

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Canis
Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

Onkologische Ergebnisse fortgeschrittener Larynxkarzinome nach konservativer und operativer Therapie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sonja Rosa Irmgard Senner
aus
Überlingen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Alexander Berghaus

Mitberichterstatter: PD Dr. Jesus Bujia

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christian Jacobi

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen
Prüfung: 12.12.2019

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Onkologische Ergebnisse fortgeschrittener Larynxkarzinome nach konservativer und operativer Therapie

selbstständig verfasste, mich außer den angegebenen, keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 08.Mai.2019

Sonja Rosa Irmgard Senner

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Geschichte	6
1.2 Anatomie des Larynx	6
1.3 Epidemiologie.....	8
1.4 Risikofaktoren	9
1.5 Pathogenese.....	9
1.6 Tumorklassifikation	10
1.7 Therapie	13
2. Fragestellung.....	18
3. Material und Methoden.....	19
3.1 Rekrutierung.....	19
3.2 Datenerhebung und –verarbeitung.....	19
3.3 Statistische Methoden	20
4. Ergebnisse.....	22
4.1 Zusammensetzung des Tumorkollektivs	22
4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose.....	22
4.3 Lokalisationen der Larynxkarzinome	23
4.4 TNM-Klassifikation.....	24
4.5 Therapiemodalitäten	25
4.5.1 Primär chirurgische Therapie des Erstkarzinoms	25
4.5.2 Komplikationen.....	26
4.5.3 Primäre Radiotherapie.....	26
4.5.4 Primäre Radiochemotherapie	27
4.6 Rezidive	27
4.6.1 Therapie und – komplikationen der Rezidive	28
4.6.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität	29
4.6.3 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des TNM-Stadiums	29
4.6.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des R-Status.....	32
4.7 Überlebensanalyse	32
4.7.1 Gesamtüberleben.....	33
4.7.2 Krankheitsspezifisches Überleben	36
5. Diskussion.....	39
6. Zusammenfassung.....	47
7. Anhang.....	48
8. Abbildungsverzeichnis.....	52
9. Tabellenverzeichnis.....	54
10. Literaturverzeichnis.....	55
11. Danksagung.....	61

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
5-JÜR	Fünf-Jahres-Überlebensrate
A.	Arteria
Adj.	Adjuvant
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
Bsp.	Beispiel
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CIS	Carcinoma in situ
ECE	Extracapsular Extension
ED	Erstdiagnose
EGF	Epidermal Growth Factor
EORTC	European Organization for Research
HPV	Humanes Papillomavirus
LE	Laryngektomie
LK	Lymphknoten
M.	Musculus
Mm.	Musculi
N.	Nervus
RCT	Radiochemotherapie
RFÜ	Rezidivfreies Überleben
RKI	Robert-Koch-Institut
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RT	Radiotherapie
S.	Siehe
SD	Standardabweichung
Sog.	Sogenannt
TNM	TNM (Tumor Node Metastasis) Classification of Malignant Tumours
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
VALSG	Veterans Affairs Laryngeal Study Group
Vgl.	Vergleiche
Vs.	Versus
Z. Bsp.	Zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Geschichte

Seit der Antike ist der Kehlkopfkrebs ein beschriebenes Problem. Jedoch wurden erst im 19. Jahrhundert mit Einführung der Anästhesie und Erfindung des Laryngoskops die Grundpfeiler der Laryngektomie geschaffen (Karamanou, Markatos, Lymperi, Agapitos, & Androutsos, 2017). Im Jahr 1873 gelang Theodor Billroth die erste Notfalllaryngektomie bei einem 36-jährigen Religionslehrer mit Kehlkopfkrebs am Silvesterabend. Er ahnte wohl kaum, dass er damit den Grundstein für eine Operation legte, die bis heute ein etabliertes Verfahren in der Therapie des Larynxkarzinoms darstellt. Weitere Laryngektomien folgten von Enrico Bottini (1837-1903) und Themistocles Gluck (1853-1942). (Karamanou et al., 2017)

Ferner beschrieb Crile 1906 erstmals eine systematische Entfernung von Halslymphknoten, die als radikale Neck Dissection bekannt wurde (Rinaldo, Ferlito, & Silver, 2008).

Kurz nachdem Röntgen 1895 die Entdeckung der Röntgenstrahlen publizierte, behandelten Scheppergrelle (1902) sowie Béclère und Violet (1904) das Larynxkarzinom erstmals durch Bestrahlung (De Schryver, 1992).

1.2 Anatomie des Larynx

Die Epiglottis (Cartilago epiglottica) stellt die kraniale Begrenzung des Larynx dar, dient der Abdichtung des Larynx nach kaudal und somit der Trennung von Luft- und Speiseweg beim Schluckakt. Gewährleistet wird diese Funktion durch ihre an einen Fahrradsattel erinnernde Form, dessen Spitze an dem dorsalen Teil des Cartilago thyroidea befestigt ist. Beim Schluckakt wird der Kehlkopf an den Kehldeckel gedrückt und dichtet so den Luftweg ab.

Die Cartilagine arytaenoideae werden auch Stellknorpel genannt, da ihre Position die Stimmbänderstellung verändert und diese spannt oder lockert. Der pyramidenförmige Stellknorpel erinnert an eine Pyramide mit drei Flächen, einer Basis mit zwei Fortsätzen (Processus vocalis und Processus muscularis) und einer Spitze, auf der sich der winzige Spitzenknorpel (Cartilago corniculata) befindet. Der ventrale Vorsprung der Basis wird als Processus vocalis bezeichnet, da hier das Ligamentum vocale (Stimmband) inseriert. Der laterale Vorsprung wird auch Processus muscularis genannt, weil an ihm die Musculi cricoarythenoidei posterior und lateralis inserieren.

Der Larynx hat vier Muskeln, welche sich in einen äußeren Muskel und drei innere Muskeln aufteilen. Der M. cricothyroideus (klinisch „Antikus“ genannt) ist der einzige Kehlkopfmuskel, welcher von außen anliegt.

Durch den Verlauf des M. cricothyroideus entsteht bei Kontraktion eine Kippung des Ringknorpels nach dorsal, sodass die Stimmbänder gespannt werden. Gemeinsam mit dem M. vocalis zählt er deshalb zu den Spannungsmuskeln. Der M. cricothyroideus ist der einzige Muskel, der vom Nervus laryngeus superior (Ramus externus) innerviert wird.

Die drei inneren Muskeln (M. thyroarytaenoideus, Mm. cricoarytenoideus posterior und lateralis) haben ihren Ansatz am Stellknorpel und verändern so die Position der Stimmbänder. Dem M. cricoarytenoideus posterior (klinisch „Postikus“ genannt), kommt durch Drehung des Stellknorpels nach außen, und somit dem Öffnen der gesamten Stimmritze als einziger Muskel, eine Sonderstellung zu. Der M. cricoarytenoideus lateralis (klinisch „Lateralis“ genannt) schließt die Pars intermembranacea und öffnet die Pars intercartilaginea, sodass die Spitzen des M. vocalis sich annähern. Durch diese Funktion wird er auch als Phonationsmuskel bezeichnet. Der M. thyroarytaenoideus dient, gemeinsam mit dem M. vocalis und M. arytaenoideus transversus, dem vollständigen Schluss der Stimmritze. Der N. laryngeus inferior innerviert die gesamten inneren Kehlkopfmuskeln.

Die sensible Innervation des Larynx teilt sich in einen kranialen und kaudalen Teil. Der kraniale Teil, welcher sich bis zu den Plicae vocales erstreckt, wird vom Ramus internus des N. laryngeus superior übernommen. Der kaudale Teil hingegen, welcher sich unterhalb der Plicae vocales befindet, wird vom N. laryngeus inferior innerviert.

Topographisch wird der Larynx durch zwei Schleimhautfalten in drei Abschnitte (Supraglottis, Glottis und Subglottis) eingeteilt, welche für die Tumorklassifikation der Larynxkarzinome herangezogen wird. Diese zwei Schleimhautfalten setzen sich zusammen aus den Plicae vestibulares (Taschenfalte) und den Plicae vocales (Stimmfalten). Letztere enthalten die Stimmbänder, welche die Stimmritze (Rima glottidis) begrenzen.

Die oberste der Kehlkopfetagen stellt den supraglottischen Raum (kurz „Supraglottis“) dar, welcher sich zwischen Aditus laryngis (Kehlkopfeingang) und den Plicae vestibulares befindet. Die mittlere Etage macht den glottischen Raum aus (kurz „Glottis“), welcher sich zwischen den Plicae vestibulares und Plicae vocales befindet. Die seitliche Ausbuchtung der Glottis wird auch Ventriculus laryngis oder Morgagni-Falte genannt.

Die unterste Etage, welche sich von den Plicae vocales bis zur Trachea erstreckt, wird subglottischer Raum (kurz „Subglottis“) genannt. (Kutta, Knipping, Claassen, & Paulsen, 2007)

1.3 Epidemiologie

Ein Drittel aller bösartiger Tumore im Kopf-Halsbereich sind Larynxkarzinome (Koroulakis & Agarwal, 2018). Somit stellt das Larynxkarzinom nach dem Mundhöhlen- und Rachenkarzinom das dritthäufigste Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes dar (Karamanou et al., 2017). Laut Robert-Koch-Institut liegt die Neuerkrankungsrate in Deutschland im Jahr 2014 bei den Männern bei 7,5 pro 100.000 Personen und bei den Frauen bei 1,3. Während laut Robert-Koch-Institut die Erkrankungsrate der Männer seit den 1980er Jahren stetig abnimmt, zeigt sich bei den Frauen eine gegenteilige Entwicklung, sodass die Inzidenz in den letzten Jahren leicht angestiegen ist. Das mittlere Erkrankungsalter für das Larynxkarzinom liegt mit 66 Jahren bei Männern und 65 Jahren bei Frauen unterhalb des Altersdurchschnitts der Krebserkrankungen insgesamt, welches bei 69 Jahren liegt (Peller, Katalinic, Wollenberg, Teudt, & Meyer, 2016). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aller an Kehlkopfkrebs erkrankten Frauen und Männern liegt im Jahr 2014 bei 59% bzw. 55% (Robert-Koch-Institut).

Die Häufigkeitsverteilung der Larynxkarzinome ist stark von der jeweiligen Lokalisation im Larynx abhängig. 65 % treten im Bereich der Glottis auf, gefolgt von ca. 30% in der Supraglottis und weniger als 1 % in der Subglottis (Mozet & Dietz, 2010; Pantel & Guntinas-Lichius, 2012).

Fortgeschrittene Tumorstadien (T 3/4) finden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose laut Robert-Koch-Institut bei 36% aller Männer und 39 % aller Frauen.

1.4 Risikofaktoren

Die Entstehung des Larynxkarzinoms ist multifaktoriell bedingt. Als Hauptrisikofaktoren für Plattenepithelkarzinome gelten chronischer Tabak- und Alkoholkonsum. Bei einem vorliegenden Hauptrisikofaktor steigt das Risiko an einem Larynxkarzinom zu erkranken um das Sechsfache. Sind beide Hauptrisikofaktoren gegeben, steigt das Risiko aufgrund der synergetischen Wirkung sogar um das Dreißigfache (Altieri et al., 2002; Talamini et al., 2002). Diese Risikofaktoren sind lokalisationsabhängig. So konnte gezeigt werden, dass supraglottische Karzinome alkohol- und tabakassoziiert sind, wohingegen Glottiskarzinome vor allem durch chronischen Nikotinabusus verursacht werden (H. Ramroth, Dietz, & Becher, 2004).

Außerdem wird eine Infektion mit den „high-risk“ humanen Papillomaviren (HPV), insbesondere HPV 16, als zusätzlicher Risikofaktor diskutiert. Ein systematisches Review konnte zeigen, dass bei 25,9% aller Larynxkarzinome eine „high-risk“ HPV-Infektion nachgewiesen werden konnte (Kreimer, Clifford, Boyle, & Franceschi, 2005). Jedoch zeigen jüngste Studien, dass lediglich 4,4% aller Larynxkarzinome kausal mit dem HPV-Virus in Verbindung gebracht werden können (Castellsagué et al., 2016).

Als weitere mögliche Risikofaktoren werden die Exposition gegenüber Holz- und Zementstäuben, sowie polyzyklischen Aromaten diskutiert (Heribert Ramroth, Dietz, Ahrens, & Becher, 2008).

Ferner besteht für Patienten mit gastroösophagealem Reflux und einer konsekutiven chronischen Entzündung ein erhöhtes Risiko (Freije et al., 1996).

Auch der übermäßige Konsum von gebratenem Fleisch wird als Risikofaktor diskutiert. Eine mediterrane Diät scheint das Risiko für Larynxkarzinome trotz Tabakkonsum zu reduzieren (Bosetti et al., 2003). So konnte in einer Fall-Kontroll-Studie aus Italien und der Schweiz gezeigt werden, dass die Aufnahme von mehr als einem Gramm vielfach ungesättigter Fettsäuren pro Woche das Larynxkarzinomrisiko senkt (Tavani et al., 2003).

1.5 Pathogenese

Mit 90-95% sind die meisten Larynxkarzinome Plattenepithelkarzinome (Kleinsasser, 1987). Nur diese sind Gegenstand dieser Arbeit. Ferner treten in seltenen Fällen Adenokarzinome und Sarkome auf (Theissing, 2006).

Die Pathogenese der Plattenepithelkarzinome kann unterschiedliche Ausgangssituationen aufweisen. Einerseits können Karzinome aus Vorstufen, den Präkanzerosen, entstehen. Hierzu zählen die Dysplasien und die Carcinoma in situ (CIS). Dysplasien werden in verschiedene Schweregrade (leicht- mittel-, hochgradig) anhand zellulärer Eigenschaften, wie Mitoserate und Atypien, eingeteilt. Diese geben Aufschluss über das Entartungsrisiko. CIS hingegen sind bereits maligne entartete Zellen, die jedoch die Basalmembran noch nicht durchbrochen haben. Kommt es zu einer Infiltration der Basalmembran, handelt es sich um ein invasives Karzinom, das anhand des Gradings weiter eingestuft wird (s. Kapitel 1.6).

Andererseits können Plattenepithelkarzinome aber auch aus hyperplastischem oder atrophem Epithel hervorgehen (Kleinsasser, 1987).

1.6 Tumorklassifikation

Die TNM-Klassifikation nach der UICC orientiert sich am anatomischen Aufbau des Larynx. Das Krankheitsstadium wird so unterteilt in die Tumorausbreitung (T), den lokalen Lymphknotenbefall (N) und die Fernmetastasierung (M). Darüber hinaus stellt der Resektionsstatus (R) einen wichtigen Parameter dar.

