)	27,125	p<0,001

Tab. 5 Verteilung der verschiedenen Protokolle der OP+PORCT und pRCT vor und nach 2004 für UICC III-IVB n = 242

Hinsichtlich der N-Kategorie, also des Status der regionären Lymphknoten, befinden sich 58,6% der Karzinome im N0-Status (tumorfreie regionäre Lymphknoten entspricht N neg.). Bei 41,4% der Karzinome liegt mindestens ein befallener Lymphknoten vor (N pos.). Betrachtet man den Lymphknotenbefall getrennt nach Lokalisation des Primärtumors, wird die hohe frühe Metastasierungsrate des Hypopharynxkarzinoms deutlich. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt bereits bei 4 von 5 Hypopharynxtumoren mindestens ein befallener regionärer Lymphknoten vor (bei Larynxkarzinomen dagegen 4 von 5 tumorfreie regionäre Lymphknoten zur Diagnosestellung) (Tab. 6) (Abb. 12).

Lymphknotenstatus					
Lokalisation	Anzahl	N negativ	Anteil	N positiv	Anteil
Hypopharynx	272	37	13,6	235	86,4
Larynx	675	518	76,7	157	23,3
Gesamt	947	555	58,6	392	41,4

Tab. 6 Lymphknotenstatus in relativer und absoluter Darstellung des Patientenkollektivs mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx n = 947

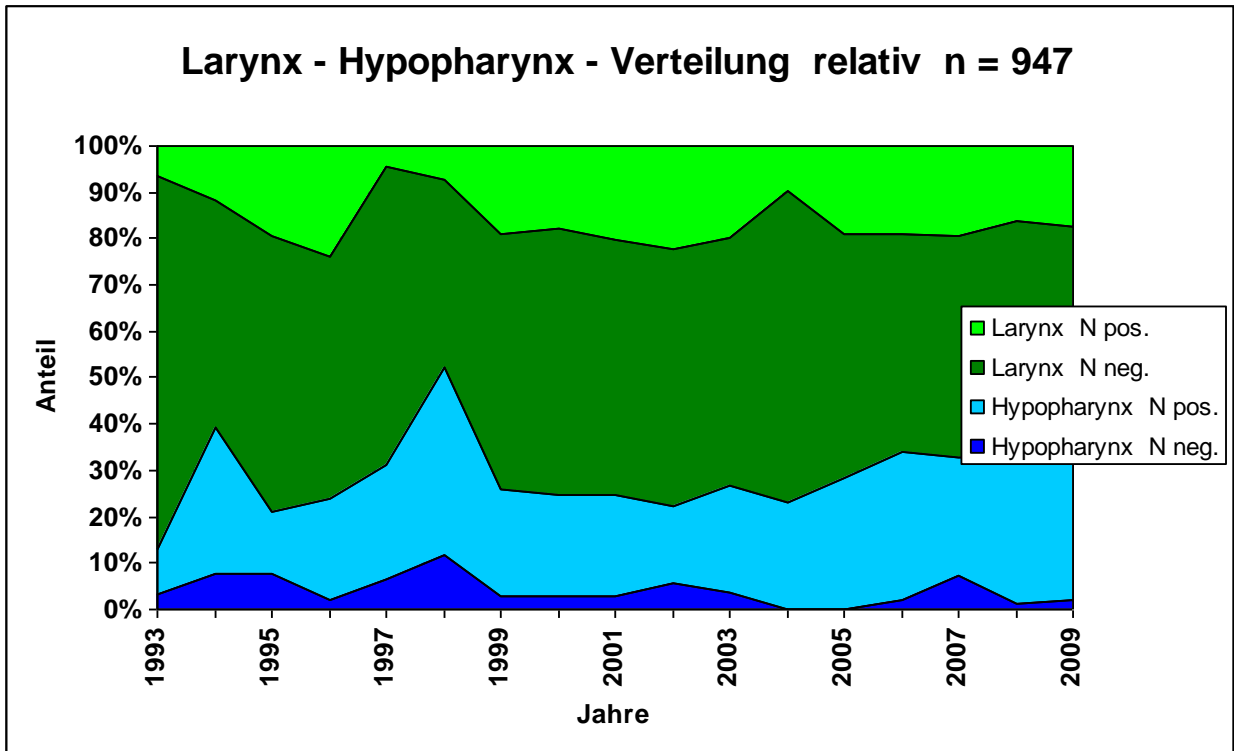


Abb. 12 Verteilung der Tumorlokalisationen und N-Status von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen über die Zeit n = 947

Die Prävalenz von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen ist über die Zeit relativ konstant. Auffallend ist die entgegengesetzte Metastasierungsrate der beiden Tumorlokalisationen. Während es beim Hypopharynxkarzinom bereits früh zu einem regionären Lymphknotenbefall kommt, ist die Metastasierungsrate beim Larynxkarzinom deutlich später und seltener (Abb. 12).

3.3. Überlebenszeitanalysen

3.3.1. Klinische Daten

Untersucht man das tumorspezifische Überleben für alle UICC-Stadien (n = 1051) in Abhängigkeit vom Patientenalter, so zeigt sich, dass die Patientengruppe >70-Jährige (p = 0,018) und 60-70-Jährige (p = 0,007) einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Altersgruppe der < 60-Jährigen haben. Die tumorspezifische 3-Jahres-Überlebensrate (3-JÜR) beträgt bei den > 70-Jährigen 67,9% (3-JÜR der < 60-Jährigen beträgt 58,2%). Zwischen den Altersgruppen 60-70-Jährige und > 70-Jährige gibt es keinen signifikanten Überlebensvorteil (p = 0,872) (Abb. 13a).

Beim Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter der Patienten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (3-JÜR < 60-Jährige 52,2%; 3-JÜR 60-70-Jährige 56,5%; 3-JÜR > 70-Jährige 51,1%) (Abb. 13b).

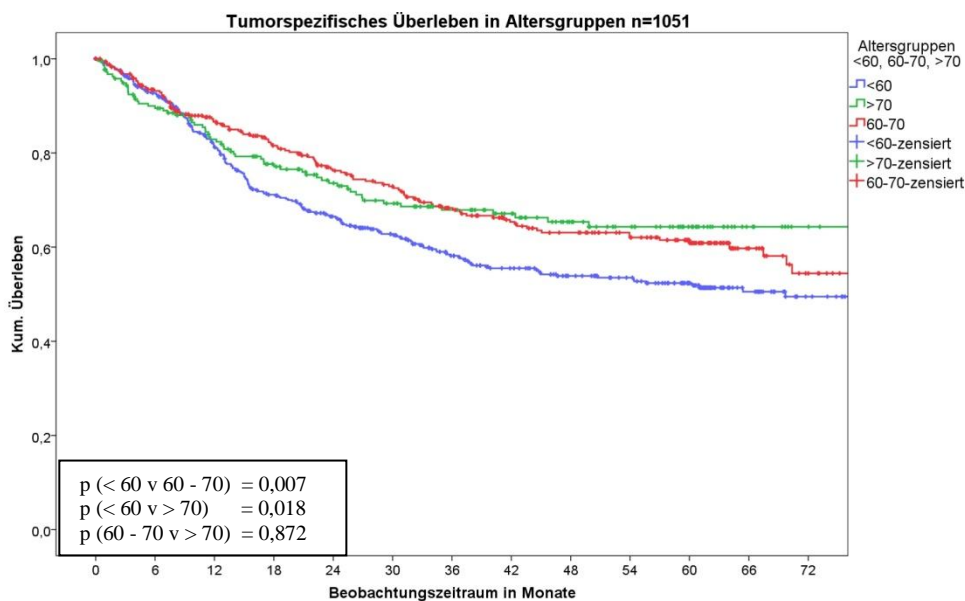


Abb. 13a Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der Altersgruppen für alle Stadien n = 1051

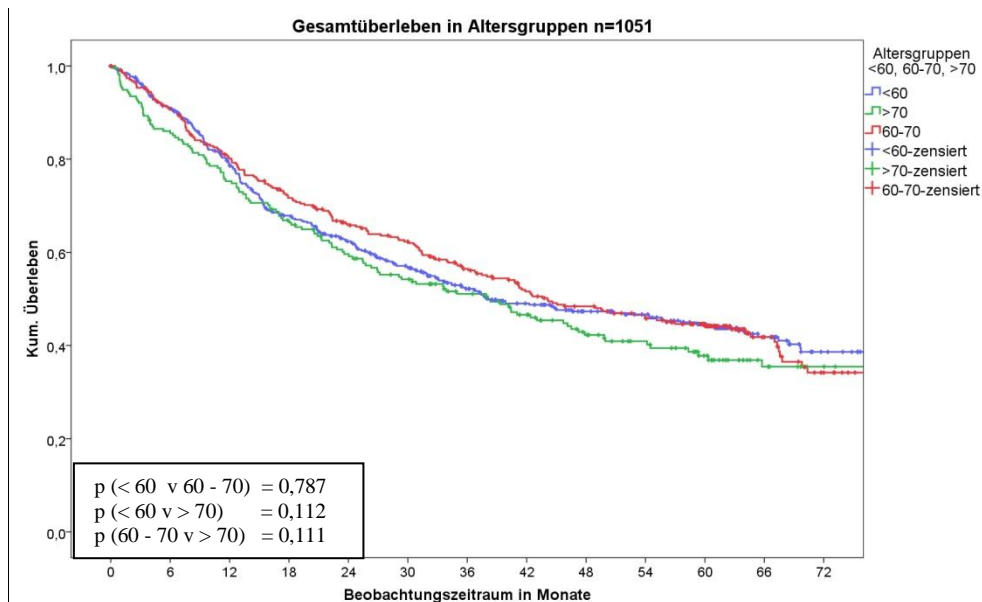


Abb. 13b Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der Altersgruppen für alle Stadien n = 1051

Untersucht man das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter separat für die UICC Stadien I und II (n = 374), ergeben sich keine signifikanten Überlebensvorteile für eine Altersgruppe (3-JÜR < 60-Jährige 86,2%; 3-JÜR 60-70-Jährige 92,5%; 3-JÜR > 70-Jährige 90,3%) (Abb. 14a).

Bei dem Gesamtüberleben der Stadien UICC I und II haben die > 70-Jährigen das signifikant schlechteste Überleben mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 69,9% ($p < 0,001$ gegenüber < 60-Jährige). Zwischen den Gruppen der < 60-Jährigen und den 60-70-Jährigen besteht kein signifikanter Unterschied. Die 3-Jahres-Überlebensrate beträgt 84,0% ($p = 0,003$) (Abb. 14b).

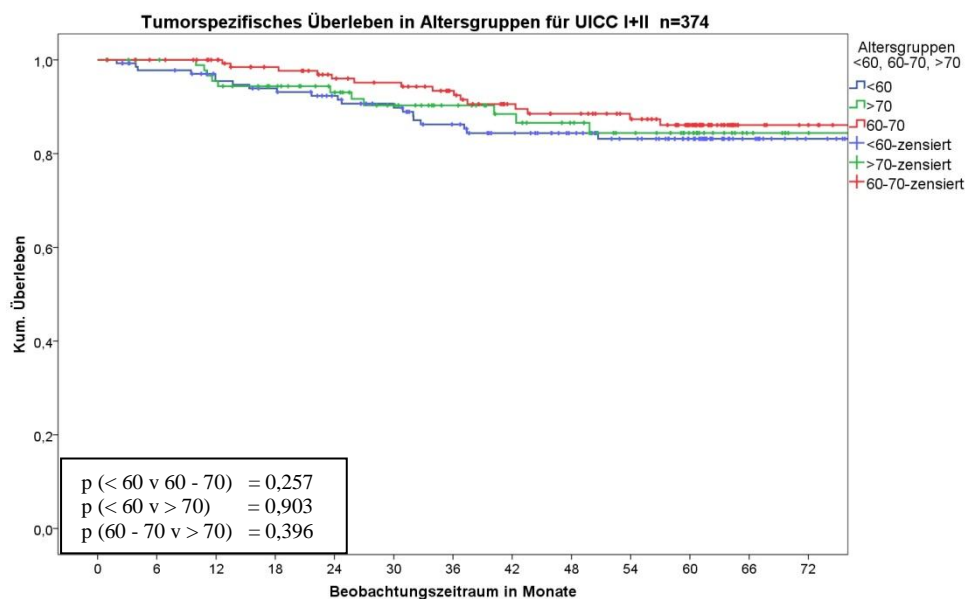


Abb. 14a Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der Altersgruppen für UICC I+II n = 374

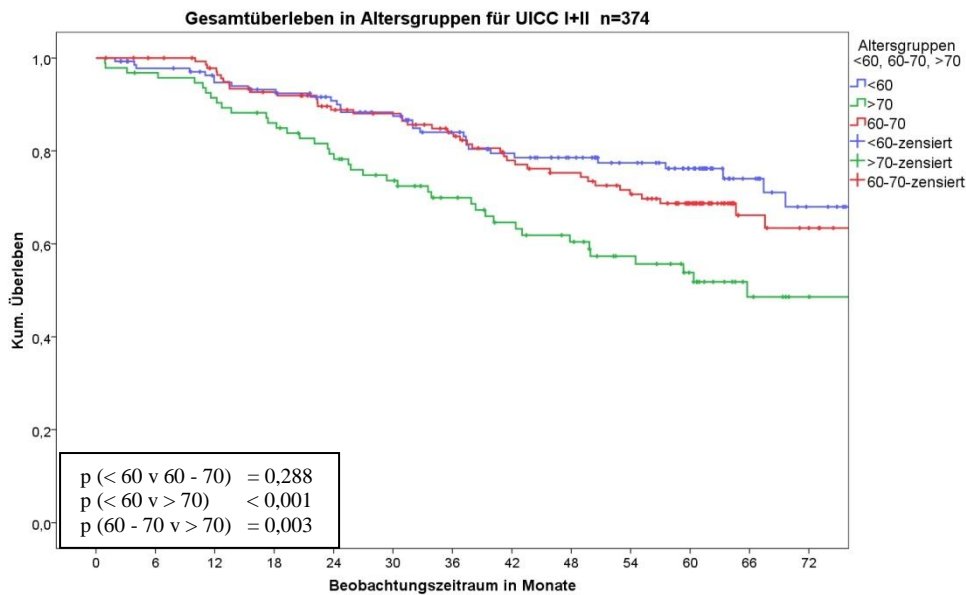


Abb. 14b Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der Altersgruppen für UICC I+II n = 374

Für die Stadien UICC III bis IVB gibt es beim tumorspezifischen Überleben keine signifikanten Überlebensvorteile für eine Altersgruppe (Abb. 14c).

Das Gesamtüberleben in den drei Altersgruppen der Stadien III bis IVB unterscheidet sich nicht signifikant (3-JÜR < 60-Jährige 43,6%; 3-JÜR 60-70-Jährige 41,8%; 3-JÜR > 70-Jährige 41,6%) (Abb. 14d).