Während die Tumorausbreitung für die drei Etagen Supraglottis, Glottis und Subglottis getrennt beschrieben wird, gilt die N-, M- und R-Klassifikation für alle Larynxkarzinome. Ein vorangestelltes p steht für eine histopathologische Befundsicherung, c steht für die klinische Einschätzung.

Supraglottis	
T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
T2	Tumor infiltriert die Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (zum Bsp. 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 Postkrikoidbezirks, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
T4a	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, zum Bsp. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge

	(M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T4b	Tumor infiltrierte den Prävertebralraum, umschließt die A. carotis interna oder infiltrierte mediastinale Strukturen
Glottis	
T1	Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt, mit normaler Beweglichkeit
T1a	Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
T1b	Tumorbefall beider Stimmlippen
T2	Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der paraglottischen Räume mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
T4a	Tumor infiltrierte durch den äußeren Kortex des Schildknorpels und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, zum Bsp. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T4b	Tumor infiltrierte den Prävertebralraum, umschließt die A. carotis interna oder infiltrierte mediastinale Strukturen

Subglottis	
T1	Tumor auf Subglottis begrenzt
T2	Tumor breitet sich auf eine oder beide Stimmlippen aus, mit normaler oder eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
T4a	Tumor infiltrierte den Krikoid- und Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, zum Bsp. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T4b	Tumor infiltrierte den Prävertebralraum, umschließt die A. carotis interna oder infiltrierte mediastinale Strukturen
N	
Nx	Keine histologische Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in solitärem ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3 cm
N2a	Metastasen in solitärem ipsilateralen Lymphknoten > 3 cm < 6 cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, alle ≤ 6 cm
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, alle ≤ 6 cm
N3	Alle Lymphknotenmetastasen > 6 cm

M	
Mx	Keine histologische Beurteilung der Fernmetastasen möglich
M0	Histologisch keine Fernmetastasen
M1	Histologisch gesicherte Fernmetastase/n
R	
Rx	Keine Beurteilung des Vorhandenseins eines Residualtumors möglich
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
R2	Makroskopisch nachweisbarer Residualtumor

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (Patriarca, Ferretti, & Zanetti, 2017)

Die Stadieneinteilung nach UICC schließt oben genannte TNM-Parameter ein und wird zur Prognose- und Therapieabschätzung herangezogen.

UICC	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVa	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVb	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: UICC-Stadien (Theissing, 2006)

Grading

Das histopathologische Grading bezeichnet den Differenzierungsgrad von Gewebe, also das Ausmaß, wie stark es sich von normalem Gewebe unterscheidet. Nach UICC wird in folgende Grade eingeteilt:

Grading	
Gx	Keine histologische Beurteilung der Differenzierung möglich
G1	Hoch differenziert
	- Wenig Mitosen
	- Geringe Stromainduktion
	- Starke Verhornungstendenz

G2	Mäßig differenziert <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhte mitotische Aktivität mit vereinzelt Atypien - Mäßige Verhornungstendenz
G3	Niedrig differenziert <ul style="list-style-type: none"> - Unreife, pleomorphe Tumorzellen - Vermehrte Stromainduktion - Geringe Verhornung - Kern-Plasma-Relation stark zugunsten des Zellkerns verschoben

Tabelle 3: Grading nach UICC (Patriarca et al., 2017)

Extrakapsuläres Wachstum zervikaler Lymphknotenmetastasen

Dieser postoperative Faktor beschreibt das infiltrative Tumorwachstum außerhalb der Lymphknotenkapsel (ECE) und hat Implikation für die adjuvante Therapie, da eine simultane Radiochemotherapie indiziert ist. Als Prognosefaktor beeinflusst das extrakapsuläre Wachstum die Gesamtprognose bei Patienten mit Larynxkarzinom negativ (Dietz et al., 2000).

1.7 Therapie

Neben dem vorrangigen Therapieziel der vollständigen Tumorresektion bzw. – remission sollte die funktionelle Integrität bzw. Rehabilitation besondere Berücksichtigung finden. Grundsätzlich wird zwischen operativen und konservativen Therapiestrategien unterschieden. Zur Verfügung stehen einerseits die operativen Verfahren wie die transorale Laserchirurgie, endoskopische Resektionstechniken, Ansätze der Robotik, kehlkopferhaltende offene (transzervikale) Teilresektionen und die Laryngektomie und andererseits die multimodalen Therapieansätze, wie Bestrahlung, Chemotherapie und Targeted Therapie (Arnold, 2011).

Diese Behandlungsmethoden stellen stets einen Kompromiss aus chirurgischer Radikalität und bestmöglicher posttherapeutischer Funktion des Larynx dar. Dazu zählen vor allem das Atmen, das Schlucken und das Sprechen sowie die Riechfunktion. Diese haben mitunter erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und sollten im Konsens mit dem Patienten und auch Angehörigen abgewogen werden, da die Toleranz gewisse funktionelle Einschränkungen dauerhaft in Kauf zu nehmen, individuell stark variiert.

Ferner sollten weitere Faktoren, wie Alter, soziales Umfeld, Compliance und Begleiterkrankungen bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden (Genden et al., 2008).

Folgende Therapiemodalitäten und –kombinationen stehen für fortgeschrittene Larynxkarzinome im Primärstadium laut AWMF-Leitlinie (Konsultationsfassung) zur Verfügung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Juni 2018):

- I Operatives Konzept (Tumorresektion ± Neck Dissection) ± adjuvante Radio(chemo)therapie
- II Primäre Radiochemotherapie gegebenenfalls gefolgt von einer Salvage-Laryngektomie

Resektionstechniken

Grundsätzlich orientiert sich die Wahl des Operationsverfahrens an der Ausdehnung und Lage des Tumors. So neigen glottische und supraglottische Karzinome dazu, eher lokalisiert zu wachsen, transglottische und subglottische Karzinome hingegen neigen zu einer Tiefeninfiltration in den Larynx und darüber hinaus (Woods, 1982). Im Folgenden werden Operationsverfahren, die vor allem bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen (Stadium T3/4) zur Anwendung kommen, vorgestellt:

Larynxteilresektionen

Horizontale Kehlkopfteilresektion nach Alonso: Absetzung des Larynx oberhalb der Glottis unter Mitnahme des Os hyoideums. Rekonstruktion mittels Pexie von Hyoid und Thyroid. Indiziert bei supraglottischen Karzinomen (cT1-3) (Arnold, 2011).

Frontolaterale Larynxteilresektion: Resektion der vorderen Kommissur unter Mitnahme eines medialen Schildknorpeldreiecks. Indiziert bei kleinen Tumoren (T1, T2) der vorderen Kommissur. In seltenen Fällen und nach strenger Indikationsstellung bis T3 möglich, wobei Ringknorpel und Sinus piriformis nicht erreicht werden dürfen (Theissing, 2006).

Suprakrikoidale Larynxteilresektion:

Dieses Verfahren wird je nach Art der Rekonstruktion eingeteilt in die suprakrikoidale partielle Laryngektomie mit Krikohyoidopexie - mit Resektion der Epiglottis - und der Krikohyoidoepiglottopexie - mit Erhalt der kranialen Epiglottis. Es ist indiziert bei fortgeschrittenen Glottiskarzinomen (T3/T4) mit Stimmlippenfixierung (Arnold, 2011).

Transorale Laserresektion:

Bei guter Einstellbarkeit des Larynx mit dem Stützlarngoskop können nach strenger Indikationsstellung einzelne T3 Glottis- und Supraglottiskarzinome reseziert werden (Jones, De, Foran, Harrington, & Mortimore, 2016).

Laryngektomie (LE)

Bei dieser Operation wird der gesamte Kehlkopf reseziert und der Luft- vom Speiseweg separiert.

Mittels Schürzenlappenschnitt erfolgt die subplatysmale Präparation bis auf Höhe des Zungenbeins. Die geraden Halsmuskeln werden durchtrennt und nach oben geschlagen. Nun erfolgt die Mobilisation der Schilddrüsenlappen von medial nach lateral. Bei subglottischen Tumoren wird auf der betroffenen Seite der Schilddrüsenlappen mitreseziert. Schließlich erfolgt die Eröffnung der Trachea zwischen zweiter und dritter Knorpelspanne und die Anlegung des permanenten Tracheostomas. Der gesamte Kehlkopf wird vom Zungenbein bis Trachea entnommen und der Hypopharynx wird rekonstruiert.

Die LE ist indiziert bei Tumoren, die für eine Larynxteilresektion zu ausgedehnt sind, also vor allem in T3- und T4-Stadien. Außerdem besteht bei jenen Tumoren, die einer Teilresektion prinzipiell zugänglich wären, aber aufgrund von Patientenalter und Allgemeinzustand das Risiko einer postoperativen Aspiration mangels Compliance erhöht ist, eine relative Indikation. Ferner kommt sie als Rettungschirurgie (Salvagesurgery) fehlgeschlagener Radio(chemo)therapien zum Einsatz sowie in Rezidivsituationen (z. Bsp. bei vorangegangener Larynxteilresektion). Ebenso besteht die Indikation zur LE bei fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen mit Infiltration des Larynxskeletts (Arnold, 2011).

Neck Dissection

Die Ausräumung der Halslymphknoten gehört zur Standardtherapie bei fortgeschrittenen und/oder bei Verdacht auf lokoregionäre Lymphknotenmetastasen. Im Falle eines im klinischen Stagings unauffälligen nodalen Status (cN0), kann die sogenannte elektive Neck Dissection auch okkulte Lymphknotenmetastasen detektieren und dient somit selbst dem Staging. Sie hat also gleichsam therapeutischen und diagnostischen Wert (Robbins et al., 2002).

Grundsätzlich wird die Ausdehnung und Radikalität der Neck Dissection vor allem durch Größe und Umgebungsinfiltration der Lymphknotenmetastasen einerseits und der Größe und Lage des Primärtumors andererseits bestimmt. Dabei neigen sogenannte frühe glottische Karzinome (T1/2) sehr selten zur lymphogenen Metastasierung, wohingegen supra- und

subglottische Karzinome bereits in deutlich früheren Tumorstadien dazu neigen (Theissing, 2006; Werner, 1995).

Unterschieden werden die Kategorien der radikalen und selektiven Neck Dissection.

Unter der radikalen Neck Dissection versteht man die Ausräumung aller zervikaler Lymphknotenstationen (I-VI) mit den folgenden weiteren Strukturen: N. accessorius, M. sternocleidomastoideus und V. jugularis interna. Bei der erweitert radikalen Neck Dissection werden zusätzlich Gewebestrukturen wie der Schilddrüsenlappen entfernt.

Die selektive Neck Dissection ist eine gezielte Ausräumung bestimmter Lymphknotenstationen, wobei alle Nichtlymphknotenstrukturen erhalten bleiben. Dies stellt die chirurgische Methode der Wahl in der heutigen Zeit dar. Im Falle einer Infiltration der Lymphknotenmetastase in eine der oben genannten Strukturen, sollte diese im Sinne einer modifiziert-radikalen Neck Dissection mitreseziert werden

Primäre Tumorlokalisation im Larynx	Metastasierungsweg
Supraglottis	II(a), IIb, III
Glottis	II(a), III, IV
Subglottis	II(a), II(b), IV, VI

Tabelle 4: Metastasierungswege in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation (Werner, 1995)

Lymphknotenstationen (Robbins et al., 2002)		
Level	Bezeichnung	Anatomische Grenzen
Ia	Submentale LK	submental
Ib	Submandibuläre LK	submandibulär
II	Obere juguläre LK	Oberes 1/3 der V. jugularis interna
IIa		Medial des N. accessorius bis subdigastrisch
IIb		Lateral des N. accessorius bis supraretrospinal
III	Mittlere juguläre LK	Mittleres 1/3 der V. jugularis interna
IV	Untere juguläre LK	Unteres 1/3 der V. jugularis interna

V	Hintere zervikale LK	Von Apex zwischen M. sternocleidomastoideus und M. trapezius und Clavikula
Va		Kranial einer Linie auf Ringknorpelhöhe
Vb		Kaudal einer Linie auf Ringknorpelhöhe
VI	Paratracheale LK	Paratracheal, suprasternal

Tabelle 5: Lymphknotenstationen (Robbins et al., 2002)

Radio(chemo)therapie (R(C)T)

Die RT findet sowohl im primären als auch im adjuvanten postoperativen Setting Anwendung. Die primäre RT stellt bei frühen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen eine wirkungsvolle Alternative zur Operation mit kurativer Intention dar. Ferner wird sie mit palliativer Zielsetzung bei fortgeschrittenen Karzinomen angewandt (Theissing, 2006).

Sowohl im primären als auch im adjuvanten Setting kann die Bestrahlung mit einer Chemotherapie ergänzt werden. Die verwendeten Chemotherapeutika (5-Fluoruracil, Cisplatin, Taxane) wirken dabei als Strahlensensibilisatoren und können so die Strahlentherapie positiv beeinflussen (Sharma & Wilson, 1999). Bei eingeschränkter Nierenfunktion können alternativ auch Carboplatin +/- 5-FU eingesetzt werden (Bourhis et al., 2012). Dabei wird die adjuvante RCT bei erhöhtem Rezidivrisiko, welches bei fortgeschrittenem Stadium (T3/4), Non-in-sano-Resektion, multiplen, zervikalen Lymphknoten, extrakapsulärem Wachstum oder zum Teil bei Lymphgefäß-/Perineuralinvasion gegeben ist, in Betracht gezogen (Genden et al., 2008).

Ferner wird das Konzept einer neoadjuvanten Radio(chemo)therapie zur Überprüfung des individuellen Therapieansprechens in klinischen Studien überprüft.

Targeted Therapie und Immuncheckpointinhibitoren

Weitere Therapiemöglichkeiten, die insbesondere die Palliation und Rezidivsituation betreffen, stellen die EGF (Epidermal Growth Factor)-Rezeptor-Inhibitoren wie Cetuximab (Bonner et al., 2010) und Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab dar (Larkins et al., 2017).

2. Fragestellung

Die Therapie fortgeschrittener Larynxkarzinome unterliegt derzeit einem Wandel. Während früher als Therapie der Wahl die operative Kehlkopfentfernung galt, gewinnen einerseits zunehmend die kehlkopferhaltende Chirurgie sowie andererseits organerhaltende konservative Therapiekonzepte mit Bestrahlung und Chemotherapie auch bei fortgeschrittenem Stadium an Stellenwert.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Behandlungsergebnisse fortgeschrittener Larynxkarzinome am Kopf-Hals-Tumorzentrum des Klinikums München (LMU) retrospektiv zu vergleichen, um die Behandlungsalternativen des chirurgischen und konservativen Therapiekonzepts im Allgemeinen bewerten und gleichzeitig klinikinterne Therapiekonzepte reevaluiert zu können. Dabei stellen das rezidivfreie, das krankheitsspezifische und das Gesamtüberleben die Studienendpunkte dar.

3. Material und Methoden

3.1 Rekrutierung

Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden im Erhebungszeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2014 alle Larynx- und Hypopharynxkarzinome (n = 711) an der Klinik und Poliklinik der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben. Davon wurden alle Karzinome im Stadium T3/4 selektiert (n = 301). Ferner wurden Karzinome ausgeschlossen, die den Hypopharynxkarzinomen zuzuordnen sind (n = 45) oder sich histologisch nicht dem Plattenepithelkarzinom zuordnen ließen (n = 5). Darüber hinaus wurden Patienten ausgeschlossen, deren Krankheitsverlauf nach Diagnose aufgrund von fehlender Dokumente nicht ersichtlich war (n = 12) sowie Patienten mit palliativem Therapieziel und Fernmetastasen (n = 35).

Die finale Stichprobe umfasste somit 204 Patienten. Alle Karzinome wurden durch eine Probebiopsie und histopathologische Untersuchung bestätigt.

3.2 Datenerhebung und –verarbeitung

Die notwendigen Daten für diese Arbeit wurden anonymisiert aus Ergebnissen der Histopathologie, Operationsberichten, prä- und postoperativen Untersuchungsunterlagen, Beschlüssen der Tumorkonferenz und Arztbriefen entnommen, die einerseits in digitaler Form im SAP-Krankenhausinformationssystem und andererseits in Akten des Archivs des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität Münchens vorzufinden waren.

Folgende Parameter wurde für jeden Patienten erhoben:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Datum der ED
- Tumorlokalisation
- TNM-Stadium (7. Edition TNM staging manual, AJCC)
- Chirurgische Therapiemodalitäten
- Krankenhausverweildauer bei operierten Patienten

- R-Status
- R(C)T: primär oder adjuvant oder palliativ
- Komplikationen
- Datum Rezidiv, Rezidivereignis und Art des Rezidivs
- Therapie des Rezidivs und Komplikationen
- Datum des letzten Ereignisses sowie Art des Lebensereignisses (lebend, tumorabhängiger Tod, tumorunabhängiger Tod, Lost-in-follow-up)

3.3 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten und ihre statistische Analyse erfolgte mit dem Softwarestatistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 24.0, IBM Chicago, IL, USA).

Für die deskriptive Statistik wurden die Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median angegeben. Das Konfidenzintervall wurde bei 95% festgelegt. Außerdem wurde ein Signifikanzniveau von 5 % definiert, was bedeutet, dass die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zugunsten der Alternativhypothese abgelehnt wurde.

Für die analytische Exploration der Daten wurden unterschiedliche Test verwendet. Um die Unabhängigkeit zwischen zwei qualitativen Variablen zu untersuchen, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Sofern die Anzahl der Beobachtungen kleiner 5 war, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Ferner kam der Normalverteilungstest zur Anwendung. Um zwei Gruppen mit normalverteilten quantitativen Variablen zu analysieren wurde der T-Test verwendet.

Der Beobachtungszeitraum des Patientenkollektivs begann am 15.01.2004 (erste Diagnose) und endete am 06.04.2017 (Cut-off-Wert). Ferner wurde die Überlebens- und Rezidivrate mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht und Unterschiede mit dem Logrank-Test analysiert. Dafür wurde das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben und das rezidivfreie Überleben folgendermaßen definiert und untersucht:

Gesamtüberleben = Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Todesdatum/Datum letzte Vorstellung.
Ereignis E = tumorabhängiger und tumorunabhängiger Tod.

Krankheitsspezifisches Überleben = Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Todesdatum/Datum letzte Vorstellung. Ereignis E^2 = tumorabhängiger Tod.

Rezidivfreies Überleben = Zeitpunkt der Erstdiagnose bis Datum Rezidiv/Todesdatum/Datum letzte Vorstellung. Ereignis E^3 = Rezidiv.

4. Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung des Tumorkollektivs

Insgesamt wurden 204 Patienten mit Larynxkarzinom im Stadium T3 und T4 rekrutiert. Dabei wurden 51 Patienten (25%) konservativ im Sinne einer primären Radio(chemo)therapie und 153 Patienten (75%) operativ behandelt (s. Tabelle 6).

4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose

Das Gesamtkollektiv (n = 204) bestand zu 87,3% aus Männern und zu 12,7% aus Frauen. In Tabelle 6 sind die Alters- und Geschlechtsverteilung im operativen und konservativen Kollektiv gegenübergestellt, wobei es hinsichtlich des Geschlechts keine signifikanten Unterschiede gab. Der errechnete Median und Mittelwert des Alters bei ED lag im Gesamtkollektiv bei 62 Jahren (SD = 9,9). Das Alter der Patienten lag zwischen 38 und 90 Jahre (vgl. Abbildung 1).

	Konservative Therapie (n = 51)	Operative Therapie (n = 153)	Gesamtkollektiv (n = 204)	p-Wert
Alter (Jahre)				0,005 ^a
Median [25%;75%]	65 [58;74]	61[54;66]	62 [55;68]	
Mittelwert ± SD		61± 9,6	62 ± 9,9	
Geschlecht n (%)	65 ± 10,1			0,808 ^b
Männlich	45 (88,2)	133 (86,9)	178 (87,3)	
Weiblich	6 (11,8)	20 (13,1)	26 (12,7)	

Tabelle 6: Alters- und Geschlechtsverteilung im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv;
a = T-Test für unabhängige Stichproben, b = Chi-Quadrat-Test

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag in der konservativen Gruppe mit 65 Jahren signifikant höher (p = 0,005) als in der operativen Gruppe mit 61 Jahren (vgl. Abbildung 2). Dabei war das Alter bei Erstdiagnose in beiden Gruppen normalverteilt (p > 0,05 im Normalverteilungstest).

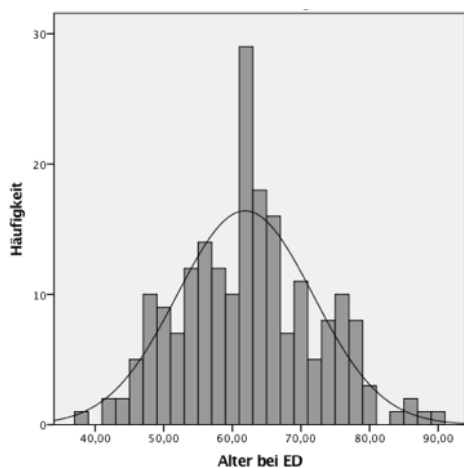


Abbildung 1: Normalverteilungskurve der Altersverteilung im Gesamtkollektiv

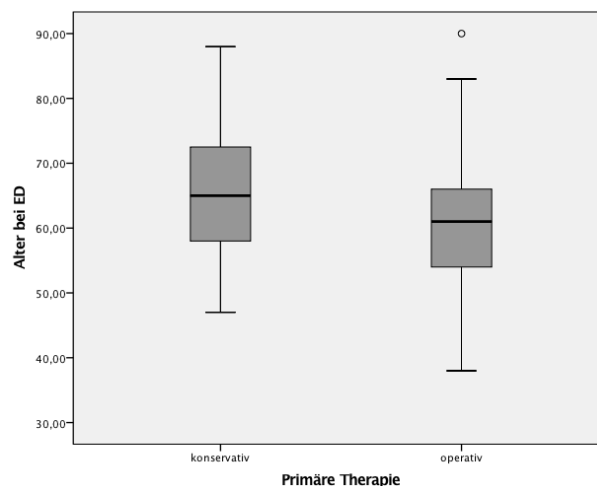


Abbildung 2: Altersverteilung im konservativen und operativen Kollektiv

4.3 Lokalisationen der Larynxkarzinome

Die Verteilung der Tumorlokalisationen (Supraglottis, Glottis, Subglottis, mehrere Etagen) im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv ist in Tabelle 7 aufgezählt. Während die Prädilektionsstelle im Gesamtkollektiv mit 40,2% die Supraglottis darstellte, zeigte sich in den Subgruppen eine signifikant unterschiedliche Lokalisationsverteilung zugunsten der Glottiskarzinome (38,6%) bei operativ behandelten Patienten und Supraglottis- bzw. transglottischen Karzinomen bei Patienten mit primärer Radio(chemo)therapie ($p = 0,004$).

Lokalisation	Konservative Therapie (n = 51)	Operative Therapie (n = 153)	Gesamtkollektiv (n = 204)
Supraglottis n (%)	26 (51,0)	56 (36,6)	82 (40,2)
Glottis n (%)	7 (13,7)	59 (38,6)	66 (32,4)
Subglottis n (%)	2 (3,9)	9 (5,9)	11 (5,4)
Mehrere Etagen n (%)	16 (31,4)	29 (19,0)	45 (22,1)

Tabelle 7: Verteilung der Tumorlokalisationen im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv

4.4 TNM-Klassifikation

Im Gesamtkollektiv konnten 47,5% dem T3-Stadium zugeordnet werden und 52,5% dem T4-Stadium. Die T-Stadien waren in beiden Subgruppen gleich verteilt ($p=0,686$), vgl. Abbildung 3.

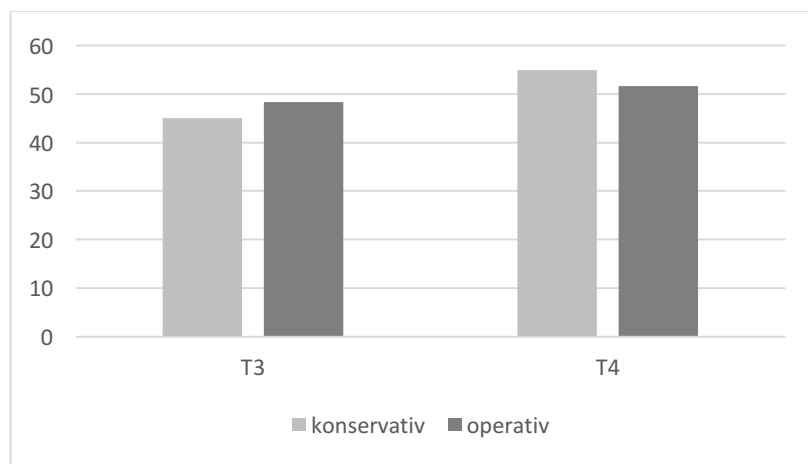


Abbildung 3: Prozentuale Häufigkeit der T-Stadien im konservativen und operativen Kollektiv

Bei etwas weniger als der Hälfte aller Patienten (45,6%) lagen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Lymphknotenmetastasen vor. In den Subgruppen zeigten sich bei 56,9% (konservative Therapie) bzw. bei 41,8% (operative Therapie) Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose (vgl. Tabelle 8). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,075$) in der prozentualen Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen bei ED in den beiden Subgruppen.

N-Status	Konservative Therapie (n = 51) n (%)	Operative Therapie (n = 153) n (%)	Gesamtkollektiv (n = 204) n (%)
N-	22 (43,1)	89 (58,2)	111 (54,4)
N+	29 (56,9)	64 (41,8)	93 (45,6)

Tabelle 8: N-Status im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv

Die genauere Differenzierung der Lymphknotenmetastasen und ihre Verteilung in den Subgruppen zeigt Abbildung 4. Dabei waren in der konservativen Gruppe 13,7% der Patienten bei Diagnosestellung im Lymphknotenstadium N1, in der operativen Gruppe 14,4%. Im Stadium N2a lag der prozentuale Anteil bei 5,9% bzw. 2,6%, im Stadium N2b bei 3,9% bzw. 13,7%, im Stadium N2c bei 21,6% bzw. 11,1%. Ferner gab es im konservativen Kollektiv 6 Patienten im Stadium N3. Diese Verteilung unterschied sich statistisch signifikant ($p < 0,05$).

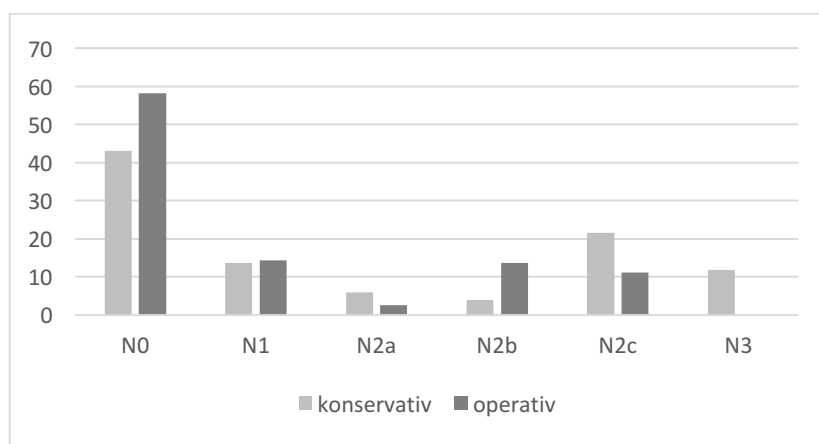


Abbildung 4: Prozentuale Häufigkeit der N-Stadien im konservativen und operativen Kollektiv

4.5 Therapiemodalitäten

4.5.1 Primär chirurgische Therapie des Erstkarzinoms

75% des Gesamtkollektivs wurden nach Erstdiagnose einer primär operativen Therapie unterzogen. Dabei wurden 80,4% mit einer Laryngektomie behandelt, 7,4% mit einer Laryngopharyngektomie, 7,8% mit einer laserassistierten Larynxteilresektion, 1,3% mit einer partiellen Resektion via lateraler Pharyngotomie, 1,3% je mit einer horizontalen und frontolateralen Teilresektion sowie ein Patient mit einer suprakrikoidalen Teilresektion. Die jeweilig durchgeführte Therapiemodalität in Abhängigkeit des T-Stadiums zeigt Tabelle 9.

Drei Patienten lehnten die empfohlene primär operative Therapie ab und entschieden sich für eine primäre Radiochemotherapie. Alle drei Patienten hatten Karzinome der Supraglottis mit den Stadien T4N2cM0, T3N0M0 bzw. T4N2aM0.

Von den operierten Patienten wurden 90,8 % (n = 139) in sano (R0) reseziert. Bei 14 Patienten (9,2%) konnte der gesamte Tumor nicht entfernt werden, sodass entweder histologisches oder makroskopisches Resttumorgewebe vorhanden war (R1/2). Davon bekamen 6 Patienten eine adjuvante Radiatio, 7 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie und ein Patient verweigerte eine adjuvante Therapie.