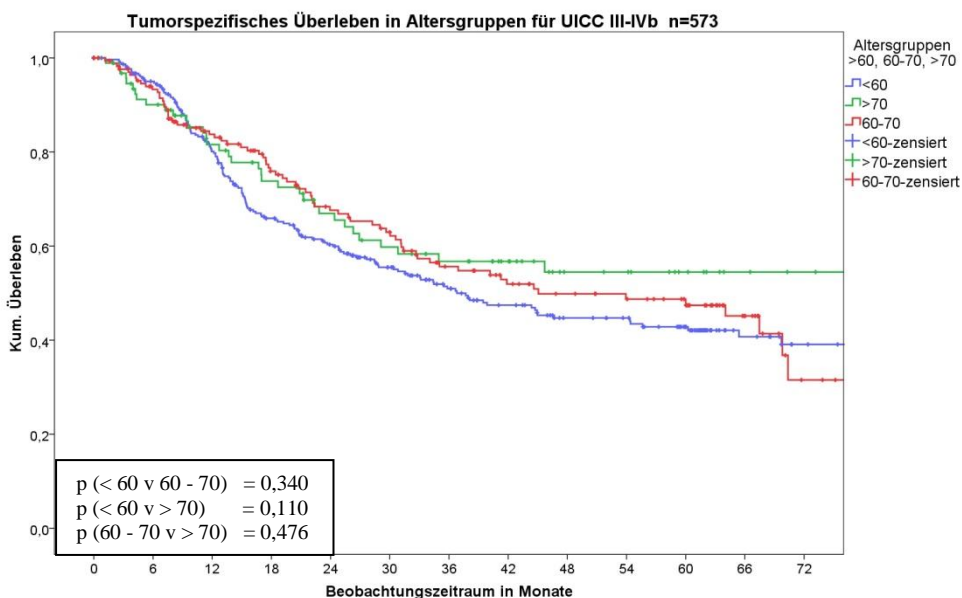


Abb. 14c Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der Altersgruppen für UICC III-IVb n = 573

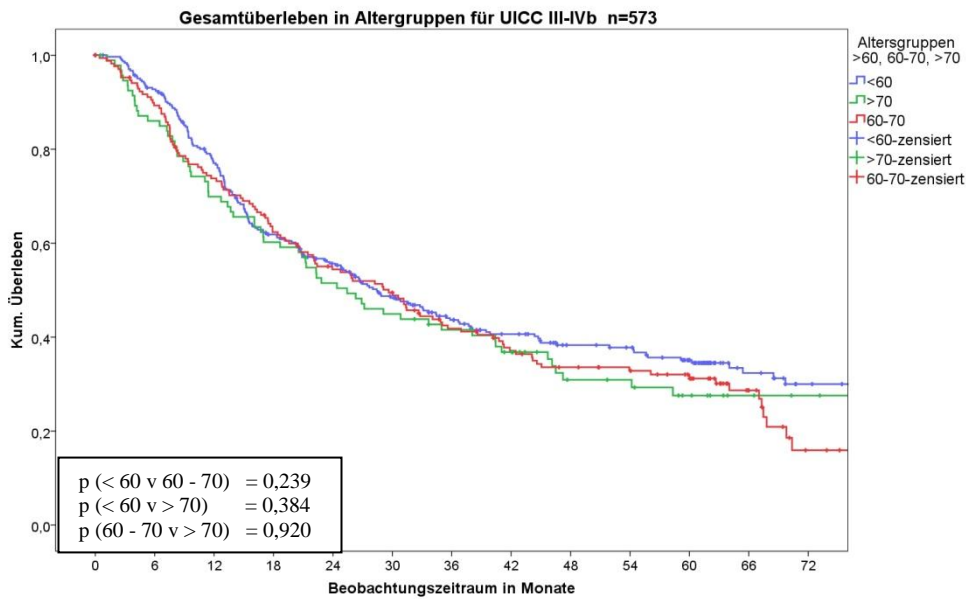


Abb. 14d Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der Altersgruppen für UICC III-IVb n = 573

Betrachtet man das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht, zeigt sich ein Trend zugunsten der Frauen ($p = 0,058$) (Abb. 15). Bei der Analyse des geschlechtsabhängigen Gesamtüberlebens kann dieser Trend nicht mehr nachgewiesen werden ($p = 0,295$).

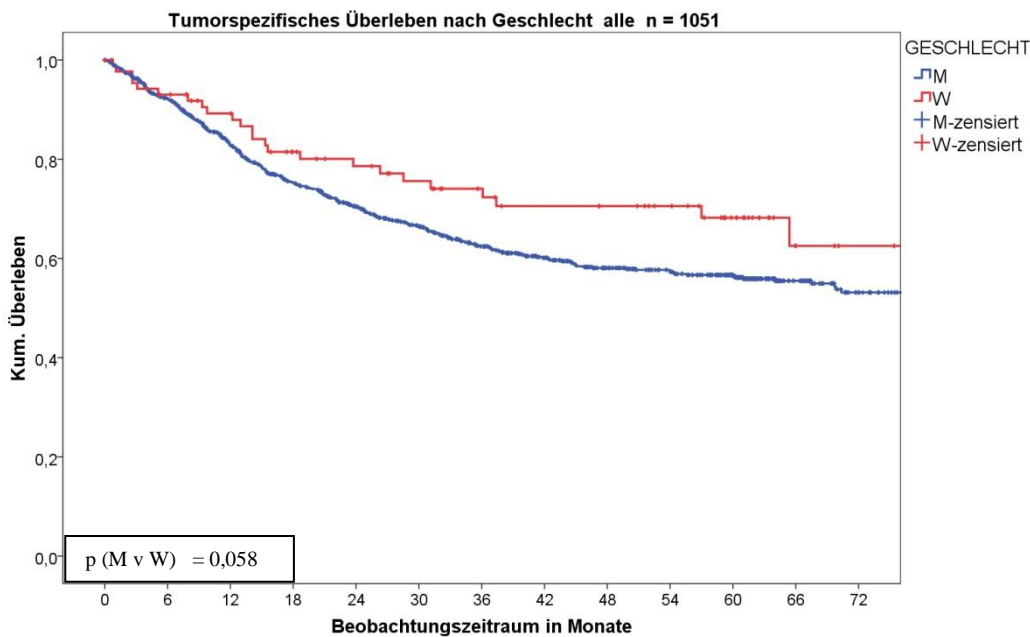


Abb. 15 Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit des Patientengeschlechts n = 1051

Um sich bei der Vielzahl möglicher Analysen etwas zu beschränken, werden die folgenden Betrachtungen zu den bekannten Risikofaktoren Alkohol- und Nikotinkonsum nur für die fortgeschrittenen Tumorstadien UICC III bis IVB dargestellt. Von den 573 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren liegen für 542 Patienten Daten zu den Risikofaktoren vor.

Untersucht man das Überleben der Patienten in Abhängigkeit des vor der Diagnose bestehenden Alkoholkonsums, so zeigt sich das signifikant beste tumorspezifische Überleben für Patienten, die anamnestisch keinen Alkohol konsumierten (3-JÜR 57,9%) ($p = 0,002$ gegenüber über 60 g/d Alkoholkonsum) und für Patienten mit geringem Alkoholkonsum < 30 g/d (3-JÜR 64,0%) ($p < 0,001$ gegenüber > 60 g/d Alkoholkonsum). Zwischen geringem Alkoholkonsum (< 30 g/d) und Nichttrinkern besteht kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das tumorspezifische Überleben ($p = 0,550$). Patienten mit einem Alkoholkonsum von 30 - 60 g/d haben ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben verglichen mit Patienten mit einem Alkoholkonsum > 60 g/d ($p = 0,011$). Verglichen mit allen anderen Patienten zeigen Patienten mit einem Alkoholkonsum > 60 g/d das schlechteste tumorspezifische Überleben (3-JÜR 43,0%) ($p = 0,002$ gegenüber Nichttrinkern, $p < 0,001$ gegenüber < 30 g/d und $p = 0,001$ gegenüber 30 - 60 g/d) (Abb.16a).

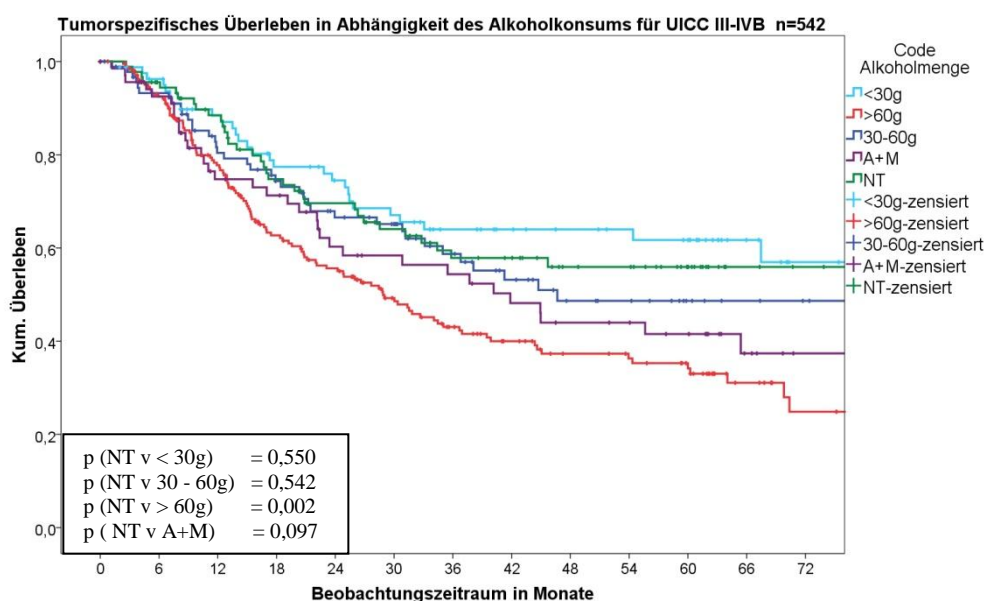


Abb. 16a Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx abhängig von der Menge des konsumierten Alkohols für UICC III-IVB n = 542

Auch beim Gesamtüberleben gibt es signifikante Unterschiede abhängig von der Menge des vor der Diagnosestellung konsumierten Alkohols. Nichttrinker und Patienten mit geringem Alkoholkonsum < 30 g/d haben signifikant beste Überlebenschancen (3-JÜR der NT beträgt 46,7%; 3-JÜR bei < 30 g/d Alkoholkonsum beträgt 58,2%). Patienten mit einem Alkoholkonsum

von > 60 g/d haben das signifikant schlechteste Überleben (3-JÜR beträgt 32,0%) gegenüber der anderen Patientengruppen, außer gegenüber Patienten, bei denen die Menge des konsumierten Alkohols nicht bekannt ist ($p = 0,283$) (Abb. 16b). Im Gesamtüberleben wie im tumorspezifischen Überleben zeigt sich somit zwischen den besten und schlechtesten Gruppen eine Differenz von über 20% in der 3-JÜR.

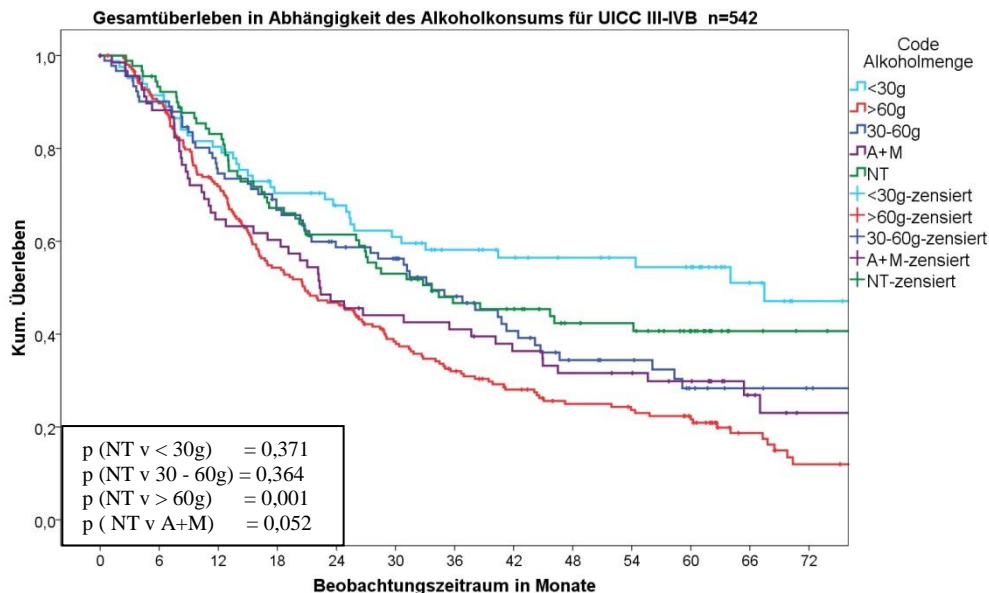


Abb. 16b Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx abhängig von der Menge des konsumierten Alkohols für UICC III-IVB n = 542

Betrachtet man den Einfluss der bis zur Diagnosestellung konsumierten Tabakmengen auf das tumorspezifische Überleben, zeigen Nichtraucher keinen signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit allen anderen Patientengruppen. Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 47,5% - 60,6% (Abb. 16c). Auch beim Gesamtüberleben ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nichtrauchern und Patienten mit bestehendem Nikotinkonsum vor Diagnosestellung (3-JÜR liegt zwischen 38,5% - 50,1 %) (Abb. 16d).

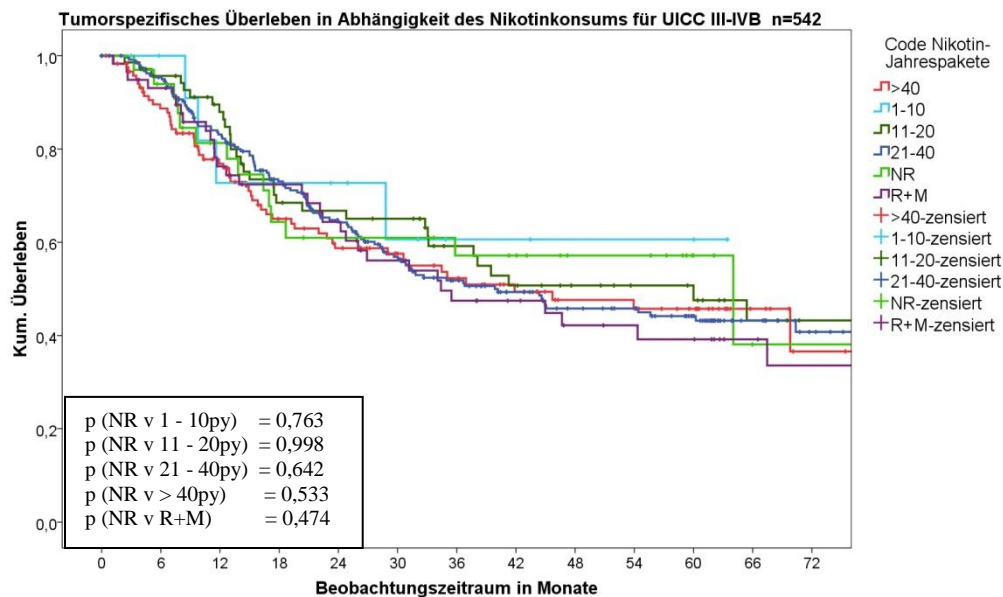


Abb. 16c Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit vom Tabakkonsum für UICC III-IVB n = 542

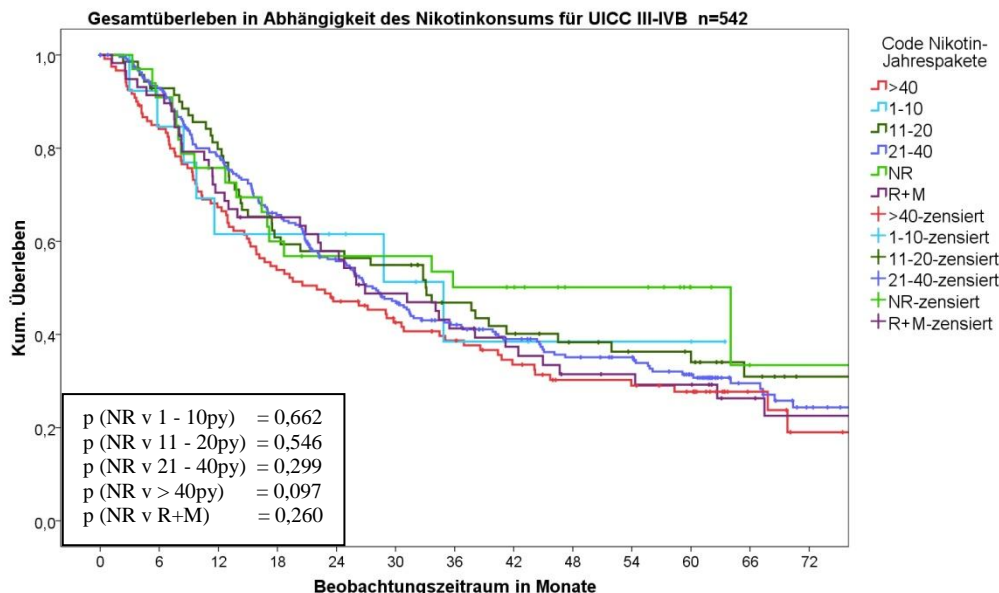


Abb. 16d Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit vom Tabakkonsum für UICC III-IVB n = 542

3.3.2. Pathohistologische Daten

Betrachtet man das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den UICC Stadien, ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des jeweils vorhandenen UICC Stadiums. Tumoren des Stadiums UICC I haben das signifikant beste tumorspezifische Überleben mit einer 3-JÜR von 93,5% ($p = 0,002$ gegenüber UICC II) (Gesamtüberleben 3-JÜR beträgt 85,3%). Tumoren des Stadium UICC IVB haben das

signifikant schlechteste tumorspezifische Überleben mit einer 3-JÜR von 19,0% ($p < 0,001$ gegenüber UICC III) (Gesamtüberleben 3-JÜR beträgt 16,3%) (Abb. 17).