Therapiemodalität	T-Stadium n (%)		Gesamtsumme n (%)
	T3	T4	
Primär konservative Therapie, davon	23 (23,7)	28 (26,2)	51 (25)
- primäre RT	4	3	7
- primäre RCT	19	25	44
Operative Therapie, davon	74 (76,3)	79 (73,8)	153 (75)
- Laserteilresektion	11	1	12
- Horizontale Teilresektion	2	0	2
- Frontolaterale Teilresektion	1	1	2
- Suprakrikoidale Teilresektion	0	1	1
- Laryngektomie	57	66	123
- Laryngopharyngektomie	3	8	11
- Partielle Resektion via lateraler Pharyngotomie	0	2	2
Gesamt	97 (100)	107 (100)	204 (100)

Tabelle 9: Zusammenhang Therapiemodalität und T-Stadium

Eine Neck Dissection wurde bei allen operativ therapierten Patienten (n = 153) durchgeführt. Dabei wurde bei 94,8% (n = 145) der Patienten eine bilaterale und bei 5,2% (n = 8) der Patienten eine unilaterale Neck Dissection vorgenommen.

Von den operativ behandelten Patienten bekamen 92,8% (n = 142) eine adjuvante Therapie. Diese Patienten erhielten eine Radiotherapie (n = 68) oder eine Radiochemotherapie (n = 74). Ferner gab es Patienten, die eine Radiotherapie ablehnten (n = 11).

4.5.2 Komplikationen

Bei 85,6% (n = 131) der operativ behandelten Patienten kam es zu keinen peri- und postoperativen Komplikationen. Insgesamt 22 Patienten (14,4%) entwickelten folgende Komplikationen: Kardiale Arrhythmien, Apoplex, Gefäßarrosion und Lungenembolie. Ferner entwickelten 18 Patienten (11,8%) eine pharyngokutane oder -tracheale Fistel.

4.5.3 Primäre Radiotherapie

Insgesamt wurden 7 Patienten (3,3%) mit einer primären Radiotherapie behandelt. Alle 7 Patienten hatten das Stadium T3. Bei drei Patienten war das Larynxkarzinom in der Supraglottis lokalisiert, bei je einem Patienten in Glottis und Subglottis und bei zwei Patienten in mehreren Etagen. Der Mittelwert der verwendeten Bestrahlungsintensität lag bei 70 Gray.

4.5.4 Primäre Radiochemotherapie

Insgesamt wurden 44 Patienten (21,6%) mit einer primären Radiochemotherapie behandelt. 19 Patienten (43,2%) davon waren im Stadium T3, 25 Patienten (56,8%) im Stadium T4. Von allen Patienten mit primärer Radiochemotherapie wiesen 23 Patienten (52,3%) den Tumor in der Supraglottis auf, 6 Patienten (13,6%) in der Glottis, einer (2,3%) in der Subglottis und 14 Patienten (31,8%) über mehrere Etagen. Auch hier lag der Mittelwert der verwendeten Bestrahlungsintensität bei 70 Gray. Die verwendeten Substanzen waren vor allem 5-Fluoruracil, Cisplatin und Cetuximab. Zu Komplikationen unter der Radiochemotherapie kam es bei 2 Patienten (4,0%). Ein Patient erlitt einen nicht tödlichen Myokardinfarkt und ein Patient entwickelte eine Larynxfistel.

4.6 Rezidive

Im Gesamtkollektiv entwickelten 33 Patienten (16,2%) ein Rezidiv (vgl. Tabelle 10). Insgesamt kam es neben Lokalrezidiven ($n = 5$) und lokoregionären Rezidiven ($n = 11$) zu Fernmetastasen ($n = 13$) sowie zu synchronen lokoregionären Rezidiven mit Fernmetastasen ($n = 4$), vgl. Abbildung 5.

In der Subgruppenanalyse entwickelten 26 Patienten (17,0%) in der operativen Gruppe und 7 Patienten (13,7%) in der konservativen Gruppe ein Rezidiv. Ein signifikanter Unterschied konnte hierbei nicht nachgewiesen werden ($p = 0,814$ im Logrank-Test). Das TNM-Stadium der beiden Lokalrezidive in der Supraglottis in der konservativ therapierten Gruppe lautete T4N2M0G3 und wurde durch eine Biopsie gesichert. Die drei Lokalrezidive in der operativen Gruppe stellten alle peristomale Rezidive dar.

Von allen Patienten mit Fernmetastasen ($n = 17$) hatten 76,5% ($n = 13$) Lungenmetastasen, sodass dies die Prädilektionsstelle der Fernmetastasen darstellte.

	Konservative Therapie (n = 51) n (%)	Operative Therapie (n = 153) n (%)	Gesamtkollektiv (n = 204) n (%)
Lokalrezidiv	2 (28,6)	3 (11,5)	5 (15,2)
Lokoregionär	3 (43,0)	8 (30,8)	11 (33,3)
Fernmetastasen	2 (28,6)	11 (42,3)	13 (39,4)
Lokoregionär und Fernmetastasen	0 (0)	4 (15,4)	4 (12,1)
Rezidive gesamt	7 (13,7)	26 (17,0)	33 (16,2)

Tabelle 10: Vergleich der Rezidive im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv

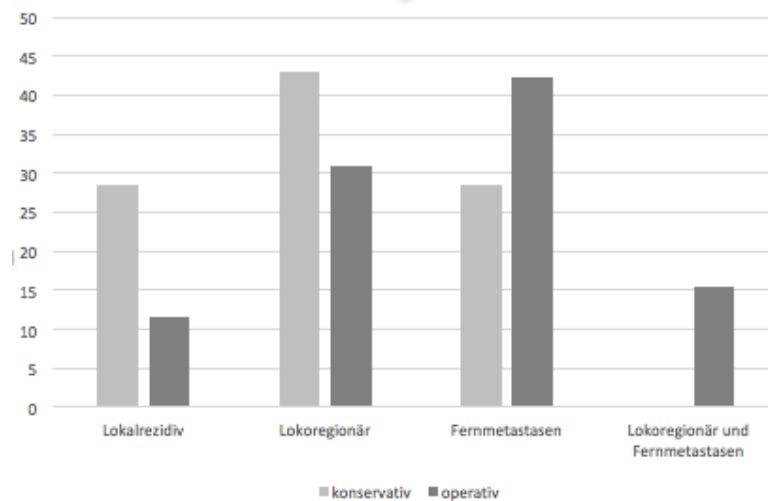


Abbildung 5: Vergleich der Rezidive im konservativen und operativen Kollektiv

4.6.1 Therapie und – komplikationen der Rezidive

Die Therapie der insgesamt 33 Rezidivfälle wurde mit folgenden Modalitäten durchgeführt:

- Laserresektion (n = 2)
- Offene Wedgeresektion (pulmonal) (n = 1)
- Lymphknoten-Exstirpation (n = 1)
- Neck Dissection (n = 2)
- Adjuvante Radiatio (n = 2)
- Adjuvante Radiochemotherapie (n = 2)
- Palliative Radiochemotherapie (n = 17)
- Palliative Therapie ohne Radiochemotherapie (n = 10)

Ferner verweigerte ein Patient der konservativen Gruppe eine Salvage-Laryngektomie und zwei Patienten mit palliativer Radiochemotherapie brachen diese aufgrund von Nebenwirkungen ab. Bei einem Patienten der konservativen Gruppe kam es unter Radiochemotherapie zu einem Myokardinfarkt und drei Patienten der operativen Gruppe entwickelten rhythmogene Störungen.

4.6.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität

Vergleicht man das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität, so lag kein signifikanter Unterschied vor (vgl. Abbildung 6: $p = 0,814$ im Logrank-Test). Das RFÜ von 5 Jahren betrug circa 76,0% in der konservativen Gruppe und 74,0% in der operativen Gruppe.

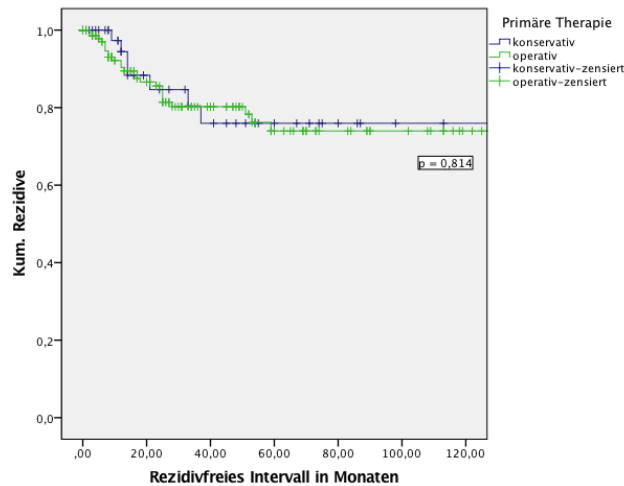


Abbildung 6: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität im Gesamtkollektiv

4.6.3 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des TNM-Stadiums

Bei der Untersuchung der Rezidivrate in Abhängigkeit des T-Stadiums bei Erstdiagnose konnte kein signifikanter Unterschied analysiert werden ($p = 0,987$ im Logrank-Test). Das RFÜ von 5 Jahren lag bei circa 78,6% im Stadium T3 und bei 74,1% im Stadium T4. Ferner konnte auch in der Subgruppenanalyse aller T3-Karzinome bzw. aller T4-Karzinome kein signifikanter Vorteil einer Therapiemodalität auf das RFÜ untersucht werden ($p = 0,535$ bzw. $p = 0,375$ im Logrank-Test).

Außerdem wurde der N-Status zum Zeitpunkt der Diagnose und sein Einfluss auf die Rezidivrate überprüft. Wie in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 7 dargestellt, konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,002$ im Logrank-Test) zwischen den beiden Gruppen N- (negativer Lymphknotenstatus) und N+ (positiver Lymphknotenstatus) festgestellt werden. Die 5-Jahres-Rezidivrate lag bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt bei circa 85,9%, bei jenen mit positivem Lymphknotenbefund hingegen bei 56,6%.

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde der Einfluss des Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose auf das RFÜ in der primär operativ therapierten Gruppe und der primär konservativ therapierten Gruppe gegenübergestellt (vgl. Abbildung 8 & Abbildung 9). Dabei konnte im operativen Kollektiv ein signifikant besseres Outcome für die Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (N-) festgestellt werden (vgl. Abbildung 8: $p = 0,002$, 5-JÜR N- = 86,6%, N+ = 49,5%), wohingegen im konservativen Kollektiv kein signifikanter Unterschied analysiert werden konnte (vgl. Abbildung 9: $p = 0,292$, 5-JÜR N- = 84,0%, N+ = 69,6%).

Darüber hinaus wurde in einer weiteren Subgruppenanalyse (N+ vs. N-) der Einfluss der Therapiemodalität (konservativ vs. operativ) auf das RFÜ getestet (vgl. Abbildung 10 & Abbildung 10). Dabei konnte weder in der Gruppe der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei ED (vgl. Abbildung 10: $p = 0,359$, 5-JÜR konservative Therapie = 69,6%, operative Therapie = 49,5%) noch in der Gruppe der Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (vgl. Abbildung 10: $p = 0,960$, 5-JÜR konservative Therapie = 84,0%, operative Therapie = 86,6%) ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der Therapiemodalität auf das RFÜ gezeigt werden.

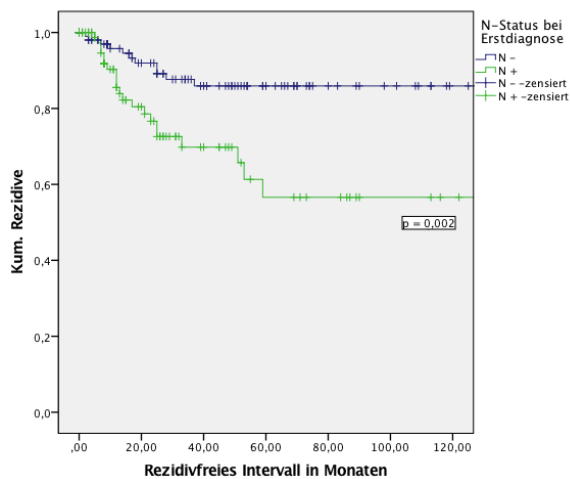


Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des N-Status im Gesamtkollektiv

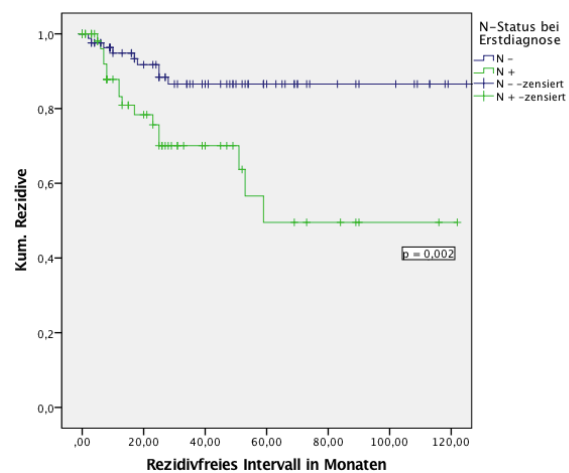


Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des N-Status im operativen Kollektiv

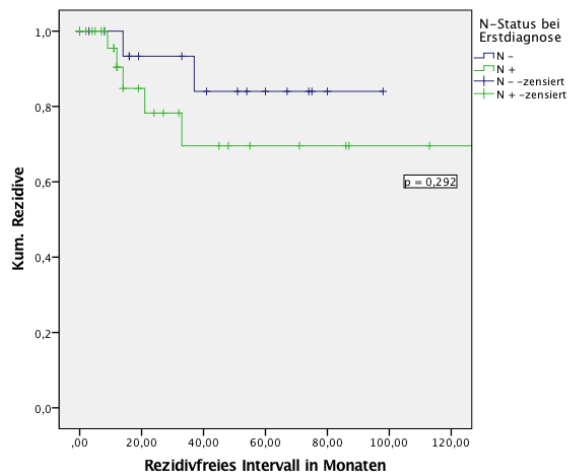


Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des N-Status im konservativen Kollektiv

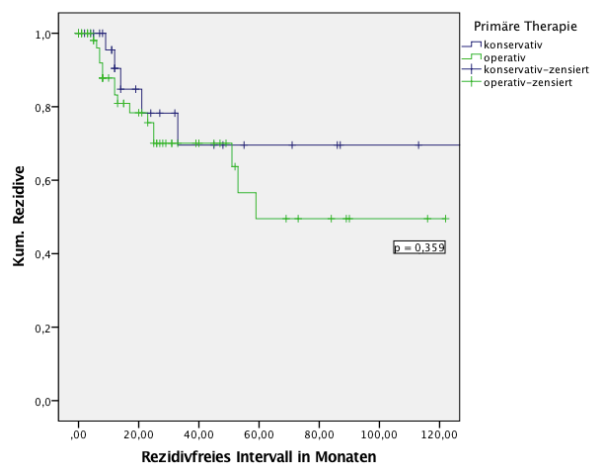


Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei ED

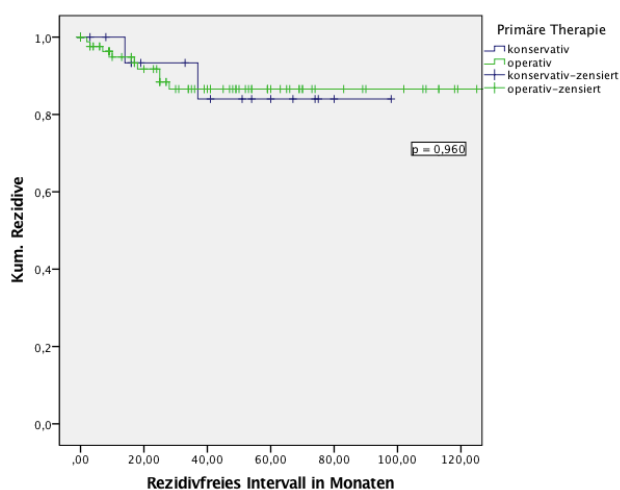


Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei ED

Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen und nur in palliativer Zielsetzung behandelt wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

4.6.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des R-Status

Ferner wurde der R-Status im operativen Kollektiv und dessen Einfluss auf das RFÜ analysiert. Wie die Überlebensgrafik in Abbildung 11 zeigt, lag kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem R-Status nach OP und dem RFÜ vor ($p = 0,446$ im Logrank-Test). In der Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich jedoch eine Tendenz zum längeren RFÜ bei R0-Resektion.