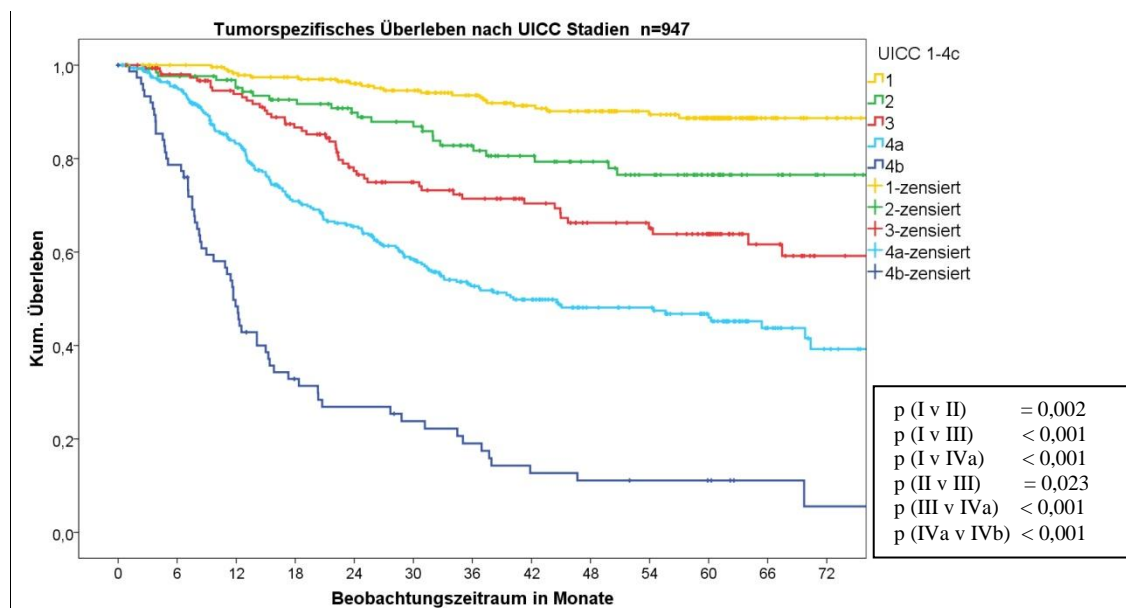


Abb. 17 Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit vom UICC-Stadium n = 947

Betrachtet man das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit des vorhandenen regionären Lymphknotenbefalls (N-Status) in zwei Zeiträumen, stellt sich ein signifikant besseres Überleben für die lymphknotennegativen Patienten gegenüber den lymphknotenpositiven Patienten dar.

Betrachtet man die lymphknotennegativen Patienten in zwei Zeiträumen, liegt die tumorspezifische 3-JÜR bei 79,6% (1993 bis 2003) und 87,9% (2004 bis 2009). Zwischen den beiden Zeiträumen gibt es bei den lymphknotennegativen Patienten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,068$) (Abb. 18).

Die lymphknotenpositiven Patienten haben ein signifikant schlechteres tumorspezifisches Überleben verglichen mit den lymphknotennegativen Patienten (N pos. 1993 bis 2003 3-JÜR = 39,4%; N pos. 2004 bis 2009 3-JÜR = 59,0%). Innerhalb der beiden Zeiträume verbessert sich das tumorspezifische Überleben der lymphknotenpositiven Patienten signifikant um knapp 20% ($p < 0,001$). Dies ist mit dem seit 2004 bestehenden flächendeckenden Chemotherapieeinsatz zu erklären (Abb. 18).

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Zum einen stellt sich für die lymphknotennegativen Patienten ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu den lymphknotenpositiven Patienten dar (N pos. 1993 bis 2003 3-JÜR = 31,2%; N pos. 2004 bis 2009 3-JÜR = 46,8%; N neg. 1993 bis 2003 3-JÜR = 69,3%; N neg. 2004 bis 2009 3-JÜR = 76,6%). Zum anderen zeigt sich beim Gesamtüberleben der lymphknotenpositiven

Patienten eine signifikante Verbesserung der 3-JÜR um 15,6% innerhalb der beiden Zeitspannen 1993 bis 2003 und 2004 bis 2009 ($p = 0,004$).

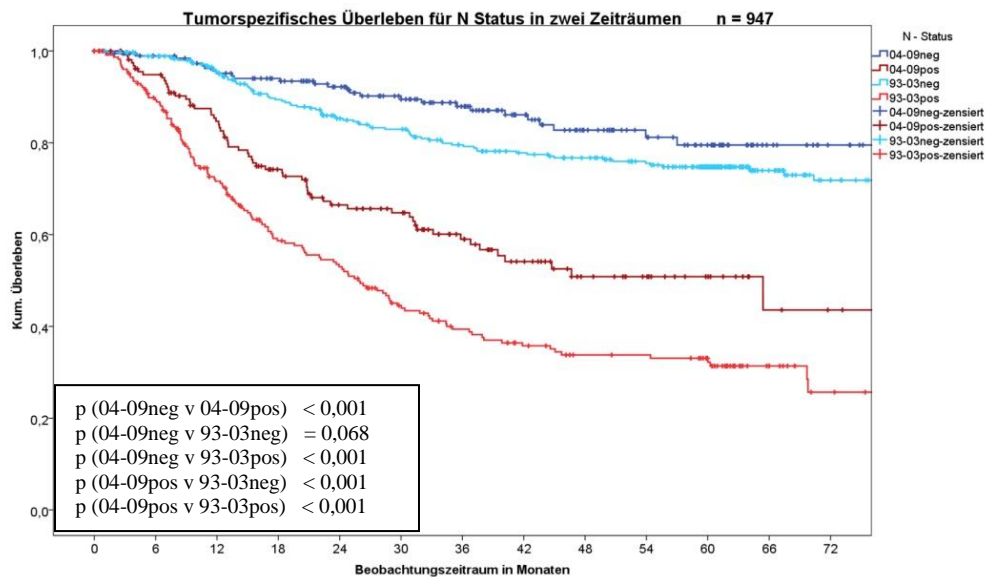


Abb. 18 Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit vom N-Status in zwei Zeiträumen $n = 947$

3.3.3. Therapieverfahren

Die Betrachtungen der Primärtherapien werden für die Gruppen der kleinen ($n = 374$) und fortgeschrittenen ($n = 573$) Tumoren separat durchgeführt.

Untersucht man den Einfluss des Therapieverfahrens auf das Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium der behandelten Karzinome, zeigt sich für Karzinome der Stadien I+II ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens mit dem besten Outcome für die OP mit einer tumorspezifischen 3-JÜR von 94,6% ($p < 0,001$ gegenüber RT und $p = 0,046$ gegenüber OP+PORT). Mit dem Therapieverfahren OP+PORT wird eine 3-JÜR von 83,7% erreicht (Abb. 19a). Das signifikant schlechteste Überleben erzielt die alleinige RT mit einer 3-JÜR von 74,5%. Zum Outcome nach angewandter DELOS-II-Induktionschemotherapie und pRCT kann aufgrund der kleinen Fallzahl keine Aussage gemacht werden.

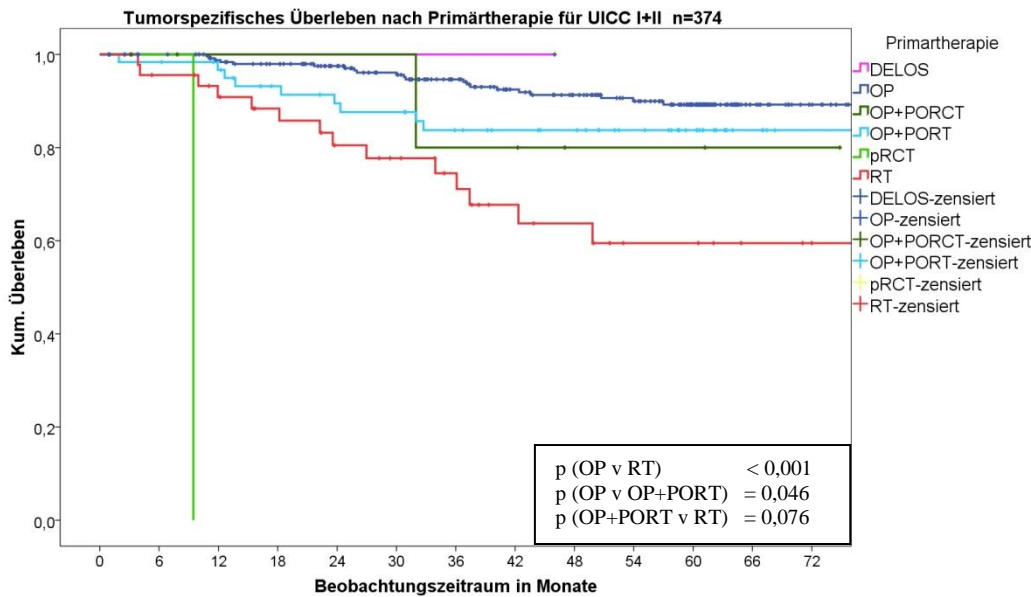


Abb. 19a Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der durchgeführten Primärtherapie für UICC I+II n = 374

Beim Gesamtüberleben der behandelten Tumore des Stadiums I und II erreicht die OP ebenfalls das beste Outcome mit einer 3-JÜR von 85,8%. Es besteht kein signifikanter Unterschied zum Outcome der OP+PORT, welche eine 3-JÜR von 76,2% erzielt. Das signifikant schlechteste Gesamtüberleben erzielt die alleinige RT (3-JÜR beträgt 57,2%) ($p < 0,001$ gegenüber OP) (Abb. 19b). Zum Gesamtüberleben nach angewandter DELOS-II-Induktionstherapie und pRCT kann aufgrund der kleinen Fallzahl keine Aussage gemacht werden.

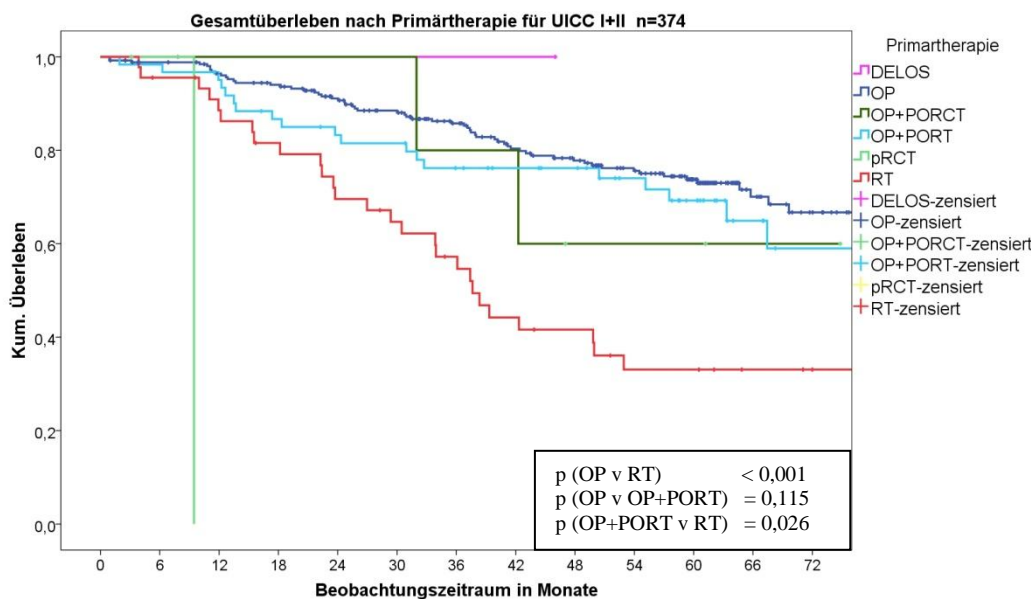


Abb. 19b Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der durchgeführten Primärtherapie für UICC I+II n = 374

Untersucht man den Einfluss des Therapieverfahrens auf das Überleben der Patienten mit Karzinomen des Stadiums III bis IVb (n = 573), zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede des tumorspezifischen Überlebens (Abb. 19c). Das signifikant beste tumorspezifische Überleben wird durch die kombinierten Therapieverfahren OP+PORT und OP+PORCT erzielt (3-JÜR OP+PORT beträgt 61,1%; 3-JÜR OP+PORCT beträgt 58,5%). Innerhalb dieser beiden Therapieformen besteht kein signifikanter Unterschied. Dass das Outcome nach alleiniger OP vergleichbar gut verläuft (3-JÜR 59,0%), liegt daran, dass meist Nebenwirkungen nach durchgeführter OP eine anschließende adjuvante Therapie nicht zuließen, diese Komplikationen jedoch nur im Gesamtüberleben erfasst werden. Das schlechteste tumorspezifische Überleben wird durch die Monotherapie alleinige RT (3-JÜR 27,8%) und die pRCT (3-JÜR 39,5%) erzielt. Bei der Überlebenskurve der DELOS-II-ICT kann aufgrund der kleinen Fallzahl nur von einem Trend gesprochen werden (Abb. 19c).

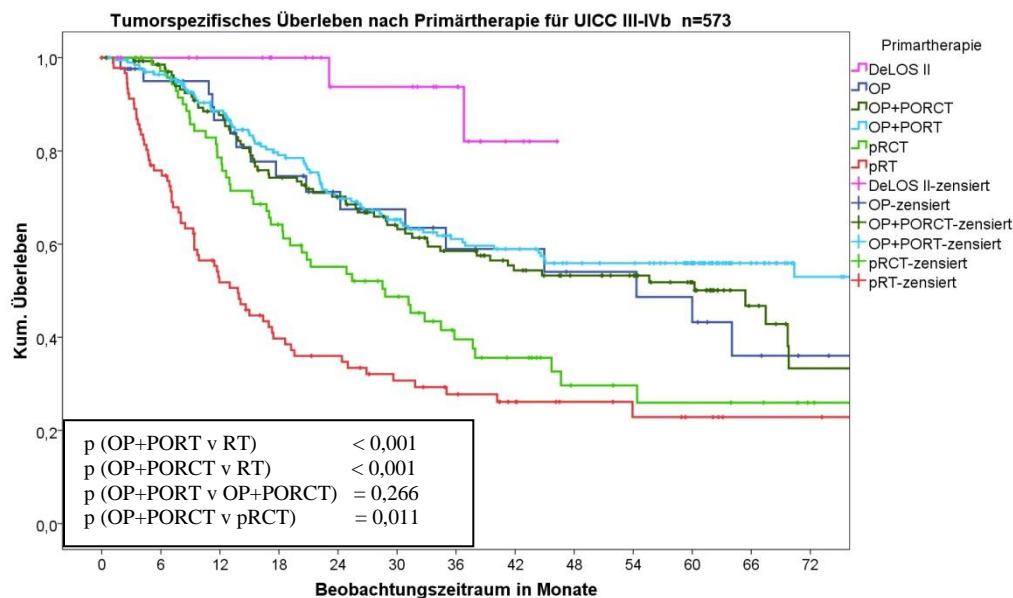


Abb. 19c Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der durchgeführten Primärtherapie für UICC III-IVb n = 573

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens wird durch die Kombination OP+PORT (3-JÜR 50,5%) und OP+PORCT (3-JÜR 48,9%) das signifikant beste Outcome erzielt. Das signifikant schlechteste Gesamtüberleben zeigt die Therapieform der alleinigen RT (3-JÜR 21,0%). Innerhalb der Therapieformen alleinige OP und pRCT besteht kein signifikanter Unterschied. Die 3-JÜR liegt bei der pRCT bei 32,6% und bei der OP bei 37,7%. Es besteht die Wahrscheinlichkeit einer Negativselektion der Patienten, die dazu führte, dass keine Freigabe zur OP erfolgte bzw. eine notwendige adjuvante Therapie nicht verabreicht werden konnte (Abb. 19d).

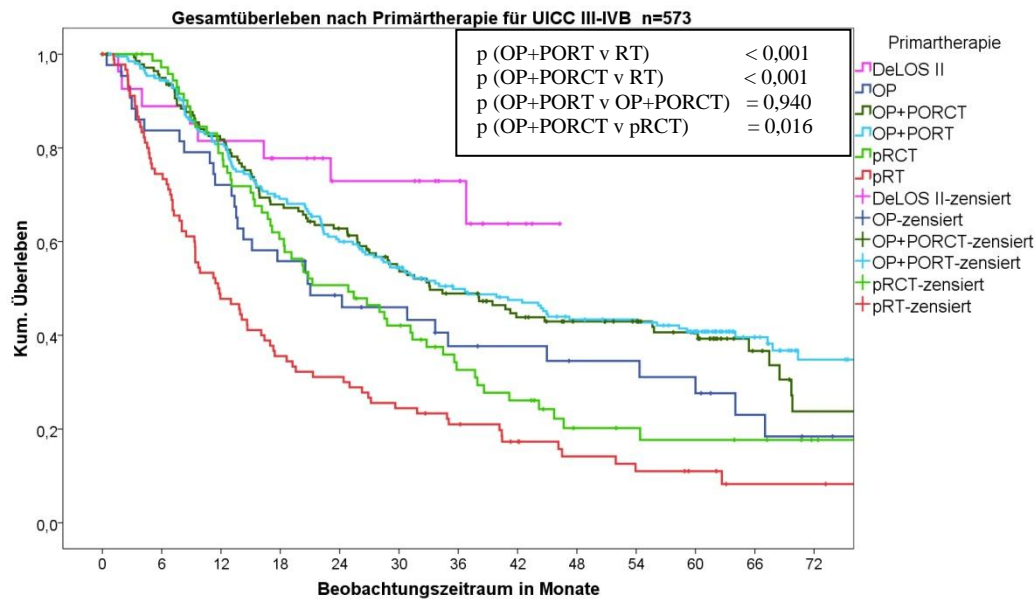


Abb. 19d Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der durchgeführten Primärtherapie für UICC III-IVB n = 573

Bei der Analyse des tumorspezifischen Überlebens der Tumoren des Stadiums III bis IVB im Hinblick auf das angewandte Therapieverfahren muss davon ausgegangen werden, dass die Patienten, die einzig mittels OP behandelt wurden, einer Negativselektion unterliegen. Wahrscheinlich ist eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch die OP in diesem Tumorstadium vordergründig dafür verantwortlich, dass auf die additive Gabe der adjuvanten Therapie verzichtet wurde. Entsprechend müssen diese Patienten als Komplikationen der Arme OP+PORT und OP+PORCT gewertet werden. Betrachtet man also die Therapien mit Berücksichtigung einer durchgeführten operativen Behandlung (OP+) im Vergleich zu einer nicht operativen Therapie (alleinige RT, DeLOS ICT, pRCT), unabhängig vom additiv adjuvanten Therapiekonzept, bleibt ein signifikanter Überlebensvorteil der OP+ Gruppen. Im Vergleich zwischen pRCT und OP+ zeigt sich ein signifikanter Vorteil des tumorspezifischen Überlebens bei der OP+ (3-JÜR bei OP+ beträgt 59,9%; 3-JÜR bei pRCT 39,0%) ($p < 0,001$ gegenüber alleiniger RT und pRCT). Das signifikant schlechteste tumorspezifische Überleben wird mit der alleinigen RT erzielt (3-JÜR beträgt 28,1%) (Abb. 20a).

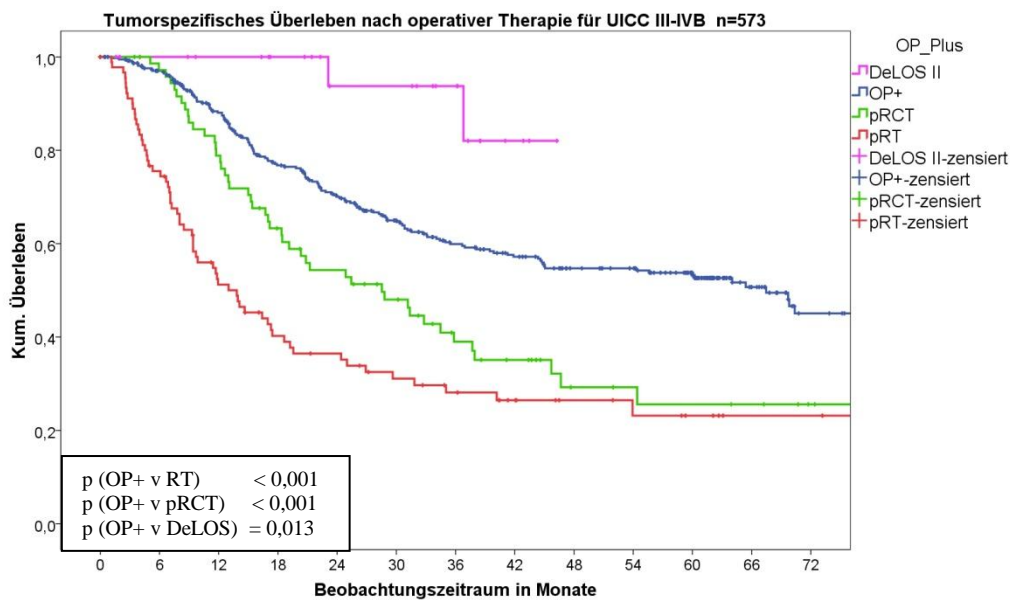


Abb. 20a Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der durchgeführten Primärtherapie mit und ohne OP Stadium III-IVB n = 573

Die Analyse des Gesamtüberlebens nach durchgeführter operativer Therapie für die Stadien UICC III bis IVB ergeben ähnliche Ergebnisse. Auch hier zeigt die operative Therapiegruppe OP+ das signifikant beste Outcome mit einer 3-JÜR von 48,1% ($p < 0,001$ gegenüber RT und $p = 0,008$ gegenüber pRCT). Die signifikant schlechteste Gesamtüberlebensrate erzielt die alleinige RT mit einer 3-JÜR von 21,0% (Abb. 20b).

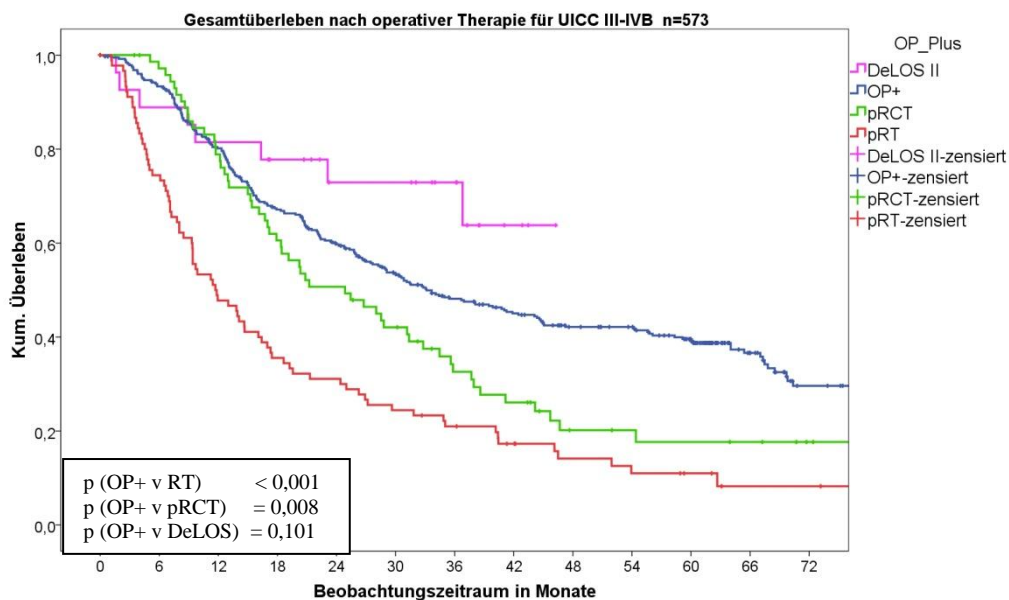


Abb. 20b Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der durchgeführten Primärtherapie mit und ohne OP Stadium III-IVB n = 573

Betrachtet man Überlebensunterschiede der durchgeführten Primärtherapien in zwei Zeiträumen, ergibt sich bei der Primärtherapie OP+PORCT eine signifikant verbesserte tumorspezifische 3-JÜR um 17,3% im Zeitraum 2004 bis 2009 (3-JÜR 1993 - 2003 beträgt 50,7%; 3-JÜR 2004 - 2009 beträgt 68,0%) (Abb. 21a).

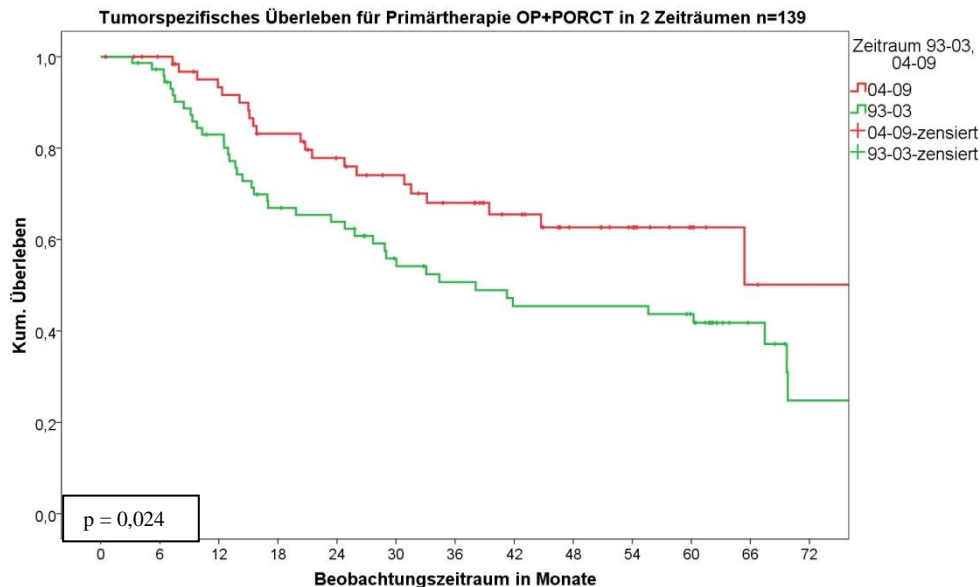


Abb. 21a Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der durchgeführten Primärtherapie OP+PORCT in 2 Zeiträumen III-IVB n =139

Bei den anderen Primärtherapien (OP, pRCT, RT, OP+PORT) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede des tumorspezifischen Überlebens innerhalb dieser beiden Zeiträume.

Die Analyse des Gesamtüberlebens ergibt für keine der fünf Primärtherapien (OP, pRCT, RT, OP+PORT, OP+PORCT) signifikante Überlebensunterschiede innerhalb der beiden Zeiträume. Bei der Therapie OP+PORCT zeigt sich ein Trend ($p = 0,108$) zugunsten des Zeitraumes 2004 bis 2009 (3-JÜR 1993 - 2003 beträgt 41,4%; 3-JÜR 2004 - 2009 beträgt 57,6%).

Patienten mit "intermediärem Risiko" sind vor 2004 mit der Primärtherapie OP+PORT behandelt worden. Diese Gruppe wechselte nach 2004 in die Patientengruppe, welche mit OP+PORCT behandelt wurde. Um den Effekt dieses aggressiveren Behandlungsschemas zu analysieren, werden die beiden Gruppen OP+PORT und OP+PORCT in zwei Zeitphasen gemeinsam betrachtet. Bei der tumorspezifischen 3-JÜR ergibt sich für den Zeitraum 2004 bis 2009 mit 68,1% ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu 1993 bis 2003 ($p = 0,036$) (3-JÜR im Zeitraum 1993 - 2003 beträgt 56,2%) (Abb. 21b). Beim Gesamtüberleben zeigt sich ein Trend ($p = 0,308$) zugunsten des Zeitraumes 2004 bis 2009 (3-JÜR im Zeitraum 1993 - 2003 beträgt 46,4%; 3-JÜR im Zeitraum 2004 - 2009 beträgt 56,0%).

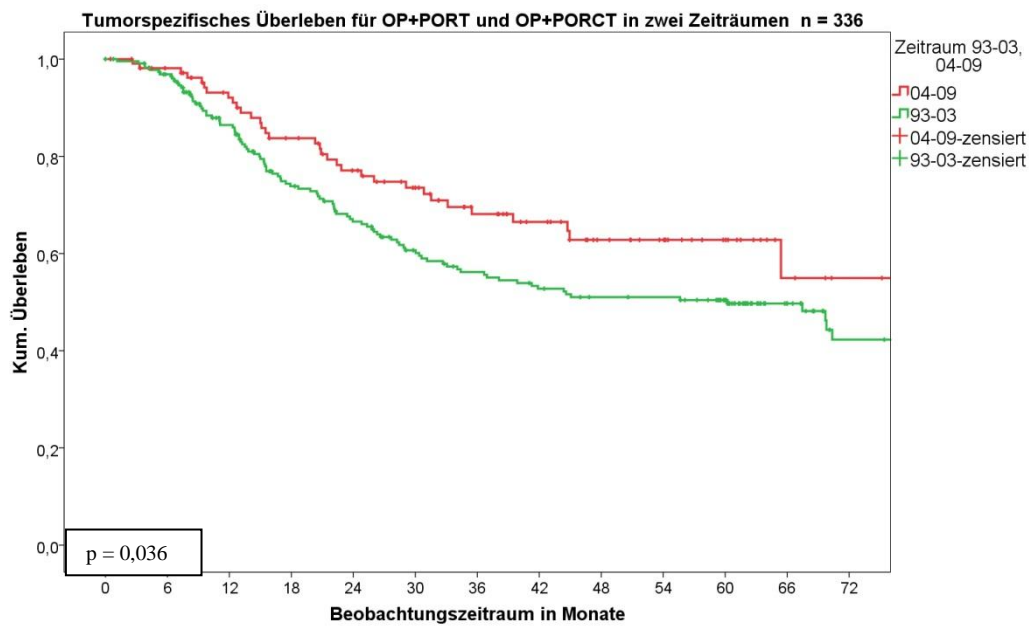


Abb. 21b Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit der durchgeführten Primärtherapien OP+PORT und OP+PORCT in 2 Zeiträumen III-IVB n = 336

3.3.4. Diagnosezeiträume

Untersucht man das tumorspezifische Überleben für alle Stadien UICC I bis IVB (n = 947) in Abhängigkeit zweier Zeiträume, einmal vor 2004 und einmal ab 2004, also vor und nach flächendeckendem Einsatz der PORCT, zeigen sich statistisch signifikant bessere tumorspezifische Überlebensraten für den Zeitraum nach 2004 ($p = 0,004$). Die tumorspezifische 3-JÜR beträgt im Zeitraum ab 2004 75,1%, während sie für den Zeitraum vor 2004 bei 64,1% liegt (Abb. 22a).