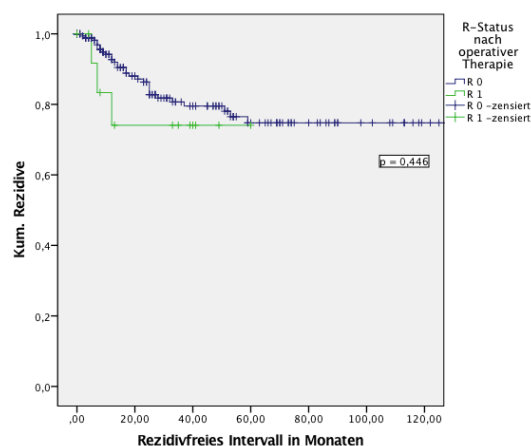


Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des R-Status nach Operation

4.7 Überlebensanalyse

Der Mittelwert der Nachbeobachtungszeit lag bei 39 Monaten (SD = 34,2). Die Endpunkte der Analyse waren lebend, tumorabhängiger Tod, tumorunabhängiger Tod, Lost-in-follow-up und Todesursache nicht ermittelbar (s. Tabelle 11).

Patienten mit Lost-in-follow-up-Status erfüllten eines der folgenden Kriterien: einerseits keine oder eine fehlende Dokumentation des Krankenverlaufs ab Entlassung, andererseits fehlende Nachkontrollen in domo.

Ereignis	Konservative Therapie (n = 51) n (%)	Operative Therapie (n = 153) n (%)	Gesamtkollektiv (n = 204) n (%)
Lebend	15 (29,4)	68 (44,4)	83 (40,7)
Tumorabhängiger Tod	23 (45,1)	29 (19,0)	52 (25,5)
Tumorunabhängiger Tod	7 (13,7)	51 (33,3)	58 (28,4)
Lost-in-follow-up	4 (7,8)	5 (3,3)	9 (4,4)
Todesursache nicht ermittelbar	2 (3,9)	0 (0,0)	2 (1,0)
Gesamt	51	153	204

Tabelle 11: Häufigkeit der Ereignisse im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv

4.7.1 Gesamtüberleben

Ferner wurde das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität, des T-Stadiums zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des N-Status untersucht.

Bei Patienten mit primär operativer Therapie zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit primär konservativer Therapie kein signifikant besseres Gesamtüberleben (vgl. Abbildung 13: $p = 0,650$, 5-JÜR konservative Therapie = 39,5%, operative Therapie = 42,1%).

Bezüglich des T-Stadiums konnte keine signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens gezeigt werden ($p = 0,637$, 5-JÜR T3 = 38,9%, T4 = 44,1%).

In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben weder im operativen Kollektiv ($p = 0,406$; 5-JÜR T3 = 40,7%, T4 = 48,9%) noch im konservativen Kollektiv ($p = 0,690$, 5-JÜR T3 = 16,5%, T4 = 31,6%) signifikant von dem T-Stadium bei Erstdiagnose abhängt.

Ebenso konnte in einer weiteren Subgruppenanalyse keine signifikante Beeinflussung auf das Gesamtüberleben aller Patienten mit T3-Stadium bei Erstdiagnose (vgl. Abbildung 14: $p = 0,391$, 5-JÜR operative Therapie = 40,7%, konservative Therapie = 33,1%), bzw. aller Patienten mit T4-Stadium bei Erstdiagnose (vgl. Abbildung 12: $p = 0,870$, 5-JÜR operative Therapie = 44,0%, konservative Therapie = 44,3%) durch die Therapiemodalität (konservativ vs. operativ) aufgezeigt werden.

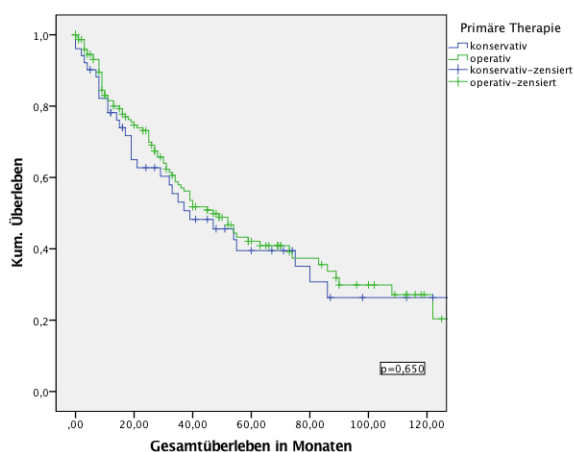


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiemodalitäten im Gesamtkollektiv

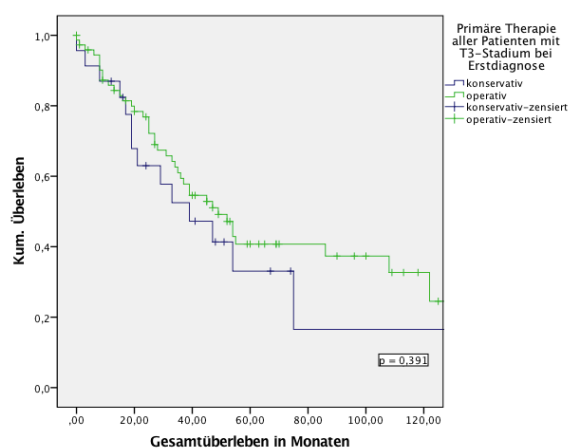


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität aller Patienten mit T3-Stadium bei ED

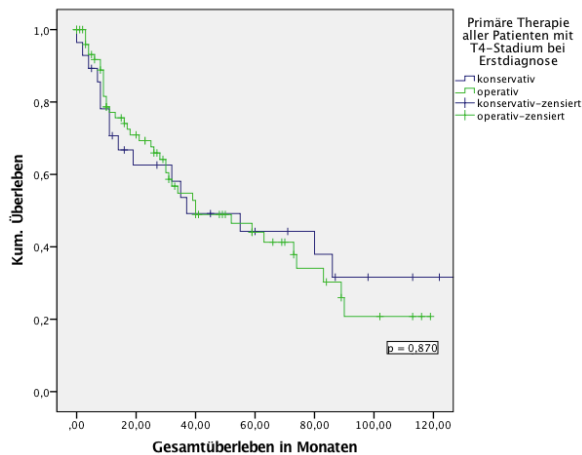


Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität aller Patienten mit T4-Stadium bei ED

Eine signifikante Beeinflussung auf das Gesamtüberleben konnte hingegen durch den N-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gezeigt werden ($p = 0,001$). Abbildung 12 zeigt ein signifikant besseres Gesamtüberleben bei negativem Lymphknotenbefund zum Zeitpunkt der ED (5-JÜR $N^- = 52\%$, $N^+ = 28\%$).

In der Subgruppenanalyse konnte im operativen Kollektiv ebenfalls ein signifikant besseres Gesamtüberleben bei negativem Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (vgl. Abbildung 13: $p < 0,001$, 5-JÜR $N^- = 54,0\%$, $N^+ = 25,0\%$) analysiert werden. Wohingegen im konservativen Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen N-Status bei Erstdiagnose und Gesamtüberleben hergestellt werden konnte (vgl. Abbildung 15: $p = 0,758$, 5-JÜR $N^- = 44,6\%$, $N^+ = 35,2\%$).

Eine weitere Subgruppenanalyse, in der der Einfluss der Therapiemodalität auf die Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose einerseits (vgl. Abbildung 16: $p = 0,257$, 5-JÜR operative Therapie = $25,0\%$, konservative Therapie = $35,2\%$) und negativem Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose andererseits (vgl. Abbildung 17: $p = 0,209$, 5-JÜR operative Therapie = $54,0\%$, konservative Therapie = $44,6\%$) untersucht wurde, kam zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis.

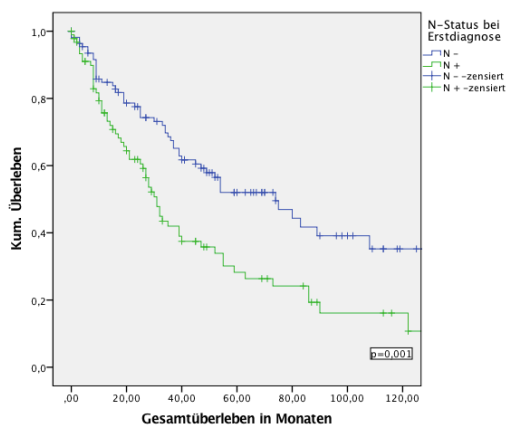


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im Gesamtkollektiv

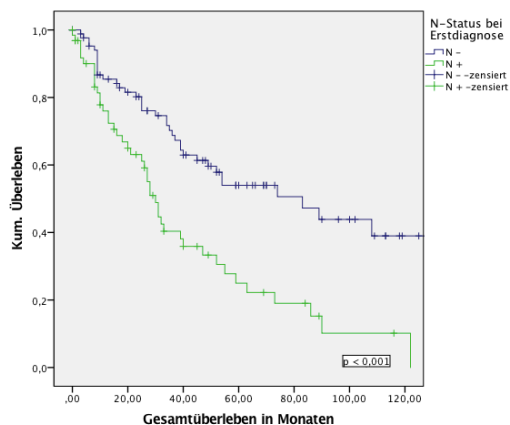


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im operativen Kollektiv

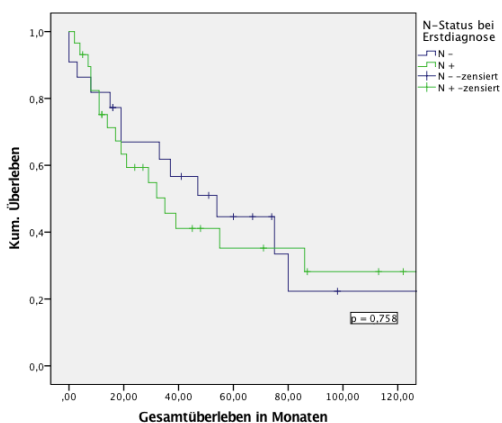


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im konservativen Kollektiv

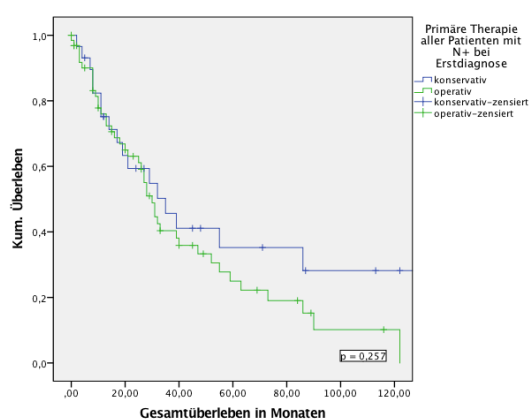


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei ED

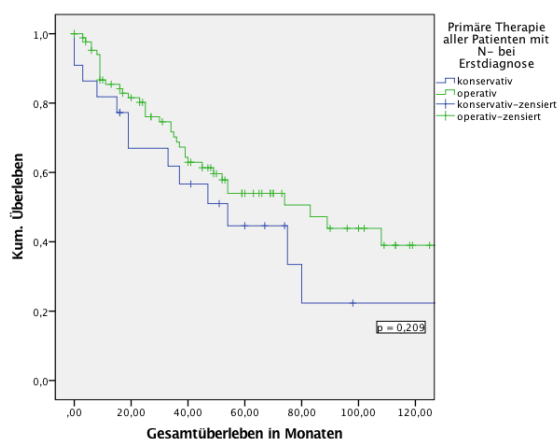


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei ED

4.7.2 Krankheitsspezifisches Überleben

Hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens zeigte sich für die untersuchten Therapiemodalitäten ein signifikanter Unterschied ($p = 0,002$ im Logrank-Test) zugunsten der operativen Therapie (vgl. Abbildung 18: 5-JÜR operative Therapie = 72,9%, konservative Therapie = 46,3%).

Es konnte hingegen kein signifikanter Unterschied im krankheitsspezifischen Überleben und dem T-Stadium bei Erstdiagnose analysiert werden ($p = 0,460$, 5-JÜR T3 = 67,4%, T4 = 63,1%). In der weiteren Subgruppenanalyse konnte jedoch für T3-Karzinome ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben im operativen Kollektiv festgestellt werden (vgl. Abbildung 19: $p = 0,004$, 5-JÜR: operative Therapie = 75,6%, konservative Therapie = 45,5%), wohingegen im Stadium T4 zwar kein signifikanter Unterschied, jedoch ein Trend zum besseren Outcome mit operativer Therapie untersucht werden konnte (vgl.