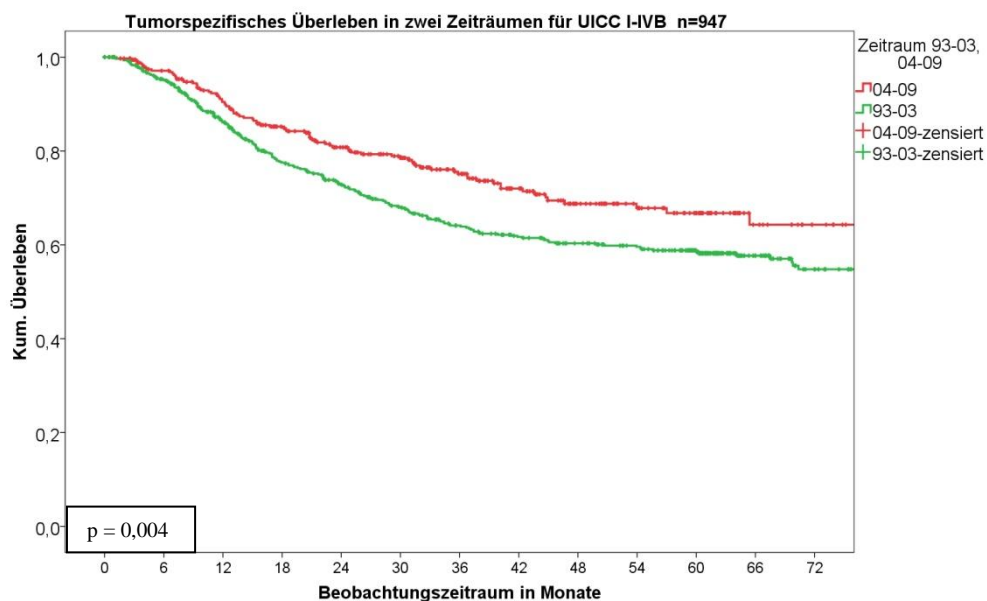


Abb. 22a Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit von zwei Zeiträumen für alle Stadien UICC I-IVB n = 947

Die Gesamtüberlebensrate liegt nach 3 Jahren ab 2004 bei 63,0% und vor 2004 bei 54,3%. Dies ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,12$) (Abb.22b).

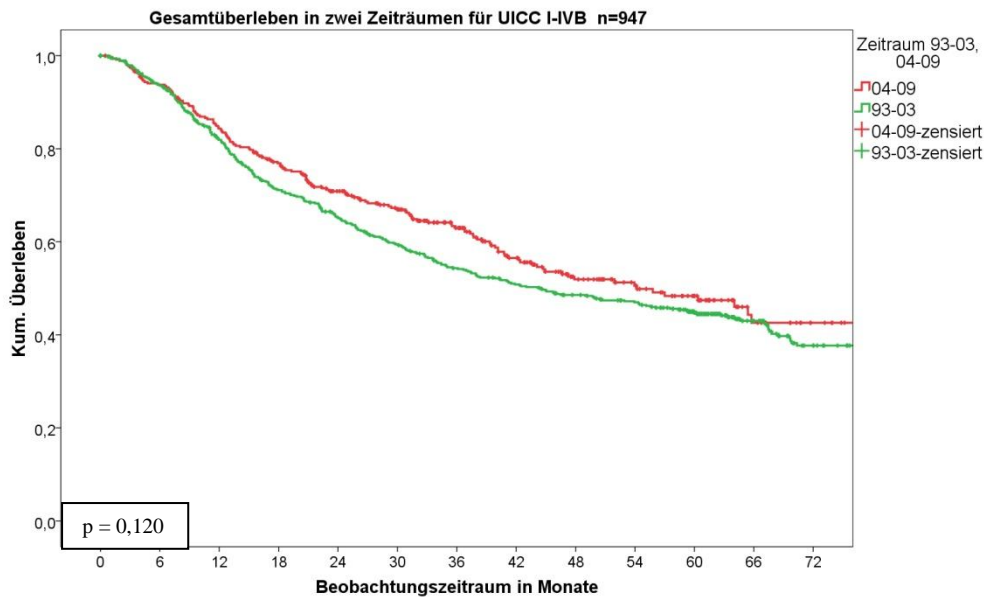


Abb. 22b Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit von zwei Zeiträumen für alle Stadien UICC I-IVB n = 947

Betrachtet man die Überlebensraten bezüglich dieser beiden Zeiträume getrennt nach kleinen ($n = 374$) und fortgeschrittenen ($n = 573$) Tumoren, ist bei den fortgeschrittenen Tumoren ein verbessertes tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben für den Zeitraum 2004 bis 2009 nachweisbar. Bei den kleinen Tumoren ergeben sich innerhalb dieser beiden Zeiträume keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die tumorspezifische 3-JÜR der Tumoren des Stadiums UICC I und II betragen im Zeitraum 1993 bis 2003 88,6% und innerhalb des Zeitraumes 2004 bis 2009 92,5%. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,836$) (Abb. 23a). Auch beim Gesamtüberleben ergibt sich bei den kleinen Tumoren kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeitspannen (3-JÜR im Zeitraum 1993 - 2003 beträgt 78,6% und im Zeitraum 2004 - 2009 83,7%) ($p = 0,849$) (Abb. 23b).

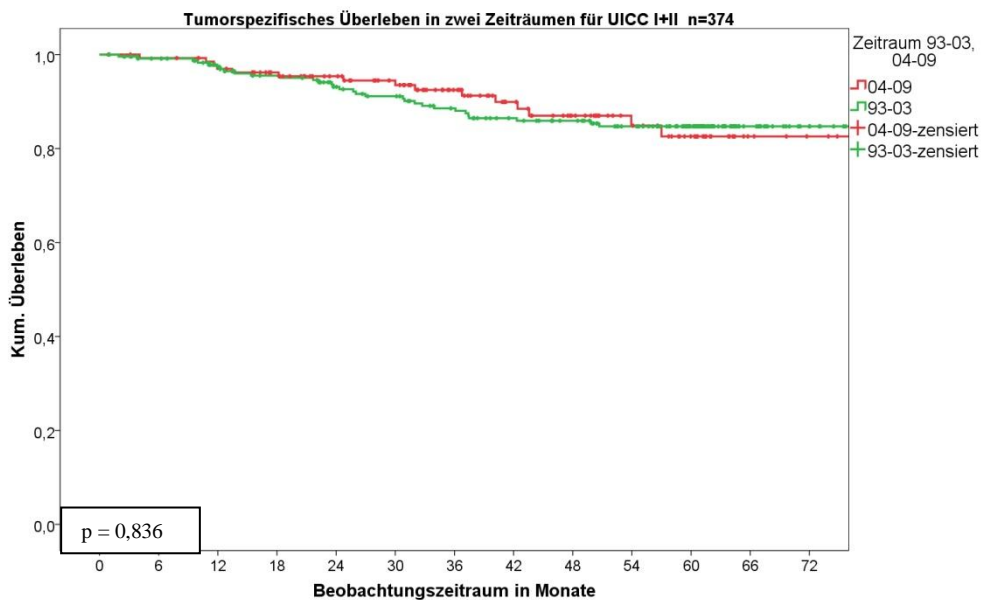


Abb. 23a Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit von zwei Zeiträumen für UICC I+II n = 374

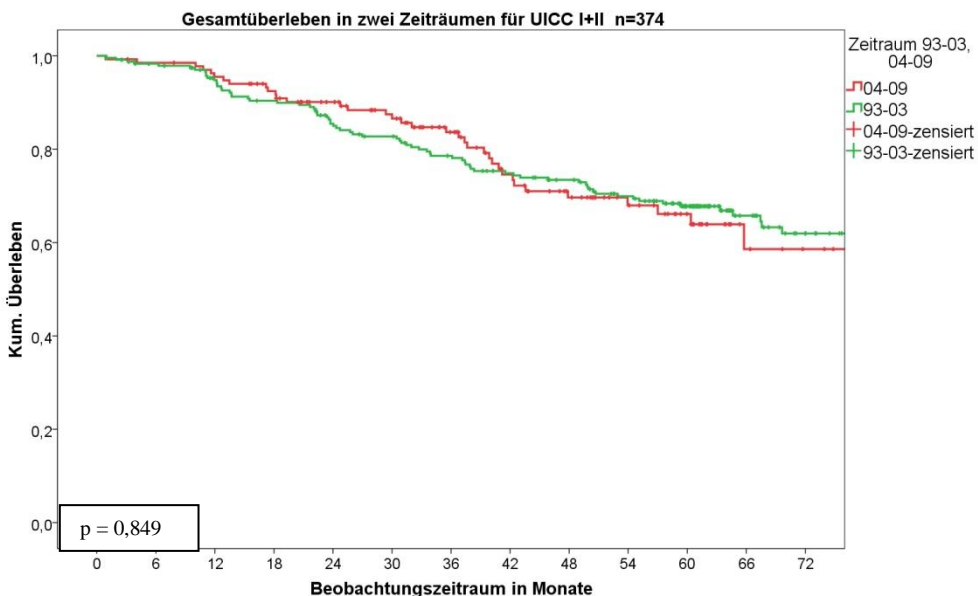


Abb. 23b Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit von zwei Zeiträumen für UICC I+II n = 374

Für die fortgeschrittenen Tumoren der Stadien UICC III bis IVB ergibt sich sowohl beim tumorspezifischen Überleben ($p < 0,001$) (3-JÜR 1993 - 2003 beträgt 47,1%; 3-JÜR 2004 - 2009 beträgt 63,6%) als auch beim Gesamtüberleben ($p = 0,019$) (3-JÜR im Zeitraum 1993 - 2003 beträgt 38,3%; 3-JÜR im Zeitraum 2004 - 2009 beträgt 50,5%) ein signifikanter Überlebensvorteil innerhalb des Zeitraumes 2004 bis 2009 (Abb. 24a und 24b).

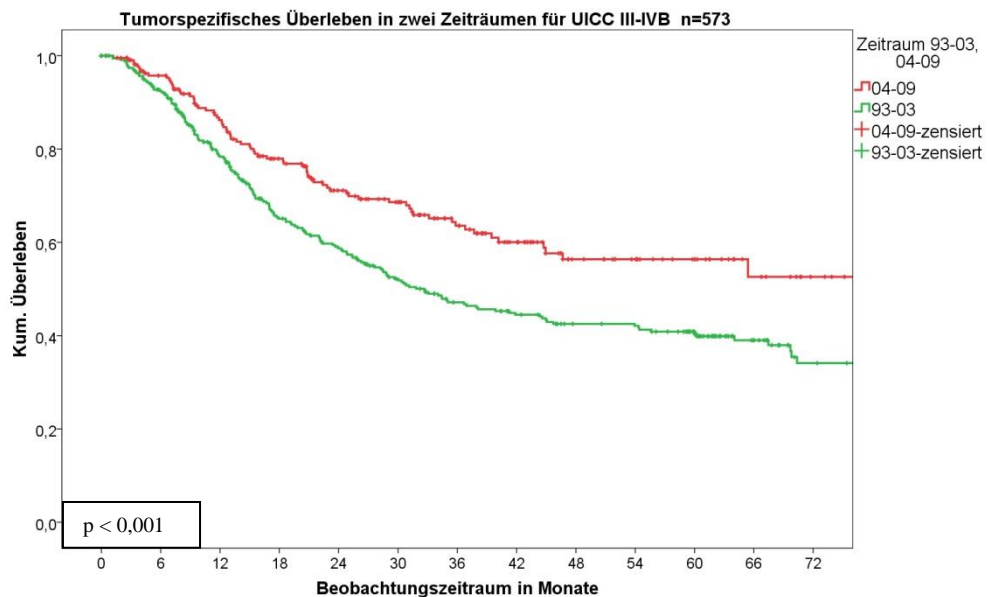


Abb. 24a Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit von zwei Zeiträumen für UICC III-IVB n = 573

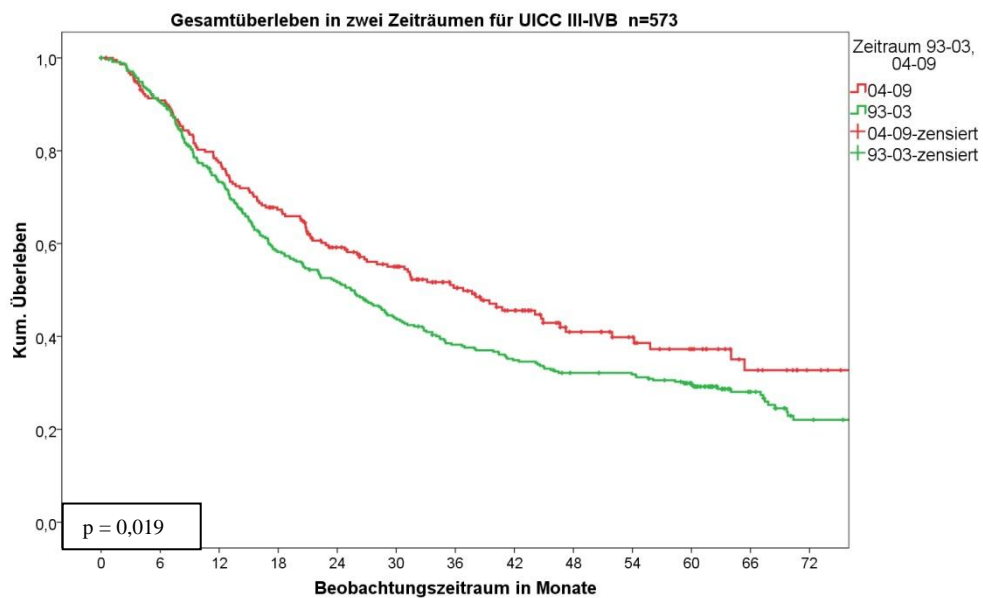


Abb. 24b Gesamtüberleben der Patienten mit HNSCC des Larynx und Hypopharynx in Abhängigkeit von zwei Zeiträumen für UICC III-IVB n = 573

4. Diskussion

Mit Publikation der nachhaltig prägenden Studien von Bernier, Cooper und Fietkau (44) (43) (45), wurde auch in unserer Klinik die Indikationsstellung zur PORCT ab 2004 angepasst. Damit hat sich das Gesamtüberleben wie auch das tumorspezifische Überleben der fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynx Tumoren signifikant verbessert (Abb. 24a und 24b). Seit 2004 kam es zu einer signifikanten Verschiebung hin zur PORCT wie auch zur pRCT (Abb.11c). Die Indikation zur postoperativen Radiochemotherapie ist neu definiert worden: zum einen gelten hoch evidente Faktoren wie die R1 und R2 Resektion und auch der extrakapsuläre Lymphknotenbefall (ECS) als sichere Indikationen sowie „weichere“ Risikofaktoren, wie eine R0 Resektion mit einem Sicherheitsabstand < 5mm, Gefäßinfiltration, perilymphatische Infiltration, < N2b, Infiltration des Zungengrundes, > T2 supraglottischer Befall und jeglicher Hypopharynxbefall als Indikationen für eine PORCT. Dies hat sich als Folge der drei bereits erwähnten randomisierten Phase-III-Studien (RTOG 9501, EORTC 22931 und ARO 96-3) (44) (43) (45) durchgesetzt.