Abbildung 20: $p = 0,081$, 5-JÜR: operative Therapie = 74,2%, konservative Therapie = 44,5%). Ferner wurde das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit des T-Stadiums bei Erstdiagnose im operativen ($p = 0,354$, 5-JÜR T3 = 75,6%, T4 = 70,3%) und konservativen Kollektiv ($p = 0,907$, 5-JÜR T3 = 45,5%, T4 = 48,4%) untersucht und blieb ohne eine statistische Signifikanz.

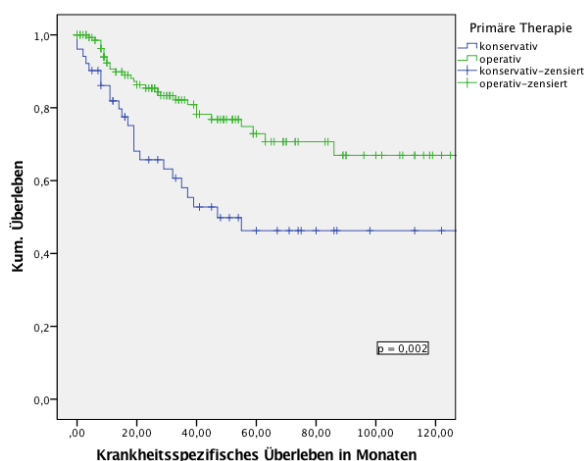


Abbildung 18: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität im Gesamtkollektiv

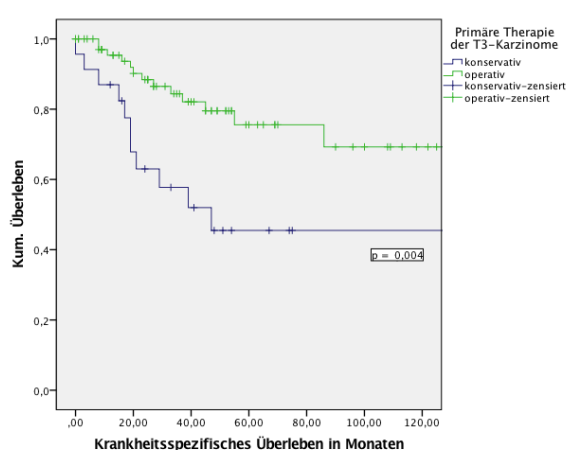


Abbildung 19: Krankheitsspezifisches Überleben der T3-Karzinome in Abhängigkeit der Therapiemodalität

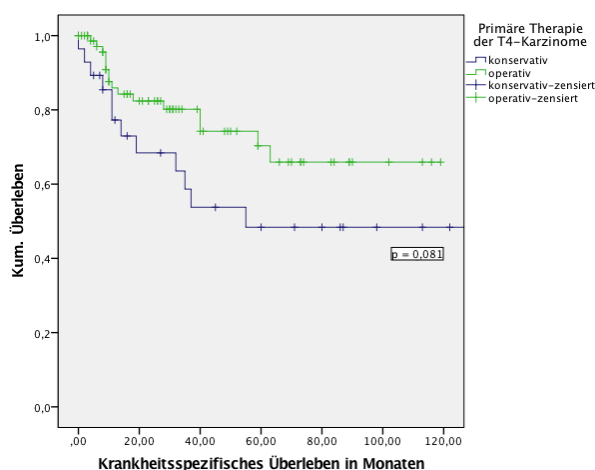


Abbildung 20: Krankheitsspezifisches Überleben der T4-Karzinome in Abhängigkeit der Therapiemodalität

Gleichwohl konnte ein signifikanter Unterschied (vgl. Abbildung 21: $p < 0,001$ im Logrank-Test) im krankheitsspezifischen Überleben zugunsten eines negativen (5-JÜR: $N^- = 82,0\%$) im Vergleich zu einem positiven Lymphknotenstatus (5-JÜR: $N^+ = 46,8\%$) bei Erstdiagnose analysiert werden.

Die Subgruppenanalyse, welche das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit des N-Status bei Erstdiagnose im operativen (vgl. Abbildung 22: $p < 0,001$, 5-JÜR $N^+ = 52,8\%$; $N^- = 84,5\%$) und konservativen Kollektiv (vgl. Abbildung 23: $p = 0,238$, 5-JÜR $N^+ = 36,6\%$, $N^- = 58,3\%$) untersuchte, wies einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose im operativen Kollektiv nach.

Ferner blieb die Analyse des krankheitsspezifisches Überlebens in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose sowohl im operativen (5-JÜR = $52,8\%$) als auch im konservativen Kollektiv (5-JÜR = $42,7\%$) ohne statistische Signifikanz (vgl. Abbildung 24: $p = 0,237$).

Außerdem zeigte eine weitere Subgruppenanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil im krankheitsspezifischen Überleben für Patienten mit negativem Lymphknotenstatus, die operativ therapiert wurden im Gegensatz zu Patienten, die konservativ therapiert wurden (Abbildung 25: $p = 0,008$, 5-JÜR operative Therapie = $84,5\%$, konservative Therapie = $58,3\%$).

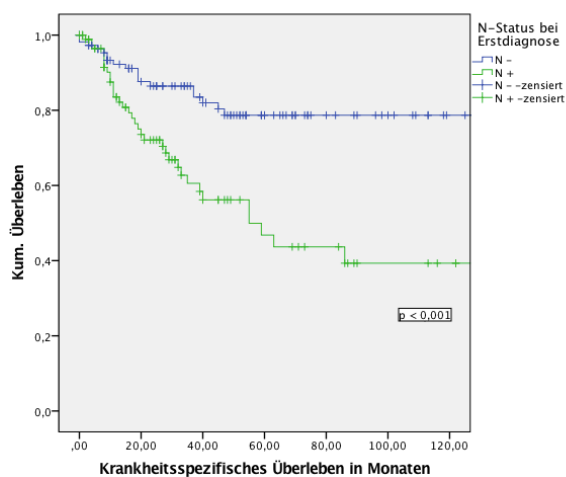


Abbildung 21: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im Gesamtkollektiv

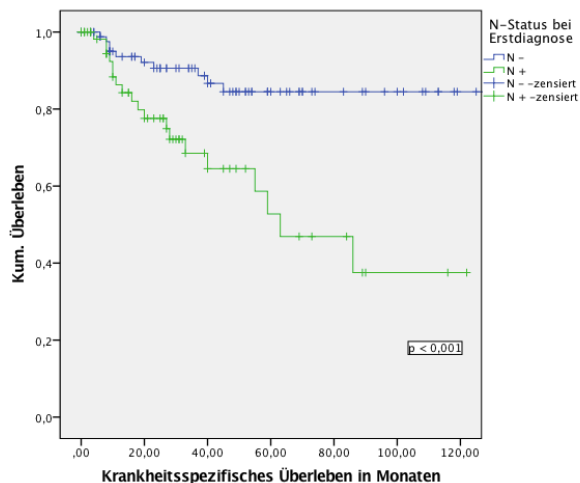


Abbildung 22: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im operativen Kollektiv

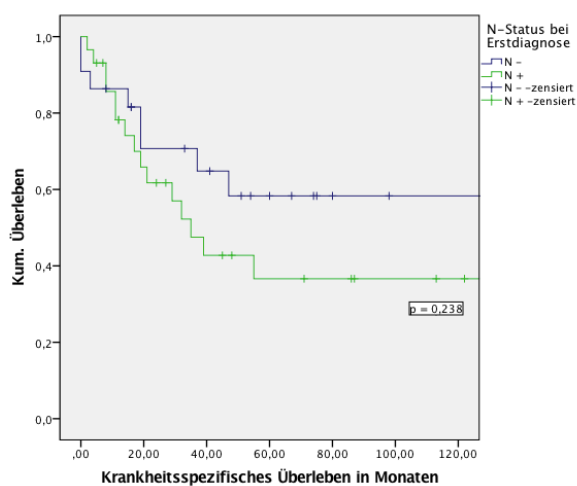


Abbildung 23: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im konservativen Kollektiv

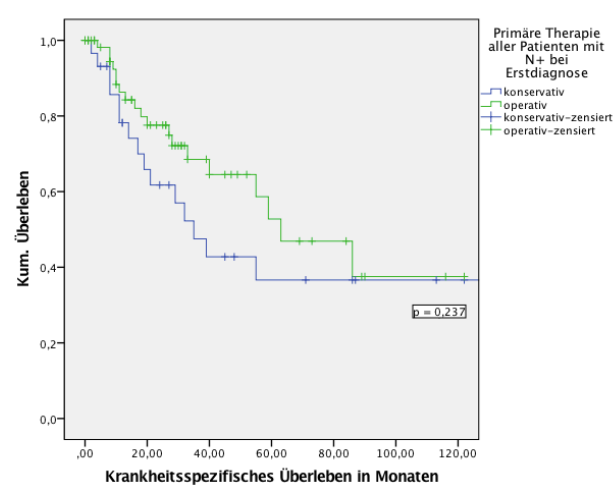


Abbildung 24: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei ED

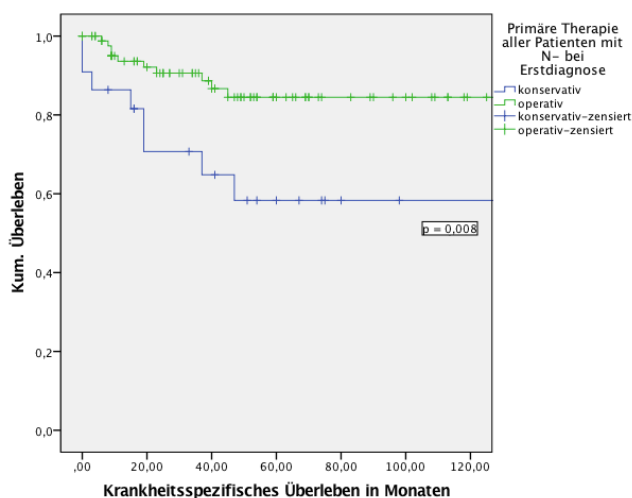


Abbildung 25: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei ED

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss unterschiedlicher Therapiekonzepte im Sinne einer chirurgischen Resektion mit oder ohne adjuvanter Radiochemotherapie sowie einer primären Radio(chemo)therapie bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen im Stadium T3 und T4 hinsichtlich des klinischen Verlaufs und Überlebens der Patienten. Trotz einer Vielzahl an mehrheitlich retrospektiven Studien herrscht nach wie vor kein abschließender Konsens darüber, welche Patienten vom jeweiligen Verfahren am besten profitieren. Demnach werden in der klinischen Routine beide Therapiemodalitäten als gleichwertig betrachtet und die Wahl des Therapiekonzepts unterliegt meist der individuellen Präferenz und den Erfahrungswerten des jeweiligen Kopf-Hals-Tumorzentrums.

In dieser monoinstitutionellen Studie wurden anhand einer fallzahlenstarken Kohorte insbesondere das rezidivfreie sowie das krankheitsspezifische und das Gesamtüberleben analysiert. Die gewonnenen Daten sollen einerseits dazu dienen, die gängigen Therapiekonzepte im Speziellen am Kopf-Hals-Tumorzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München im Sinne einer internen Qualitätskontrolle bewerten zu können und andererseits einen Beitrag zur grundlegenden Entscheidungsfindung im Allgemeinen zu leisten.

In der vorliegenden Stichprobe manifestierte sich das fortgeschrittene Larynxkarzinom (Stadium T3/4) häufiger bei Männern als bei Frauen (Verhältnis 8:1). Es konnte ein mittleres Erkrankungsalter von 62 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) festgestellt werden, welches bei einem Mittelwert von 62 Jahren im Gesamtkollektiv der Geschlechter- und Altersverteilung der Literatur entspricht (Peller et al., 2016; Succo et al., 2018).

Bezüglich der Lokalisationsverteilung der Karzinome zeigte sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch im konservativen Kollektiv ein relativ überproportionales Vorkommen supraglottischer Karzinome (40,2% bzw. 51,0%). Da die meisten Glottiskarzinome aber bereits im Stadium T1/2 diagnostiziert und therapiert werden, erklärt dies das relativ häufigere Auftreten supraglottischer Karzinome (O'Neill et al., 2014). Im operativen Kollektiv zeigte sich kongruent zur Literatur als Prädilektionsstelle die Glottis (Salvador-Coloma & Cohen, 2016). Karzinome der Subglottis (5,4%) zeigten sich in unserer Studie wie auch in der Literatur selten (Forastiere, Ismaila, & Wolf, 2018).

Ein positiver Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose fortgeschrittener Larynxkarzinome (T3/4) trat in der vorliegenden Arbeit bei 54,6% der Patienten auf und zeigte damit eine vergleichbare Häufigkeit wie in der Literatur (Buckley & MacLennan, 2000; Layland, Sessions, & Lenox, 2005).

Gleichwohl zeigte sich die postoperative Komplikationsrate in unserer Studie mit 14,4% (kardiale Arrhythmien, Apoplex, Gefäßarrosion, Lungenembolie, pharyngokutane oder – tracheale Fisteln) vergleichbar mit der Literatur, welche zwischen Häufigkeiten von 11,8% bis 28,5% schwankt (Goepfert et al., 2017; Mowery, Light, & Clayburgh, 2018; Stankovic, Milisavljevic, Zivic, Stojanov, & Stankovic, 2015; Verma, Panda, Mehta, Mann, & Mehra, 1989).

Die vorliegende Studie umfasst eine der fallzahlenstärksten Kollektive mit T3-/T4-klassifizierten Larynxkarzinomen, die in einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 39 Monaten hinsichtlich des weiteren klinischen Verlaufs ausgewertet werden konnten. Dabei zeigte sich insbesondere bei T3-Karzinomen ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben für jene Patienten, die einer operativen Therapie zugeführt werden konnten im Vergleich zu Patienten mit primärer Radio(chemo)therapie ($p = 0,004$). Ebenso zeigte sich ein selbiger Trend für Tumoren im Stadium T4 ($p = 0,081$), sodass im Gesamtkollektiv ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben für die Patienten mit operativer Therapie festgestellt werden konnte ($p = 0,002$). Darüber hinaus konnte der Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose als wichtiger prognostischer Faktor identifiziert werden, da für Patienten mit negativem Lymphknotenstatus sowohl im rezidivfreien ($p = 0,002$) und im krankheitsspezifischen Überleben ($p = 0,001$), als auch im Gesamtüberleben ($p = 0,001$) ein Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bestimmt werden konnte. Die Analyse des rezidivfreien sowie Gesamtüberlebens in Bezug auf die Therapiemodalität zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Nach wie vor existiert kein Goldstandard für die Therapie fortgeschrittener Larynxkarzinome. Laut der aktuellen AWMF-Leitlinie „Larynxkarzinom“ (Konsultationsfassung) sollen fortgeschrittene Larynxkarzinome „entweder mittels primärer Resektion gefolgt von adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie oder mittels primärer Radiochemotherapie behandelt werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Juni 2018).

In der Literatur wurden bislang lediglich zwei randomisiert kontrollierte Studien veröffentlicht, die ein gleiches Outcome unter operativer bzw. konservativer Therapie beschreiben. Jedoch stellte die konservative Therapie hierbei eine Induktionstherapie mit anschließender Bestrahlung bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie oder eventueller Salvage-Laryngektomie im Falle fehlenden Ansprechens dar. Dieses Konzept stellt in der heutigen

klinischen Routine keinen Standard dar, sodass diese Studien nur bedingt vergleichbar sind. (Forastiere et al., 2003; Medicine, 1991)

Die aktuelle Datenlage aus retrospektiven Arbeiten beschreibt tendenziell einen Überlebensvorteil für Patienten mit chirurgischer Therapie (Dziegielewski et al., 2012). Prospektive, randomisiert kontrollierte Studien, die die gängigen Therapiekonzepte (ohne Induktionschemotherapie) vergleichen, liegen zum aktuellen Zeitpunkt hingegen nicht vor.

Um die aktuellen Daten unserer Studie in die größtenteils uneinheitliche Literatur einordnen zu können, bedarf es zunächst einen Blick in die Vergangenheit der Therapie des fortgeschrittenen Larynxkarzinoms.

Während jahrzehntelang als Therapie der Wahl die Laryngektomie galt, wurde erstmals in den 70er Jahren beobachtet, dass nach primärer Chemotherapie bei Larynxkarzinomen häufig eine Remission möglich war und nach erfolgreichem Ansprechen durch anschließende Bestrahlung vereinzelt Heilung erreicht werden konnte (Hong et al., 1985). Dies veranlasste in den 80er und 90er Jahren die Veterans Affairs Laryngeal Study Group (VALSG) und die European Organization for Research (EORTC) zur Durchführung zweier großer randomisierter Studien. Bei beiden Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Überlebensraten der organerhaltenden Therapie mittels primärer Radio(chemo)therapie im Vergleich zur primären Laryngektomie nicht unterscheiden (2-Jahresüberlebensrate je 68%) und dass jeder zweite Larynx erhalten werden konnte (Forastiere et al., 2003; Medicine, 1991). Kritisch sollte hier jedoch der kurze Nachbeobachtungszeitraum von lediglich zwei Jahren gesehen werden, der keine belastbare Aussage über die 5-JÜR zulässt.

In den 90er Jahren wurde diese Schlussfolgerung durch Studien der GETTEC (Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou) (Richard et al., 1998) und der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group (Forastiere et al., 2003), sowie durch zwei Metaanalysen (Blanchard et al., 2011; Pignon & Bourhis, 1995) bestätigt, sodass die Radio(chemo)therapie als ebenbürtige Alternative zur Laryngektomie gesehen wurde.

Seit 2005 wurden jedoch die ersten Studien publiziert, welche eine Abnahme des Überlebens bei Patienten mit Larynxkarzinom beobachteten (Carvalho, Nishimoto, Califano, & Kowalski, 2005). Hoffman et al. analysierten alle Patienten mit Larynxkarzinom von 1985 bis 2001 aus der National Cancer Database (NCDB) und veröffentlichten einen signifikanten Rückgang des Gesamtüberlebens bei Larynxkarzinomen (von 68,1% auf 62,8) bei gleichzeitiger Zunahme der durchgeführten Radio(chemo)therapien (von 2,3% auf 13,2%) unter gleichzeitigem Rückgang der Laryngektomierate (von 19,2% auf 14,6%) (Hoffman et al., 2006).

Daraufhin publizierten Chen et al. 2011 in einer Erweiterung der Studie von Hoffman et al. eine Zunahme des Mortalitätsrisikos um 13 % bei Patienten, die mit einer Radio(chemo)therapie behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die eine Laryngektomie erhielten (Chen, Fedewa, & Zhu, 2011). Seitdem wird die Therapie des fortgeschrittenen Larynxkarzinoms kontrovers in der Literatur diskutiert, ohne bisher einen abschließenden Konsens gefunden zu haben (Sanabria et al., 2017).

In diesen Kontext sind nun auch die Ergebnisse unserer Stichprobe einzuordnen.

Einerseits gibt es in der Literatur Studien, welche, simultan zu unseren Ergebnissen, ein signifikant besseres Outcome im krankheitsspezifischen Überleben der operativen gegenüber der konservativen Therapiemodalität zeigen konnten. So analysierten Megwalu et al. 5349 Patienten mit fortgeschrittenem Larynxkarzinom (Stadium III und IV) zwischen 1992 und 2009 und konnten einen signifikanten Vorteil ($p < 0,001$) einer operativen im Vergleich zu einer primären Radio(chemo)therapie nachweisen (Megwalu, Sikora, & Surgery, 2014). Zu diesem Überlebensnachteil in der konservativ therapierten Gruppe kam es, obwohl diese Gruppe weniger Tumore im Stadium IV hatte als die Gruppe mit operativer Therapie (49,8% vs. 67,9%). Mit der gleichen Datengrundlage und der zusätzlichen Elimination von Confoundern (Selektionsbias) publizierten O'Neill et al. ein um 18% besseres Gesamtüberleben bei Patienten mit Laryngektomie (O'Neill et al., 2014). In einer kanadischen Studie aus dem Jahr 2012 mit 285 Patienten hatte die Gruppe mit Radio(chemo)therapie, obwohl sie weniger männliche Patienten (72% vs. 81%), weniger Patienten mit Stadium IV (45% vs. 74%) und weniger Patienten mit Stadium T4 (23% vs. 68%) enthielt, ein signifikant schlechteres Outcome als Patienten mit operativer Therapiemodalität (Dziegielewski et al., 2012).

Analog zu unserer Subgruppenanalyse findet sich in der Literatur eine Studie, welche einen signifikanten Vorteil der operativen Modalität bei T3-Karzinomen ($p = 0,007$) und lediglich einen Trend bei T4-Karzinomen ($p = 0,08$) beschrieb (Haapaniemi et al., 2016). Auch Karlsson et al. zeigten analog zu unseren Ergebnissen einen nicht signifikanten Trend bei T4-Karzinomen zum besseren krankheitsspezifischen Überleben mit operativer Therapie auf (Karlsson, Al-Azzawe, Aziz, Hurman, & Finizia, 2014). Eine Studie aus den Niederlanden hingegen kam zu dem Schluss, dass bei T3-Karzinomen die Therapiemodalität keine Auswirkung auf das Überleben hatte. Bei T4-Karzinomen hingegen zeigte sich mit operativer Therapie ein signifikanter Überlebensvorteil im Gesamtüberleben ($p < 0,001$) (Timmermans, de Gooijer, Hamming-Vrieze, Hilgers, & van den Brekel, 2015).

In einer großangelegten Studie mit 451 Patienten detektierten Gourin et al. bei Patienten im Stadium IV in der Radio(chemo)therapie-Gruppe ein zweifach höheres Risiko zu versterben, als in der Gruppe mit Laryngektomie (Gourin et al., 2009). Auch Rosenthal et al. kamen zu diesem Ergebnis, obwohl die Gruppe mit der operativen Therapie mehr Patienten mit positivem Lymphknotenstatus einschloss und somit ein schlechteres Outcome suggerieren würde (Rosenthal et al., 2015).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen unseres Kollektivs steht neben den oben bereits genannten Studien der Veterans Affairs Laryngeal Study Group (VALSG) und der European Organization for Research (EORTC) eine Studie aus den USA, in der kein Unterschied im Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalitäten analysiert werden konnte (Elegbede et al., 2015). Jedoch enthielt die Gruppe mit den konservativ therapierten Patienten weniger männliche (62% vs. 73%), weniger komorbide Patienten (16% vs. 24%) und weniger Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (12% vs. 28%). Mit dieser Konstellation könnte es in der Analyse auf Basis eines potentiellen Selektionsbias zu einer falsch hohen Überlebensrate gekommen sein.

Auch in einer deutschen Studie von Rades et al. und einer schwedischen Studie konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität gezeigt werden, jedoch wurden in diesen Studien Hypopharynxkarzinome eingeschlossen, was bei unseren Daten nicht der Fall war (Karlsson et al., 2014; Rades, Schroeder, Bajrovic, & Schild, 2011). Bis dato gibt es keine Studie, die ein Vorteil im Outcome fortgeschrittener Larynxkarzinome durch eine primäre Radio(chemo)therapie statt einer primär operativen Therapie belegt.

In unserer Studie konnte außerdem der Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als ein wichtiger Faktor identifiziert werden, der unabhängig von der Therapiemodalität einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat (Gesamtüberleben: $p = 0,001$; RFÜ: $p = 0,002$; Krankheitsspezifisches Überleben: $p < 0,001$). Konform zu unseren Ergebnissen, scheint nach Gourin et al. das Mortalitätsrisiko bei einem positiven Lymphknotenstatus 2,29 (Stadium N2) bzw. 2,96 (Stadium N3) mal höher als bei einem negativen Lymphknotenstadium (N0) zu sein (Gourin et al., 2009). Weitere Studien konnten diesen Zusammenhang ebenfalls übereinstimmend belegen (Ganly et al., 2009; Karlsson et al., 2014; Pezier et al., 2014; Rosenthal et al., 2015).

Obwohl die vorgestellten Studien mehrheitlich einen Vorteil operativer Konzepte suggerieren, bleibt der Wunsch nach larynxerhaltenden multimodalen Therapiekonzepten zu suchen

omnipräsent - besteht doch eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten nach Laryngektomie. Den größten Einfluss auf die Lebensqualität hat laut aktuellen Studien das Vorhandensein eines permanenten Tracheostomas, welches zu psychologischen und kosmetischen Problemen führt (DeSanto, Olsen, Perry, Rohe, & Keith, 1995; Forastiere, Ismaila, Lewin, et al., 2018). Darüber hinaus steht der Verlust der Stimme im Zentrum der postoperativen Umstellung. Diesem kann jedoch durch Methoden, wie dem Erlernen der Ruktussprache oder dem Einsetzen von Stimmprothesen, entgegengewirkt werden. Schluckprobleme durch Stenosen des Neopharynx sowie die herabgesetzte Fähigkeit zu schmecken und zu riechen sind ebenso mit einer verminderten postoperativen Lebensqualität assoziiert (DeSanto et al., 1995; Forastiere, Ismaila, Lewin, et al., 2018).

Neben den oben erörterten Auswirkungen auf das Überleben, birgt auch die organerhaltende Therapiealternative der Radiochemotherapie spezifische Risiken in Form der Spättoxizität, die sorgfältig erwogen werden sollten. Diese kann sich in einer progredienten Dysphagie mit Aspirationsgefahr manifestieren und wird durch die bei der Bestrahlung entstandenen Schleimhautulzerationen mit konsekutiven Strikturen hervorgerufen. Ferner wird die Motilität des Pharynx durch die strahleninduzierte Fibrose der Pharynxmuskulatur beeinträchtigt, sodass laut einer Analyse aller RTOG- (Radiation Therapy Oncology Group) Studien ca. 75% der Spätfolgen nach Radiochemotherapie Schluckstörungen und Aspiration darstellen (Forastiere et al., 2003). Außerdem kann es zu Halsmuskulaturfibrose, Spätödemen im Larynx, Neuropathien, Vernarbungen und andauernder Aspirationsgefahr kommen, die in der Notwendigkeit eines permanenten Tracheostomas münden können (Langendijk et al., 2008). Aus Gründen der Spättoxizität folgerten die Autoren einer großangelegten, retrospektiven, monozentrischen Studie aller T4a-Larynxkarzinome von 1983-2011, dass die Laryngektomie die Therapie der Wahl unter funktionellen Gesichtspunkten darstelle und nur bei wenigen, kleinen T4-Tumoren mit geringer Schildknorpelbeteiligung ein Organerhalt durch Radiochemotherapie eine Option darstelle (Rosenthal et al., 2015).

Grundsätzlich erscheint der Vergleich der Überlebensraten verschiedener Studien erschwert, da sich mitunter erhebliche Diskrepanzen im Studiendesign und bei der Rekrutierung der Therapiegruppen zeigen. Im Allgemeinen existiert in der Literatur eine uneinheitliche Definition des Begriffs „fortgeschrittene Larynxkarzinome“. In einigen Studien werden damit, wie in unserer Studie, die T3/4- Stadien subsummiert. Andere Autoren orientieren sich jedoch an den UICC Stadien III/IV, sodass folglich ein „fortgeschrittenes“ Larynxkarzinom bereits

ein T2N+-Stadium abbildet und bis zu einem T4aN+-Stadium variieren kann.

Eine weitere Limitation stellt die Diagnose der Stimmlippenfixation dar. Diese definiert den Übergang eines T2 in ein T3 Glottiskarzinom (vgl. Kapitel 1.6) und wird klinisch mit einem Laryngoskop bzw. Stroboskop festgestellt. Folglich kann die Detektion einer Stimmlippenfixation und die daraus resultierende Stadieneinteilung je nach Professionalisierungsgrad signifikanten Schwankungen unterliegen (Nawka & Konderding, 2012). In den zentralen Studien der Veterans Affairs Laryngeal Study Group (VALSG) und der European Organization for Research (EORTC) wiesen 45% der Patienten eine Stimmlippenfixation auf. Als Resultat könnten womöglich glottische T2- zu T3-Karzinomen klassifiziert worden sein mit entsprechend begünstigendem Effekt auf die Überlebensrate.

Ferner variieren die Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien. In unseren Daten wurden auch subglottische Karzinome eingeschlossen, welche im Allgemeinen eine schlechtere Prognose haben. In der zentralen Studie der European Organization for Research (EORTC) hingegen stellten subglottische Karzinome ein Ausschlusskriterium dar (Sanabria et al., 2017). Dies könnte zu einer falsch hohen Überlebensrate in der konservativen Gruppe geführt haben. In anderen Studien wurden zudem teilweise Hypopharynxkarzinome eingeschlossen (Rades et al., 2011).