In allen drei besagten Studien ist eine signifikant verbesserte lokale Kontrollrate, ein verbessertes krankheitsfreies und progressionsfreies Überleben durch die zusätzliche Gabe der postoperativen adjuvanten Chemotherapie nachgewiesen worden. Ein verbessertes Gesamtüberleben wurde nur in der EORTC-Studie beobachtet. In der RTOG-Studie deutete sich ein nicht signifikanter Trend hinsichtlich eines verbesserten Gesamtüberlebens an. In der RTOG- und EORTC-Studie wurde zusätzlich Cisplatin verabreicht, während in der ARO 96-3 Studie Cisplatin und 5FU zusätzlich zur Radiotherapie appliziert wurden. In allen drei Studien sind schwere akute Toxizitäten im adjuvanten Radiochemotherapie-Arm aufgetreten. Seit Veröffentlichung dieser drei Studien ist der Einsatz der PORCT für fortgeschrittene Larynx- und Hypopharynxkarzinome Standard bei intermediären- und Hochrisikokonstellationen. Die kürzlich veröffentlichte Langzeitstudie der RTOG 9501 über das 10-Jahres-follow-up berichtete über eine verbesserte lokale Kontrollrate sowie ein verbessertes krankheitsfreies- und Gesamtüberleben bei den Patienten mit mikroskopisch befallenen Schnitträndern und/oder ECS, die mit PORCT behandelt wurden (23). Da es sich bei der vorliegenden Dissertationsschrift um eine retrospektive Analyse über einen langen Zeitraum handelt, sind einige Datenlücken vorhanden, darunter auch Aussagen zu relevanten Risikofaktoren, wie zum Beispiel ECS, Randschnittbefall oder einheitliche Behandlungsprotokolle. Dementsprechend wurden alle ermittelbaren Einflussfaktoren im Hinblick auf mögliche Entwicklungen oder Unterschiede innerhalb der beiden Zeitspannen 1993 bis 2003 und 2004 bis 2009 betrachtet, um etwaige Einflüsse auf das Überleben durch veränderte Rahmenbedingungen auszuschließen.

Einfluss auf das Überleben: Alter, Risikofaktoren, Geschlecht

Betrachtet man das Gesamtkollektiv ($n = 1051$), liegt das Durchschnittsalter bei 61,4 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten mit kleinen Tumoren ist höher (UICC I 65,0) im Vergleich zu den Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien (UICC IV 59,4) (Abb. 6a und 6b). Der Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs des eigenen Patientenguts liegt damit leicht oberhalb der Angaben des Robert-Koch-Instituts (9).

Die Überlebensanalyse nach Altersgruppen für die fortgeschrittenen Tumoren der Stadien III bis IVB ergibt keine signifikanten Überlebensunterschiede (Abb. 14c und 14d). Das aggressivere Tumorverhalten der jüngeren Patienten (verbunden mit entsprechend schlechterem Outcome) und die durch das höhere Alter eingeschränkte Lebenserwartung der > 70 -Jährigen gleicht sich aus, sodass kein Überlebensunterschied bleibt. Dies widerspricht den Ergebnissen von Reizenstein et al., der das hohe Alter als negativen Prädiktor des Überlebens identifiziert hat (21).

In beiden Gruppen kommt es über den Beobachtungszeitraum zu einem Altersanstieg. Dies bedeutet, dass der Anteil der > 70 -Jährigen Patienten über die Zeit zugenommen hat. Für die fortgeschrittenen Tumoren UICC III bis IVB, bei denen eine Chemotherapie grundsätzlich eine Behandlungsoption darstellt, ist die Zunahme der > 70 -Jährigen im Zeitraum 1993 bis 1997 von 12,9% über 13,6% auf 21,4% im Zeitraum 2004 bis 2009 statistisch signifikant ($p = 0,048$). Der Kliniker wird somit immer öfter vor die Entscheidung gestellt, ob er einen älteren Patienten mit fortgeschrittenem Tumor mit einer Chemotherapie behandeln kann oder ob dies der Allgemeinzustand nicht zulässt. In der vorhandenen Literatur wird dieses Problem insbesondere aufgrund der demographischen Entwicklung schon seit einigen Jahren intensiv behandelt. Bokemeyer betont, dass beim älteren Patienten eine Reihe physiologischer und pharmakologischer Veränderungen berücksichtigt werden müssen, die die Auswahl und die Dosierung der Chemotherapie beeinflussen können. Entscheidend für die Auswahl und Dosierung einer Chemotherapie sind die Nieren- und Leberfunktion im Alter. Die Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass unter Berücksichtigung von adäquatem Assessment und Organfunktionen eine Chemotherapie beim älteren Patienten sowohl in palliativer als auch in kurativer Hinsicht mit akzeptablem Nebenwirkungsspektrum und vergleichbarem therapeutischen Benefit wie beim jüngeren Patienten durchgeführt werden kann (93) (94).

Aus den in den Patientenakten erfassten Angaben zum Alkohol- und Tabakkonsum geht hervor, dass sich das Konsumverhalten der Patienten über den untersuchten Zeitraum nicht signifikant verändert hat (Abb.8a - 8d). Die untersuchten Daten zeigen, dass die vor der Diagnose konsumierte Alkoholmenge für das Überleben der Patienten eine Rolle spielt. Patienten ohne Alkoholkonsum oder mit einem Alkoholkonsum unter 30 g/d zeigen ein besseres Überleben. Analysen hinsichtlich des Alkoholkonsums und des Einflusses auf das Überleben ergeben, dass ein starker Alkoholabusus > 60 g/d signifikant schlechtere Überlebensraten bewirkt (Abb.16a und 16b). Leichter Alkoholkonsum scheint dagegen keinen Einfluss auf die Prognose zu haben, was auch in der Studie von Bagnardi et al. (95) beschrieben wurde. Der Nikotinkonsum hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Abb.16c und 16d). Im Gegensatz dazu wird in der Arbeit von Gillison et al. ein direkter Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und einem erhöhtem Risiko von Tod und Progress bei Oropharynxkarzinomen beschrieben (96). Aus einem anderen Patientenkollektiv der LIFE ("Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen") Studie mit Mehrfachbefragungen wissen wir, dass unsere Ergebnisse zwar literaturkonform sind, die Patientenangaben jedoch nur bedingt belastbar sind. Frauen haben, auf den ersten Blick, ein moderateres Risikoprofil im Vergleich zu den Männern (Abb. 8b und 8c). Gleichzeitig gilt zu beachten, dass es differente Grenzen beim als verträglich bezeichneten Alkoholkonsum bei Männern und Frauen gibt und dementsprechend nur eingeschränkt von einem niedrigeren Risikoprofil der Frauen gesprochen werden kann, da die kritische Grenze für den täglichen Alkoholkonsum bei Frauen um 50% niedriger angegeben wird (97).

Die Prävalenz von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen ist an der Universitätsklinik für Hals-Nasen- Ohrenheilkunde Leipzig über den Zeitraum von 1993 bis 2009 konstant geblieben (Abb.9a). Auch das Verhältnis von Larynx- zu Hypopharynx Tumoren hat sich in dem Beobachtungszeitraum nicht geändert (Abb.12). Dies entspricht den Feststellungen nationaler und internationaler epidemiologischer Studien (12) (9). Bei den erfassten Zahlen handelt es sich nur um Prävalenzen an dieser speziellen Klinik, so dass aus den Daten keine Aussage zu der Erkrankungsinzidenz im Einzugsgebiet getroffen werden kann.

Statistische Daten der UICC zeigen, dass bei Kopf-Hals-Tumoren in mehr als 50% der Fälle lokal fortgeschrittene Tumorstadien vorliegen (24). Die erhobenen Daten des eigenen Patientenguts zeigen vergleichbare Ergebnisse (Abb. 9b und 10). Ursprünglich wurde angenommen, dass die Einführung der Praxisgebühr im Jahr 2004 einen Einfluss auf den Vorstellungszeitpunkt und damit einhergehend auf das Diagnosestadium hat, was jedoch offenbar nicht der Fall ist.

Im untersuchten Kollektiv zeigen sich keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten (Abb. 15). Die Patientinnen präsentieren sich zwar seltener mit einem UICC Stadium IV und haben ein moderates Risikoverhalten, jedoch wird davon ausgegangen, dass das individuelle Tumorverhalten von weiblichen und männlichen Patienten identisch ist. Die geringe Fallzahl der weiblichen Patienten ist ein weiterer Faktor, weshalb es nicht zu einem signifikanten Unterschied kommt (Abb. 7a).

Entwicklung primär chirurgischer Konzepte

Die Indikation und die Konzepte der chirurgischen Therapie haben sich innerhalb der letzten 20 Jahre nicht wesentlich verändert. Als Alternative zur Laryngektomie sind die chirurgisch organerhaltenden Optionen (transorale Laserchirurgie, offene Kehlkopfteilresektion) Goldstandard, sofern eine R0-Resektion erzielt werden kann.

Entwicklung der Behandlung kleiner Tumore (UICC I+II)

Betrachtet man die Veränderungen der angewandten Therapiemodalitäten der kleinen Tumorstadien UICC I und II fällt auf, dass vor allem mit den Monotherapien alleinige OP und alleinige RT behandelt wurde. Dies ist konform mit den vorliegenden Literaturempfehlungen (11) (26). Der Anteil alleiniger RT hat über die Zeit zugunsten der alleinigen OP abgenommen. Eine Form der Chemotherapie wurde bei den kleinen Tumorstadien nur selten eingesetzt (Abb. 11b). Untersucht man das Überleben der kleinen Tumore in Hinblick auf die beiden Zeiträume 1993 bis 2003 und 2004 bis 2009, ergeben sich keine Überlebensunterschiede (Abb. 23a und 23b). Die tumorspezifischen 3-JÜR von 88,6% (1993 - 2003) und 92,5% (2004 - 2009) unterscheiden sich nicht zur vorliegenden Literatur (98) (99) (100).

Entwicklung der Behandlung der fortgeschrittenen Tumore (UICC III-IVB)

Betrachtet man die Veränderungen der angewandten Therapiemodalitäten der fortgeschrittenen Tumore UICC Stadium III bis IVB über den untersuchten Zeitraum, zeigt sich ein vermehrter Einsatz der Chemotherapie als Teil der adjuvanten Therapie ab 2004 (Abb. 11c).

Der gesteigerte Einsatz der Chemotherapie von 30,5% auf 60,9% vor und nach 2004 im Rahmen eines adjuvanten Konzepts (PORCT) lässt sich mit den veröffentlichten Ergebnissen von Bernier (44) und Cooper (43) erklären, die in diesem Zeitraum unabhängig voneinander einen Überlebensvorteil durch den Einsatz der PORCT zeigen konnten. Fietkau et al. empfiehlt den Einsatz einer multimodalen Therapie bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, also bei Karzinomen mit einer R1-Resektion, mehr als 2 befallenen Lymphknoten oder bei Vorhandensein von ECS (45).

Auch in den untersuchten Daten spiegelt sich der häufigere Einsatz der multimodalen Therapie im Überleben der Patienten wieder. Dies widerspricht den Auswertungen von Ramroth et al. (19), dessen Ergebnisse einen Einfluss der gewählten Therapiemodalität auf das Überleben ausschließen. Analysiert man das Überleben in Hinblick auf die durchgeführte Therapie bei den fortgeschrittenen Tumoren UICC III bis IVB, zeigen sich beste Überlebensraten bei Einsatz der multimodalen Therapien OP+PORT und OP+PORCT (Abb.19c und 19d). Zwischen diesen beiden erwähnten Therapiekonzepten liegt kein signifikanter Überlebensunterschied. Da ein erhöhtes Risikoprofil, wie beispielsweise positive Schnittränder oder kapselüberschreitende Lymphknotenmetastasen dazu führten, dass die Indikation zur PORCT bzw. PORT gestellt wurde, ist der annähernd kongruente Verlauf der beiden Überlebenskurven entsprechend zu interpretieren.

Vergleicht man die Patientengruppen, welche mit OP+PORCT innerhalb der beiden Zeiträume behandelt wurden, zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 17,3% in der Gruppe ab 2004 (Abb.21a). Dies wird auf die Vereinheitlichung der angewandten Chemotherapieprotokolle zurückgeführt (bis 2003 37,2%, ab 2004 79,7% cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle) (Tab. 5). Andererseits sind innerhalb der Periode von 1993 bis 2003 einzig Patienten mit einer "Hochrisikokonstellation" mit OP+PORCT behandelt wurden, während in der Zeit ab 2004 auch die Patienten mit OP+PORCT therapiert wurden, bei denen eine "intermediäre" Risikokonstellation (das heißt es lagen "weichere" Kriterien vor wie eine R0 Resektion mit einem Sicherheitsabstand < 5mm, Gefäßinfiltration, perilymphatische Infiltration, < N2b, Infiltration des Zungengrundes, > T2 supraglottischer Befall und jeglicher Hypopharynxbefall) vorlag. Dementsprechend ist von einer Positivselektion innerhalb des Zeitraumes 2004 bis 2009 auszugehen. Vergleicht man das Outcome der Patientengruppen gemeinsam, die mit OP+PORT und OP+PORCT behandelt wurden innerhalb der beiden Zeiträume, zeigt sich ein signifikant verbessertes tumorspezifisches Überleben innerhalb des Zeitraumes 2004 bis 2009 ($p = 0,036$) (3-JÜR im Zeitraum 1993 - 2003 beträgt 56,2%; 3-JÜR im Zeitraum 2004 - 2009 beträgt 68,1 %) (Abb. 21b).

Da es seit 2004 zu einer signifikanten Zunahme des Einsatzes der ChT (in Form von pRCT, PORCT, ICT) gekommen ist (1993 - 2003 erhielten 30,5% der Patienten eine Form der ChT; 2004 - 2009 erhielten 60,9% aller Patienten eine Form der ChT) und sich während der Zeit die Altersstruktur, die Risikofaktoren und die Geschlechtsverteilung nicht verändert haben, ist davon auszugehen, dass der nachgewiesene Überlebensvorteil für alle Tumore ($n = 947$) und für die fortgeschrittenen Tumore ($n = 573$) im Zeitraum 2004 bis 2009 auf dieses veränderte Therapiekonzept, also die vermehrte Anwendung multimodaler Konzepte mit cisplatinbasierter Chemotherapie, zurückzuführen ist (Abb. 22a und 24a).

Die lymphknotenpositiven Patienten, die im Zeitraum 2004 bis 2009 behandelt wurden, zeigen ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben im Vergleich zu den Patienten, die im Zeitraum 1993 bis 2003 behandelt wurden (Abb. 18). Da sich seit 2004 die Indikationsstellung zur PORCT verändert hat, wurden neben den "Hochrisikopatienten" ab 2004 auch die Patienten mit einem "intermediären" Risiko mittels PORCT behandelt. Der nachgewiesene Überlebensvorteil der tumorspezifischen 3-JÜR von 19,6% im Zeitraum 2004 bis 2009 (3-JÜR im Zeitraum 1993 - 2003 beträgt 39,4%; 3-JÜR im Zeitraum 2004 - 2009 beträgt 59,0%) ist ein weiterer Beleg dafür, dass die lymphknotenpositiven Patienten mit "intermediärem" und "Hochrisikoprofil" von der veränderten Indikationsstellung bezüglich der Durchführung der PORCT signifikant profitieren (Abb. 18). Das entspricht den Ergebnissen der Langzeitanalyse von Cooper et al. über die RTOG 9501/Intergroup Phase III Studie zum Vergleich von „Kopf-Hals-Tumor Hochrisiko-Patienten“ in der Subgruppenanalyse, bei der ein verbessertes Überleben nach Durchführung einer PORCT im Vergleich zur adjuvanten Bestrahlung für Patienten mit R1 Resektionen und ECS festgestellt werden (23).

Es gilt zu beachten, dass durch die Patienten mit "intermediärer" Risikokonstellation in der Patientengruppe ab 2004 eine Positivselektion, durch die insgesamt verbesserte Überlebenschance im Gegensatz zu der Patientengruppe innerhalb des Zeitraumes 1993 bis 2003, in der allein die Patienten mit einer "Hochrisikokonstellation" enthalten sind, vorliegt.

Standard der Chemotherapie an der Universitätsklinik Leipzig

Das Chemotherapieprotokoll der PORCT basiert seit 2004 auf den Empfehlungen von Fietkau et al. (45), bei dem Cisplatin und 5FU in Woche 1 und 5 appliziert werden. Dieses Protokoll wurde im Zeitraum von 1993 bis 2003 in 20,8% der durchgeführten PORCT angewandt, während es ab 2004 bei 59,4% der Fälle Verwendung fand (Tab. 5). Vor 2004 sind verschiedenste Protokolle bei der PORCT und der pRCT angewendet worden (Carboplatin, Cisplatin, Paclitaxel in verschiedensten Kombinationen), da einheitliche Standards fehlten. Carboplatin ist an der Universitätsklinik Leipzig seit 2004 in der Behandlung der Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs als adjuvante Behandlungsoption nicht mehr verwendet worden.

Multimodale Organerhaltende Konzepte DeLOS

Die Empfehlungen der ASCO (American Society of Clinical Oncology) im Jahr 2010 beinhalteten, dass die pRCT als gleichwertige Alternative zur LE gewertet werden kann. Dietz et al. postuliert, dass diese Aussage so nicht mehr Bestand hat. Es sei vielmehr so, dass die kombinierte pRCT im Rahmen von Organerhaltprotokollen bezüglich des Endpunktes „laryngo-esophageal dysfunction free survival“ am schlechtesten abschneidet. Abschließend stellte Dietz fest, dass aktuell der Fokus im Rahmen des Organerhaltes weg von der kombinierten pRCT und hin zur ICT geht, als Folge der guten Ergebnisse und vergleichsweise geringeren Toxizität (51).

Mit Hilfe der neoadjuvanten Chemotherapie kann man Patienten selektieren, die eine hohe Ansprechrate auf eine definitive Radiochemotherapie mit dem Ziel des Organerhalts haben. Die multizentrische DeLOS-II-Studie, deren Rekrutierung abgeschlossen ist und in der die Patientenzahlen aus der Universitätsklinik Leipzig anteilig am größten sind, zeigen optimistisch stimmende Ergebnisse beim tumorspezifischen Überleben und Gesamtüberleben (Abb. 19c+d und 20a+b). Die endgültigen Auswertungen bleiben abzuwarten. Bezüglich der Überlebensdaten zeichnet sich ein positiver, aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht signifikanter, Überlebensvorteil gegenüber den anderen durchgeführten Therapiekonzepten ab (Abb. 19c+d und 20a+b). Insbesondere der dabei angestrebte Organerhalt mit gutem Überleben ist hier hervorzuheben. Im Vergleich zur Laryngektomie spielen das Auftreten von Spätkomplikationen, wie beispielsweise die Dysphagie > Grad 3 (82), nach durchgeführter Chemotherapie eine wichtige und nicht zu unterschätzende Rolle. In Bezug auf den Larynxorganerhalt wurde das optimale Konzept mit der besten Tumorkontrolle und gleichzeitig geringen Spättoxizitäten noch nicht gefunden (70) (101).

Dietz stellt folgendes Zitat zur Diskussion: "Bei den ICT-Protokollen ist die Taxan-Basis aktuell als Therapiestandard zu betrachten. Modifikationen werden fortlaufend durchgeführt, um die Ansprechrate möglichst hoch und gleichzeitig die Toxizität so gering wie möglich zu halten. Auf den Einsatz von 5FU wird zunehmend verzichtet" (51). In der Langzeitanalyse von über 10 Jahren zeigte sich kein Überlebensunterschied zwischen der ICT und der pRCT, gleichwohl die lokoregionäre Kontrollrate und der Larynxorganerhalt bei der pRCT besser war. Gleichzeitig wurde jedoch die verbesserte Wirksamkeit der pRCT mit dem Preis einer steigenden Toxizität und damit einhergehendem Funktionsverlust erwirkt (76).

Dietz stellt fest: "Der Einsatz der kombinierten pRCT im Rahmen von Organerhaltungsprotokollen wird insbesondere aufgrund der Spättoxizität mit starker Zurückhaltung betrachtet. Liegt bei einem fortgeschrittenem Larynx- und Hypopharynx tumor eine Resektabilität vor, ist derzeit die OP als Therapiegoldstandard zu betrachten. Multimodaler

Organerhalt als Alternative zur LE sollte auch aktuell aufgrund der noch offenen Fragen nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden" (51).

Die vorhandenen Daten der HNO-Tumordatenbank ermöglichen wichtige Rückschlüsse für die Therapiekontrolle und damit einhergehend für die Qualitätssicherung des eigenen Patientenguts. Sie zeigen klar eine Verbesserung des Überlebens durch eine Therapieintensivierung und Standardisierung bei den fortgeschrittenen Tumorstadien. Die signifikante Verbesserung der tumorspezifischen 3-JÜR innerhalb des Zeitraumes 1993 bis 2003 von 47,1% auf 63,6% innerhalb des Zeitraumes 2004 bis 2009 ist bemerkenswert (Abb. 24a). Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums mit variabler Datenqualität kann die Arbeit keine Aussagen bezüglich funktionellen Outcomes und Therapienebenwirkungen treffen. Um dies zukünftig zu ändern und bei der Therapieentscheidung berücksichtigen zu können, werden an der Universitätsklinik Leipzig seit dem zweiten Halbjahr 2013 mittels standardisierter Fragebögen Angaben zur Funktionalität und Lebensqualität ermittelt und auch in die Tumordatenbank eingegeben. Die angestoßenen Projekte dienen der Verbesserung der Datenqualität und werden die Aussagekraft der Daten für das Überleben und die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Larynx- und Hypopharynx-tumoren weiter steigern.

5. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Das fortgeschrittene Larynx- und Hypopharynxkarzinom im Spiegel gewandelter Therapiekonzepte im Zeitraum 1993 bis 2009 - eine monozentrische Betrachtung

eingereicht von: Franziska Lindner

angefertigt in: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Dr. med. A. Boehm

Einreichung: Mai 2014

Einleitung

Durch die ab 2004 veröffentlichten Ergebnisse der Phase-III-Studien der EORTC, der RTOG und der ARO (44) (43) (45) zur postoperativen kombinierten Radiochemotherapie (PORCT) konnte die Indikation zur postoperativen adjuvanten Therapie bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC) bei „intermediate risk“ ($R_0 < 5\text{mm}$) und „high risk“ (R1, extrakapsulärer Durchbruch bei Halslymphknotenmetastasen) präzisiert werden. Dies führte an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO) Leipzig zur Anpassung bzw. Standardisierung der Indikationsstellung. Die Arbeit untersucht die definitiven Therapieänderungen und einhergehenden Effektivitätsunterschiede im Untersuchungszeitraum 1993 bis 2009.

Material, Methoden

Bei der folgenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung der im Zeitraum von 1993 bis 2009 an der Universitätsklinik für HNO Leipzig behandelten Larynx- und Hypopharynxkarzinome (Gesamtkollektiv $n = 1051$). Innerhalb dieses Kollektivs wurden 573 Patienten mit fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen (Stadium UICC III bis IVB) mit kurativem Konzept behandelt und dokumentiert (Tumorzentrum GTDS). Die Arbeit fokussiert auf den ab 2004 eingeleiteten Paradigmenwechsel in der adjuvanten Therapie dieser Tumoren aufgrund einer geänderten Studien- bzw. Datenlage. Entsprechend wurden die behandelten Patienten in zwei Gruppen unterteilt (1993 bis 2003 und 2004 bis 2009) und einer

Auswertung des Überlebens in Abhängigkeit der gewählten Therapie unter Berücksichtigung der Risikofaktoren unterzogen.

Ergebnisse

Betrachtet man das Gesamtkollektiv (n = 1051), liegt das Durchschnittsalter bei 61,4 Jahren. Während bei alten Patienten gehäuft kleine Tumoren im Stadium UICC I und II diagnostiziert werden, sind es vor allem die jungen Patienten, die bereits bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufweisen. In beiden Gruppen kommt es über den Beobachtungszeitraum zu einem Altersanstieg. Dies bedeutet, dass der Anteil der > 70-Jährigen Patienten über die Zeit zugenommen hat.

Aus den in den Patientenakten erfassten Angaben zum Alkohol- und Tabakkonsum geht hervor, dass sich das Konsumverhalten der Patienten über den untersuchten Zeitraum nicht signifikant verändert hat. Die untersuchten Daten zeigen, dass die vor der Diagnose konsumierte Alkoholmenge für das Überleben der Patienten eine Rolle spielt. Der Nikotinkonsum hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Über den Untersuchungszeitraum bleibt die Prävalenz der Larynx- und Hypopharynxkarzinome, neben unwesentlichen Schwankungen, unverändert.

Betrachtet man die Veränderungen der angewandten Therapiemodalitäten der kleinen Tumorstadien UICC I und II, fällt auf, dass vor allem mit den Monotherapien (alleinige OP und alleinige RT) therapiert wurde. Der Anteil einer alleinigen RT hat über die Zeit zugunsten der alleinigen OP abgenommen. Eine Chemotherapie wurde bei den kleinen Tumorstadien nur selten eingesetzt. Untersucht man das Überleben der kleinen Tumore in Hinblick auf die beiden Zeiträume 1993 bis 2003 und 2004 bis 2009, ergeben sich keine Überlebensunterschiede.

Betrachtet man die Veränderungen der angewandten Therapiemodalitäten bei den fortgeschrittenen Tumoren (UICC Stadium III bis IVB) über den untersuchten Zeitraum, fällt vor allem eine Zunahme der multimodalen Therapie, bestehend aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie, auf. Der vermehrte zusätzliche Einsatz der Chemotherapie in der adjuvanten Therapie ist ab 2004 gegenüber vorher signifikant erhöht. Dagegen hat sich die primär operative Indikationsstellung nicht verändert. Auch die primäre platinbasierte Radiochemotherapie (pRCT) bei nicht sinnvoll resektablen Tumoren zeigte dagegen eine leichte Zunahme nach 2004, sodass die PORCT und pRCT als wesentlich geänderte Einflussgrößen zu betrachten sind.

Die Erhöhung des Einsatzes der ChT von 30,5% auf 60,9% vor und nach 2004 im Rahmen eines adjuvanten Konzepts lässt sich mit den veröffentlichten Ergebnissen von Bernier (44) und Cooper (43) erklären, die in diesem Zeitraum unabhängig voneinander einen Überlebensvorteil durch den Einsatz der PORCT zeigen konnten.

Da es seit 2004 zu einer signifikanten Zunahme des Einsatzes der ChT (in Form von pRCT, PORCT, ICT) gekommen ist (1993 bis 2003 erhielten 30,5% der Patienten eine Form der ChT; 2004 bis 2009 erhielten 60,9% aller Patienten eine Form der ChT) und sich während der Zeit die operative Therapie, die Altersstruktur, die Risikofaktoren und die Geschlechtsverteilung nicht verändert haben, ist davon auszugehen, dass der nachgewiesene Überlebensvorteil für alle Tumoren (n = 947) (tumorspezifische 3-JÜR 1993 bis 2003 64,1%; tumorspezifische 3-JÜR 2004 bis 2009 75,1%) und insbesondere für die fortgeschrittenen Tumoren (n = 573) (tumorspezifische 3-JÜR 1993 bis 2003 47,1%; tumorspezifische 3-JÜR 2004 bis 2009 63,3%) im Zeitraum 2004 bis 2009 auf die vermehrte Anwendung der PORCT zurückzuführen ist.

Zusammenfassung

Die vorhandenen Daten zeigen eine Verbesserung des Überlebens durch eine Therapieintensivierung und Standardisierung bei den fortgeschrittenen Tumorstadien. Die signifikante Verbesserung der tumorspezifischen 3-JÜR im Zeitraum von 1993 bis 2003 von 47,1% auf 63,6% innerhalb 2004 bis 2009 ist bemerkenswert und reflektiert die hohe Bedeutung der PORCT, wie auch der pRCT.

Die Betrachtung aller ermittelbaren Risikofaktoren, die über den gesamten Beobachtungszeitraum unveränderte Prävalenzen boten, innerhalb der beiden Zeitspannen konnte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Geschlecht und Nikotinkonsum ausschließen. Alkoholabstinenz stellt einen Überlebensvorteil im Vergleich zu starkem Alkoholkonsum dar.

Die Überlebensanalyse nach Altersgruppen für die fortgeschrittenen Tumoren der Stadien III bis IVB ergibt keine signifikanten Unterschiede. Der Anteil der > 70-Jährigen hat über die Zeit zugenommen. Seit 2004 erfolgt eine strukturiertere Chemotherapiebehandlung mittels Protokollen, die seit 2004 zu 80% aus Cisplatin bzw. Cisplatin/5-Fluouracil bestehen. Gegenüber vorher führte dies zu einem signifikanten Anstieg des Überlebens insbesondere bei den fortgeschrittenen Tumorstadien.

Die Zunahme des Einsatzes der Chemotherapie und die Standardisierung der Protokolle zeigen einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung des Überlebens von fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen.

Literaturverzeichnis

1. **Werner, J.A.** Lokoregionales Metastasierungsverhalten. [Buchverf.] A. Dietz. *Therapie des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts*. Bremen-London-Boston : Uni Med Verlag AG, 2010, S. 54-56.
2. **Bechmann, I.,** Chirurgische Anatomie. In: Dietz, A. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED.. [Buchverf.] A. Dietz. *Therapie des Larynx-/ Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts*. Bremen : UNI-MED, 2010, S. 29-32.
3. **Tucker, H.M.** The Larynx. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 1993, S. S. 17 Abb.1-16.
4. **Bonkowsky, V. und Schüssler, J.** Larynx. [Buchverf.] W. Mann und J. Strutz. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf-Halschirurgie*. Stuttgart, New York : Georg-Thieme-Verlag, 2010, S. 103-108.
5. **Schiebler, T.H. und Schmidt, W.** Organe des Halses. *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 2003, S. 447-456.
6. **Kühnel, T. und Strutz, J.** Pharynx. [Buchverf.] W. Mann und J. Strutz. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf-Halschirurgie*. Stuttgart, New York : Georg-Thieme-Verlag, 2010, S. 81-84.
7. **Maurer, J. und Lippert, B.M.** Neck Dissektion. [Buchverf.] W. mann und J. Strutz. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf-Halschirurgie*. Stuttgart, New York : Georg-Thieme-Verlag, 2010, S. 731-734.
8. **Strutz, J., Mann, W.** Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Stuttgart : Georg-Thieme-Verlag, 2010, S. 732.
9. **Robert-Koch-Institut.** www.gekid.de. *Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends*. [Online] 2007/ 2008. www.gekid.de.
10. **GEKID.** [Online] 2011. [Zitat vom: 5. März 2012.] <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html>;
11. **Institute, National Cancer.** <http://www.cancer.gov/researchandfunding/snapshots/headandneck>. *National Cancer Institute*. [Online] 24. 11 2013. <http://www.cancer.gov/researchandfunding/snapshots/headandneck>.
12. **Sant, M., Allemani, C., Santaquilani, M., Knijn, A., Marchesi, F., Capocaccia, R. und Group, EUROCARE Working.** EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009, S. 931-991.
13. **Becher, H., Dietz, A. und Ramroth, H.** *Rhein-Neckar-Larynxstudie. Epidemiologische Fall-Kontroll-Studie mit molekulargenetischen bzw. toxikologischen Zusatzuntersuchungen zur Aethiologie des Larynxkarzinoms Schlussbericht*. Heidelberg : s.n., 2002.
14. **Becher, H.** Risikofaktoren des Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinoms nach den Daten der Rhein-Neckar-Larynxstudie. [Buchverf.] A. Dietz. *Therapie des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts*. Bremen : UNI-MED Verlag, 2010, S. 38-40.
15. **Wittekind, C.H. und Meyer, H.J.** *UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Weinberg : WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KaGA, 2010.
16. **Bertolini, J.** Pathologische Charakterisierung. [Buchverf.] A. Dietz. *Therapie des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts*. Bremen : UNI-MED, 2010, S. 79-99.
17. **Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH.** TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 1. May 2002, S. 94(9):2511-6.
18. **Rudat V, Ahmet-Osman S, Schramm O, Dietz A.** Definitive Radiotherapy versus Postoperative Radiotherapy of Patients with Oro- and Hypopharyngeal Cancer: Impact of Prognostic Factors. *J Oncol*. 2012, S. doi: 10.1155/2012/391917.
19. **Ramroth H, Schoeps A, Rudolph E, Dyckhoff G, Plinkert P, Lippert B, Feist K, Delank KW, Scheuermann K, Baier G, Ott I, Chenouda S, Becher H, Dietz A.** Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. *Oral Oncol*. Dec 2011, S. 47(12):1154-8.

20. **Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, Dietz A, Ramroth H.** Effects of tumour stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Feb 2011, S. 268(2):165-79.
21. **Reizenstein JA, Bergström SN, Holmberg L, Linder A, Ekman S, Blomquist E, Löden B, Holmqvist M, Hellström K, Nilsson CO, Brattström D, Bergqvist M.** Impact of age at diagnosis on prognosis and treatment in laryngeal cancer. *Head Neck.* Aug. 2010, S. 32(8):1062-8.
22. **Quon H, O'Malley BW Jr, Weinstein GS.** Postoperative adjuvant therapy after transoral robotic resection for oropharyngeal carcinomas: rationale and current treatment approach. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* . 2011, S. 73(3):121-30.
23. **Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig R, Ensley JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK.** Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, S. 84(5):1198-205.
24. **Seiwert, T.Y. und Cohen, E.E.** State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2005, S. 92(8):1341-8.
25. **Dietz, A.** Ablative Chirurgie des Larynxkarzinoms und Hypopharynxkarzinoms. *Therapie des Larynx-/ Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts.* Bremen : UNI-MED, 2010, S. 100-106.
26. **Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E und Group., EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working.** Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* . May 2010, S. 21 Suppl 5:v184-6. doi: 10.1093/annonc/mdq185.
27. **Remacle M, Hantzakos A, Eckel H, Evrard AS, Bradley PJ, Chevalier D, Djukic V, de Vincentiis M, Friedrich G, Olofsson J, Peretti G, Quer M, Werner J.** Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Jul 2009, S. 266(7):993-8. doi: 10.1007/s00405-008-0901-8. Epub 2009 Jan 8.
28. **J., Leroux-Robert.** Indications et resultats apres 5 ans de la chirurgie conservatrice fonctionnelle des cancers du larynx et de l'hypopharynx. *Fortschr Hals Nasen Ohrenheilkd.* 1961, S. 9.
29. **JM., ALONSO.** Conservative surgery of cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* Jul-Aug 1947, S. 51:633-42.
30. **Dietz, A, Eckel, H.E. und Schröder, U.** Therapie. [Buchverf.] A. Dietz. *Therapie des Larynx-/ Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts.* Bremen : UNI-MED, 2010, S. 79-99.
31. **Hilgers, F.J. und Ackerstaff, A.H.** Development and evaluation of a novel tracheostoma button and fixation system (Provox LaryButton and LaryClip adhesive) to facilitate hands-free tracheoesophageal speech. *Acta Otolaryngol.* 2006, S. 126(11):1218-24.
32. **Dietz A, Nollert J, Eckel H, Volling P, Schröder M, Staar ., Conradt C, Helmke B, Dollner R, Müller RP, Wannemacher M, Weidauer H, Rudat V.** Organerhalt beim fortgeschrittenen Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinom durch primäre Radiochemotherapie. Ergebnisse einer multizentrischen Phase II Studie. *HNO.* 2002, S. 50:146-154.
33. **Richey LM, Shores CG, George J, Lee S, Couch MJ, Sutton DK, Weissler MC.** The effectiveness of salvage surgery after the failure of primary concomitant chemoradiation in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007, S. 136(1):98-103.
34. **Ganly I, Patel S, Matsuo J, Singh B, Kraus D, Boyle J, Wong R, Lee N, Pfister DG, Shaha A, Shah J.** Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer.* 2005, S. 103(10):2073-81.
35. **Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT, Society, American Head and Neck und Surgery., American Academy of Otolaryngology--**

- Head and Neck.** Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002, S. 128(7):751-8.
36. **Wiegand, S.** Management der Halslymphknoten unter besonderer Berücksichtigung der Salvage-Chirurgie. [Buchverf.] A. Dietz. *Therapie des Larynx-/ Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts.* Bremen : UNI-MED, 2010, S. 135-139.
37. **Fletcher, G.H. und Evers, W.T.** Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck. *Radiology.* 1970, S. 95(1):185-8.
38. **Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, Hart AA.** Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* . 1982, S. 7(3):185-92.
39. **Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R.** Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg.* . 1984, S. 6(3):720-3.
40. **Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW, Chandler R.** Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg.* . 1987, S. 10(1):19-30.
41. **Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, Jacobs J, Fu KK, Ang KK, Laramore GE, Al-Sarraf M.** Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? *Head Neck.* 1998, S. 20(7):588-94.
42. **Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schweitzer N.** Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996, S. 36(5):999-1004.
43. **Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK und 9501/Intergroup., Radiation Therapy Oncology Group.** Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004, S. 350(19).
44. **Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M und 22931., European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial.** Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004, S. 350(19):1945-52.
45. **Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, Wendt T, Grünschow K, Hess C, Budach V, Iro H.** Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5507.* 2006, S. Abstract No:5507.
46. **Hildebrandt, G und Dietzsch, S.** Aktuelle postoperative adjuvante Therapieempfehlungen. [Buchverf.] A. Dietz. *Therapie des Larynx-/ Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts.* Bremen : UNI-MED, 2010, S. 140-142.
47. **Bernier J, Vermorken JB, Koch WM.** Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2006, S. 24(17):2629-35.
48. **Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL.** Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2010, S. 27(10):843-50.
49. **Dietz, A.** Definition des Begriffs "Larynxorganerhalt". *Therapie des Larynx-/ Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts.* Bremen : UNI-MED, 2010, S. 22-24.

50. **Lefebvre JL, Ang KK und Panel., Larynx Preservation Consensus.** Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, S. 73(5):1293-303.
51. **Dietz, A.** Bisherige und aktuelle Studienlage multimodaler Organerhalt. *Therapie des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts.* Bremen : UNI-MED, 2010, S. 149-168.
52. **Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, da Silva JL, Correa SF, Vita Abreu CE, Riera R.** Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2013, S. pii: S0167-8140(13)00616-6. .
53. **Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Dinshaw K, Prabhash K, Chaturvedi P, D'Cruz A.** Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012, S. 104(3):343-8.
54. **Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK.** A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000, S. 48(1):7-16.
55. **Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP und C, Meta-Analysis of Radiotherapy in.** Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 2006, S. 368(9538):843-54.
56. **VALSG.** Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1991, S. 324(24):1685-90.
57. **Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T.** Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996, S. 88(13):890-9.
58. **Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J.** Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003, S. 349(22):2091-8.
59. **Pfreundner L, Hoppe F, Willner J, Preisler V, Bratengeier K, Hagen R, Helms J, Flentje M.** Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin and CT-based 3D radiotherapy in patients with advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas--a possibility for organ preservation. *Radiother Oncol.* 2003, S. 68(2):163-70.
60. **Urba S, Wolf G, Eisbruch A, Worden F, Lee J, Bradford C, Teknos T, Chepeha D, Prince M, Hogikyan N, Taylor J.** Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. *J Clin Oncol.* 2006, S. 24(4):593-8.
61. **Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Faivre S, Guerriif S, Alfonsi M, Calais G.** Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009, S. 101(7):498-506.
62. **Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J, Pritsch M, Hoppe F, Hagen R, Pfreundner L, Schröder U, Eckel H, Hess M, Schröder M, Schneider P, Jens B, Zenner HP, Werner JA, Engenhardt-Cabillic R, Vanselow B, Plinkert P, Niewald M, Kuhnt T, Budach W, Flentje M.** Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx

- organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009, S. 266(8):1291-300.
63. **Dietz, A.** Randomised Phase II Screening Study to be Used in an TP/TPF-chemotherapy (Short Induction) Before TP/TPF-induction, Radiotherapy With or Without Cetuximab in the Primary Therapy of the Only by Laryngectomy Operable Carcinoma of the Larynx/Hypopharynx. *ClinicalTrials.gov.* NCT-Identifer: NCT00508664 2007.
64. **Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL und Group., EORTC 24971/TAX 323 Study.** Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007, S. 357(17):1695-704.
65. **Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M.,** Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007, S. 357(17):1705-15.
66. **Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winkquist EW, Blajman CR, Mickiewicz EA, Frenette GP, Plinar LF, Cohen RB, Steinbrenner LM, Freue JM, Gorbunova VA, Tjulandin SA, Racz LE, Adkins DR, Tishler RB, Roessner MR, Haddad RI und Grou, TAX 324 Study.** Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol.* 2009, S. 20(5):921-7.
67. **Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, Tan M, Fasciano J, Sammartino DE, Posner MR und Group., TAX 324 Study.** Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011, S. 12(2):153-9.
68. **Argiris A, Heron DE, Smith RP, Kim S, Gibson MK, Lai SY, Branstetter BF, Posluszny DM, Wang L, Seethala RR, Dacic S, Gooding W, Grandis JR, Johnson JT, Ferris RL.** Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2010, S. 28(36):5294-300.
69. **Lefebvre J., Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, De Raucourt D, Bardet E, Tuchsais C, Garaud P, Calais G, et al.** Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Results of the randomized phase II TREMPLIN study. *J Clin Oncol* 29. 2011 ASCO Annual Meeting, S. 31(7):853-9.
70. **Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, de Raucourt D, Malard O, Degardin M, Tuchsais C, Blot E, Rives M, Reyt E, Tourani JM, Geoffrois L, Peyrade F, Guichard F, Chevalier D, Babin E, Lang P, Janot F, Calais G, Garaud P, Bardet E.** Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013, S. 31(7):853-9.
71. **Wichmann G, Boehm A, Brus J, Horn I-S, Gessner K, Kruber P, Mozet C, Lyutenski S, Dietz A.** Update on the management of advanced head and neck cancer. *Otorinolaryngol.* 2010, S. 60:65-79.
72. **Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Vaskovic Z, Tadic L.** Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2000, S. 18(7):1458-64.
73. **Dobrowsky W, Naudé J.** Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. *Radiother Oncol.* 2000, S. 57(2):119-24.

74. **Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J und Group., MACH-NC Collaborative.** Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009, S. 92(1):4-14.
75. **Forastiere AA, Maor M, Weber RS, Pajak T, Glisson B, Trotti A, Ridge J, Ensley J, Chao C, Cooper J.** Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx--Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5517.* 2006 ASCO Annual Meeting, S. Abstract No:5517.
76. **Forastiere AA1, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS.** Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* . 2013, S. 31(7):845-52. doi: 10.1200.
77. **Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK.** Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006, S. 354(6):567-78.
78. **Bourhis J, Rivera F, Mesia R, Awada A, Geoffrois L, Borel C, Humblet Y, Lopez-Pousa A, Hitt R, Vega Villegas ME, Duck L, Rosine D, Amellal N, Schueler A, Harstrick A.** Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2006, S. 24(18):2866-72.
79. **Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, Zahalsky AJ, Lake S, Needle MN, Shaha AR, Shah JP, Zelefsky MJ.** Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol.* 2006, S. 24(7):1072-8.
80. **Dietz, A.** Spättoxizität nach multimodaler Therapie. *Therapie des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts.* Bremen : UNI-MED, 2010, S. 169-173.
81. **Rudat V, Eckel H, Volling P, Schröder M, Staar S, Wallner F, Wannemacher M, Dietz A.** Long-term results of a prospective multicenter phase II study to preserve the larynx function using concomitant boost radiochemotherapy with Carboplatin. *Radiother Oncol.* 2008, S. 89(1):33-7.
82. **Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ.** Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008, S. 26(22):3770-6.
83. **Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, Forastiere A, Ang KK.** Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008, S. 26(21):3582-9.
84. **Fietkau R, Mueller RP, Iro H.** Adjuvante Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region. *Onkologe.* 13, 2007, S. 109-117.
85. **Dietz A, Rudat V, Nollert J, Helbig M, Vanselow B, Weidauer H.** Das chronische Larynxödem als Spätreaktion nach Radiochemotherapie. *HNO.* 1998, S. 46:731-738.
86. **Trotti A, Pajak TF, Gwede CK, Paulus R, Cooper J, Forastiere A, Ridge JA, Watkins-Bruner D, Garden AS, Ang KK, Curran W.** TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol.* 2007, S. 8(7):613-24.
87. **Singer S, Arraras JI, Baumann I, Boehm A, Chie WC, Galalae R, Langendijk JA, Guntinas-Lichius O, Hammerlid E, Pinto M, Nicolatou-Galitis O, Schmalz C, Sen M, Sherman AC, Spiegel K, Verdonck-de Leeuw I, Yarom N, Zotti P, Hofmeister D und Life,**

- EORTC Quality of.** Quality of life in patients with head and neck cancer receiving targeted or multimodal therapy--update of the EORTC QLQ-H&N35, Phase I. *Head Neck*. 2013, S. 35(9):1331-8.
88. **Dietz A, Meyer A, Singer S.** Measuring quality of life in head and neck cancer. Current status and future needs. *HNO*. 2009, S. 57(9):857-65.
89. **Bindewald J, Herrmann E, Dietz A, Wulke C, Meister EF, Wollbrück D, Singer S.** Quality of life and voice intelligibility in laryngeal cancer patients--relevance of the "satisfaction paradox". *Laryngorhinootologie*. 2007, S. 86(6):426-30.
90. *A reference model for clinical tumour documentation.* **Altmann U, Katz FR, Dudeck J.** University of Giessen, Germany : IOS Press, 2006, Stud Health Technol Inform., S. 124:139-44.
91. **Altmann U, Katz FR, Haerberlin V, Willems C, Dudeck J.** Concepts of GTDs: an oncology workstation. Gießen, Germany : Medinfo, 1995, S. 8 Pt 1:759-62.
92. **Zwiener I, Blettner M, Hommel G.** Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011, S. 108(10):163-9.
93. **Bokemeyer, C.** [Online] 2014. [Zitat vom: 17. 01 2014.]
<http://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/geriatriische-onkologie/Auswahl%20der%20Chemotherapie%20beim%20geriatriisch-onkologischen%20Patienten%20-C.%20Bokemeyer.pdf>
94. **Kolb, G.F.** Bösartige Erkrankungen im Alter. Der alte Tumorpatient. *Internist*. 2002, S. 43: 959-964.
95. **Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Rehm J, Boffetta P, La Vecchia C.** Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012, S. 24(2):301-8.
96. **Gillison ML¹, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, Spencer S, Harris J, Chung CH, Ang KK.** Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. Jun 2012, S. 30(17):2102-11. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4099. Epub 2012 May 7.
97. **Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, Olsen A, Tjønneland AM, Dahm CC, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Benetou V, Zylis D, Kaaks R, Rohrmann S, Palli D, Berrino F, Tumino R, Vineis P, Rodríguez L, Agudo.** Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*. Apr 2011 , S. 342:d1584.
98. **Hartl DM, de Monès E, Hans S, Janot F, Brasnu D.** Treatment of early-stage glottic cancer by transoral laser resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Nov 2007, Bde. 116(11):832-6., S. 116(11):832-6.
99. **Preuss SF, Cramer K, Klussmann JP, Eckel HE, Guntinas-Lichius O.** Transoral laser surgery for laryngeal cancer: outcome, complications and prognostic factors in 275 patients. *Eur J Surg Oncol*. . Mar 2009, S. 35(3):235-40. .
100. **Taylor SM¹, Kerr P, Fung K, Aneeshkumar MK, Wilke D, Jiang Y, Scott J, Phillips J, Hart RD, Trites JR, Rigby MH.** Treatment of T1b glottic SCC: laser vs. radiation--a Canadian multicenter study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. Mar 2013, S. 42:22. doi: 10.1186/1916-0216-42-22.
101. **Schmitz S, Ang KK, Vermorken J, Haddad R, Suarez C, Wolf GT, Hamoir M, Machiels JP.** Targeted therapies for squamous cell carcinoma of the head and neck: Current knowledge and future directions. *Cancer Treat Rev*. 2013, S. pii: S0305-7372(13)00196-5. .

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. 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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen oder 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 an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Danksagung

Für die moralische Unterstützung danke ich herzlich meiner Familie.

Ich möchte Frau Klein vom Zentralarchiv und Frau Sachse von der Tumornachsorge der HNO-Klinik ganz explizit für die Unterstützung bei der Aktensuche danken.

Ganz besonderen Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A. Dietz und Herrn Dr. med. A. Boehm für die hervorragende Betreuung.