Neben allgemeinen Limitationen retrospektiver Studien, sollten bei der Interpretation der vorliegenden Daten folgende Punkte im Speziellen kritisch hervorgehoben werden:

Der beobachtete Nachsorgezeitraum bei unseren Patienten fiel unterschiedlich lang aus, da ab dem Cut-off-Wert (06.04.2017) der Verlauf der Patienten nicht mehr beurteilt wurde, unabhängig vom Datum der Erstdiagnose. Ferner mussten einige Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, da ihre Daten unvollständig erhoben wurden und retrospektiv nicht wiederhergestellt werden konnten. Darüber hinaus zogen es manche Patienten vor ihre Nachsorge bei einem niedergelassenen ärztlichen Kollegen durchzuführen, was zu einer Dokumentationslücke führte und ein typisches „Dilemma“ retrospektiver Überlebensanalysen darstellt (Haas, Hauser, & Ganzer, 2001). Dies führte schlussendlich dazu, dass die beiden Gruppen konservative vs. operative Therapie nicht gleich groß waren (52 vs. 153 Patienten) und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse mitberücksichtigt werden.

Zusätzlich kann es zu einer Diskrepanz der vom Tumorboard empfohlenen Therapie und der jeweiligen Präferenz des Patienten kommen. Dieser Selektionsbias ist nur unzureichend retrospektiv zu erheben, sodass davon auszugehen ist, dass ein Teil der Patienten die im

onkologischen Sinne nicht optimalste Therapieform wählen.

Dies kann insbesondere der Fall sein, wenn sich Patienten bei Charakteristiken des Tumorwachstums, die die Erfolgchance einer Radio(chemo)therapie kompromittieren (z.B. Knorpelinfiltration der Aryhöcker oder des Schildknorpels), gegen eine Laryngektomie entschieden.

Zudem kann in retrospektiven Arbeiten nur erschwert herausgearbeitet werden, inwiefern ein erhöhtes Maß an prätherapeutischer Komorbidität des Patienten die Wahl des jeweiligen Therapiekonzeptes bestimmte. Diesbezüglich ist anzunehmen, dass ein gewisser Teil der komorbiden Patienten sowie Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand der konservativen Therapie zugeführt wurden.

Zusammenfassend kann hervorgehoben werden, dass wenngleich in unserer Studie ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben zugunsten der operativen Therapiemodalität, insbesondere im Stadium T3, gezeigt werden konnte, jede Therapieentscheidung individuell auf den Patientenwunsch, seinen Allgemeinzustand, seine Risikofaktoren und seine Vortherapien abgestimmt sein sollte. Um den Therapiepfad des Patienten nach bestmöglicher Evidenz zu beeinflussen, bedarf es insbesondere prospektiver Studien, die sich durch eine standardisierte Datenerhebung auszeichnen und somit einen Vergleich der Überlebensanalysen ermöglichen.

6. Zusammenfassung

Die Behandlung fortgeschrittener Larynxkarzinome stellt im Spannungsverhältnis aus onkologischen und funktionellen Zielen eine bislang äußerst komplexe Entscheidungsfindung dar, sodass bis dato keine optimale Therapiestrategie nach allgemeingültigen Kriterien der evidenzbasierten Medizin definiert werden konnte. Die zahlreichen Behandlungsmöglichkeiten erstrecken sich neben der Laryngektomie über die einerseits zunehmend kehlkopferhaltende Chirurgie, sowie andererseits organerhaltende konservative Therapiekonzepte mit Bestrahlung und Chemotherapie.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Therapiekonzepte fortgeschrittener Larynxkarzinome (T3/4) zu reevaluieren und die Prognose hinsichtlich des Überlebens zu prüfen.

Dafür wurde eine retrospektive Analyse mit 204 Patienten durchgeführt, die im Erhebungszeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2014 an der Klinik und Poliklinik der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München aufgrund der Diagnose eines T3/4-Larynxkarzinoms selektiert und mittels operativer Therapie (n = 153) bzw. konservativer Radio(chemo)therapie (n = 51) behandelt wurden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 39 Monaten.

Im krankheitsspezifischen Überleben zeigte sich insbesondere bei T3-Karzinomen ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit operativer Therapie im Vergleich zu Patienten mit primärer Radio(chemo)therapie (p = 0,004). Ein selbiger Trend konnte für Tumoren im Stadium T4 verzeichnet werden (p = 0,081). Im Gesamtkollektiv konnte somit ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben für jene Patienten, die einer operativen Therapie zugeführt wurden, festgestellt werden (p = 0,002).

Darüber hinaus beeinflusste ein positiver Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose das Gesamtüberleben (p = 0,001), das krankheitsspezifische Überleben (p = 0,001), sowie das rezidivfreie Überleben (p = 0,002) signifikant schlechter.

Um die optimale Behandlung für jeden Patienten zu finden, müssen die jeweiligen Vor- und Nachteile der Therapiemodalität sorgfältig überprüft werden. Dafür werden weitere prospektive, randomisiert kontrollierte Studien benötigt, die die Entscheidungsfindung erleichtern können.

Schlussendlich sollte die Wahl der optimalen Therapie des Patienten mit fortgeschrittenem Larynxkarzinom immer der Maxime eines bestmöglichen onkologischen Outcomes bei gleichzeitig höchstem Maß an Funktionalität und Lebensqualität folgen.

7. Anhang

Larynxkarzinom T3/4	Konservative Therapie n = 51 n (%)	Operative Therapie n = 153 n (%)	Gesamtkollektiv	p
Ereignis				
Lebend	15 (29,4)	68 (44,4)	83 (40,7)	
Tumorabhängiger Tod	23 (45,1)	29 (19,0)	52 (25,5)	
Tumorunabhängiger Tod	7 (13,7)	51 (33,3)	58 (28,4)	
Lost-in-follow-up	4 (7,8)	5 (3,3)	9 (4,4)	
Todesursache nicht ermittelbar	2 (3,9)	0	2 (1,0)	
Gesamt	51	153	204	
Rezidivfreies Intervall in Monaten				0,169 ^d
Mittelwert geschätzt nach Kaplan-Meier	130,1	117,5	121,8	
Gesamtüberleben in Monaten				0,650 ^d
mittleres Gesamtüberleben geschätzt nach Kaplan-Meier	59,4	62,6	62,2	
Krankheitsspezifisches Überleben in Monaten				0,002^d
mittleres krankheitsspezifisches Überleben geschätzt nach Kaplan Meier	73,6	100,1	93,7	

Tabelle 12 Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs und der Subgruppen mit p-Wert; d = Logrank-Test

Larynxkarzinome T3/4	Konservative Therapie n = 51 n (%)	Operative Therapie n = 153 n (%)	Gesamtkollektiv n = 204 n (%)	p
Alter Erstdiagnose in Jahren				
Mittelwert, +-SD; [Median]	65 ± 10,1;[65]	61± 9,6;[61]	62 ± 9,9;[62]	0,005^a
Geschlecht				0,808 ^b
weiblich	6 (11,8)	20 (13,1)	26 (12,7)	
männlich	45 (88,2)	133 (86,9)	178 (87,3)	
Gesamt	51	153	204	
Tumorlokalisation				0,004^c
Supraglottis	26 (51,0)	56 (36,6)	82 (40,2)	
Glottis	7 (13,7)	59 (38,6)	66(32,4)	
Subglottis	2 (3,9)	9 (5,9)	11 (5,4)	
Mehrere Etagen	16 (31,4)	29 (19,0)	45 (22,1)	
Gesamt	51	153	204	
T-Status				0,6862 ^b
T3	23 (45,1)	74 (48,4)	97 (47,5)	
T4	28 (54,9)	79 (51,6)	107 (52,5)	
Gesamt	51	153	204	
N-Status				0,075 ^c
N0	22 (43,1)	89 (58,2)	111 (54,4)	
N1	7 (13,7)	22 (14,4)	29 (14,2)	
N2a	3 (5,9)	4 (2,6)	7 (3,4)	
N2b	2 (3,9)	21 (13,7)	23 (11,3)	
N2c	11 (21,6)	17 (11,1)	28 (13,7)	
N3	6 (11,8)	0 (0,0)	6 (2,9)	
Gesamt	51	153	204	
M-Stadium				
M0	51 (25)	153 (75)	204	
Gesamt	51	153	204	
Grading				
G1	1 (2,0)	4 (2,6)	5 (2,5)	
G2	26 (51,0)	70 (45,8)	96 (47,1)	
G3	24 (47,1)	78 (51,0)	102 (50,0)	
G4	0	1 (0,7)	1 (0,5)	
Gesamt	51	153	204	
Operative Therapie	0	153 (75)	153 (75)	
Laserteilresektion	0	12 (7,8)	12 (7,8)	
Horizontale Teilresektion	0	2 (1,3)	2 (1,3)	
Frontolaterale Teilresektion	0	2 (1,3)	2 (1,3)	
Suprakrikoidale Teilresektion	0	1 (0,7)	1 (0,7)	
Laryngektomie	0	123 (80,4)	123 (80,4)	
Laryngopharyngektomie	0	11 (7,4)	11 (7,4)	
Partielle Resektion via lateraler Pharyngotomie	0	2 (1,3)	2 (1,3)	
keine Operation	51 (25)	0	51 (25)	
Gesamt	51	153	204	

Operative Therapie abgelehnt	0	3	3	
Neck Dissection				
Unilateral	0	8 (5,2)	8 (4,0)	
Bilateral	0	145 (94,8)	145 (71,0)	
Keine ND	51 (100)	0	51 (25,0)	
Gesamt	51	153	204	
Adjuvante Therapie				
RT	0	68 (44,4)	68 (33,3)	
RCT	0	74 (48,4)	74 (36,3)	
keine	51 (100)	0	51 (25,0)	
RT abgelehnt	0	11 (7,2)	11 (5,4)	
Gesamt	51	153	204	
Primär konservative Therapie				
RT	7 (13,7)	0	7 (3,3)	
RCT	44 (86,3)	0	44 (21,6)	
Keine	0	153 (100)	153 (75,0)	
Gesamt	51	153	204	
R-Status				
R0	0	139 (90,8)	139 (90,8)	
R1	0	14 (9,2)	14 (9,2)	
Gesamt	0	153	153	
Komplikationen				
Lungenembolie	0	1 (0,7)	1 (0,5)	
Rhythmogene Störung	0	1 (0,7)	1 (0,5)	
zerebrovaskuläres Ereignis	0	1 (0,7)	1 (0,5)	
Gefäßarrosion	0	1 (0,7)	1 (0,5)	
Pharyngokutane Fistel	0	18 (11,8)	18 (8,8)	
Myokardinfarkt	1 (2,0)	0	1 (0,5)	
Larynxfistel	1 (2,0)	0	1 (0,5)	
Keine Komplikationen	49 (96,1)	131 (85,6)	180 (88,2)	
Gesamt	51	153	204	
KVD in Tagen				
Mittelwert, ±SD; [Median]	Nicht erhoben	20,5 ±12,5 [17]	20,5 ±12,5 [17]	
Rezidive	7 (13,7)	26 (17,0)	33 (16,2)	0,814 ^d
Kein Rezidiv	44 (86,3)	127 (83,0)	171 (83,8)	
Gesamt	51	153	204	
Lokalrezidiv	2 (28,6)	3 (11,5)	5 (15,2)	
Lokoregionär	3 (43,0)	8 (30,8)	11 (33,3)	
Fernmetastasen	2 (28,6)	11 (42,3)	13 (39,4)	
Lokoregionär und Fernmetastasen	0 (0)	4 (15,4)	4 (12,1)	
Rezidive gesamt	7	26	33	

Operative Therapie				
Laserresektion	0	2 (7,7)	2 (6,1)	
Offene Wedge-Resektion	0	1 (3,8)	1 (3,0)	
LK-Extirpation	0	1 (3,8)	1 (3,0)	
keine Operation	6 (85,7)	22 (84,7)	28 (84,9)	
Operation abgelehnt	1 (14,3)	0	1 (3,0)	
Gesamt	7	26	33	
Neck Dissection				
bilateral	3 (42,9)	2 (7,7)	5 (15,2)	
Keine ND	4 (57,1)	24 (92,3)	28 (84,8)	
Gesamt	7	26	33	
Adjuvante Therapie				
RT	2 (28,6)	0	2 (6,1)	
RCT	0	2 (7,7)	2 (6,1)	
keine	5 (71,4)	24 (92,3)	29 (87,8)	
Gesamt	7	26	33	
Primär konservative Therapie				
RT	0	0	0	
RCT	0	2 (7,7)	2 (6,1)	
Palliative RCT	4 (57,1)	13 (50,0)	17 (51,5)	
Palliative Therapie ohne RCT	2 (28,6)	8 (30,8)	10 (30,3)	
Keine	1 (14,3)	3 (11,5)	4 (12,1)	
Gesamt	7	26	33	
Komplikationen				
Myokardinfarkt	1 (14,3)	0	1 (3,0)	
Rhythmogene Störung	0	3 (11,5)	3 (9,1)	
Keine Komplikationen	6 (85,7)	23 (88,5)	29 (87,9)	
Gesamt	7	26	33	

Tabelle 13 Vergleich verschiedener Merkmale im Gesamtkollektiv und den Subgruppen mit p-Wert; a = T-Test für unabhängige Stichproben, b = Chi-Quadrat-Test, c = exakter Test nach Fisher, d = Logrank-Test

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Normalverteilungskurve der Altersverteilung im Gesamtkollektiv	23
Abbildung 2: Altersverteilung im konservativen und operativen Kollektiv.....	23
Abbildung 3: Prozentuale Häufigkeit der T-Stadien im konservativen und operativen Kollektiv	24
Abbildung 4: Prozentuale Häufigkeit der N-Stadien im konservativen und operativen Kollektiv	25
Abbildung 5: Vergleich der Rezidive im konservativen und operativen Kollektiv.....	28
Abbildung 6: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität im Gesamtkollektiv	29
Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des N-Status im Gesamtkollektiv ...	30
Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des N-Status im operativen Kollektiv	30
Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei ED.....	31
Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des N-Status im konservativen Kollektiv	31
Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei ED.....	31
Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des R-Status nach Operation.....	32
Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität aller Patienten mit T3-Stadium bei ED	33
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiemodalitäten im Gesamtkollektiv	33
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität aller Patienten mit T4-Stadium bei ED	34
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im Gesamtkollektiv	35
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im operativen Kollektiv	35
Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im konservativen Kollektiv	35
Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei ED.....	35
Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der primären Therapiemodalität aller Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei ED.....	35
Abbildung 21: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität im Gesamtkollektiv	36
Abbildung 22: Krankheitsspezifisches Überleben der T3-Karzinome in Abhängigkeit der Therapiemodalität	36
Abbildung 23: Krankheitsspezifisches Überleben der T4-Karzinome in Abhängigkeit der Therapiemodalität	37
Abbildung 24: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im Gesamtkollektiv	38
Abbildung 25: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im operativen Kollektiv.....	38
Abbildung 26: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit des N-Status bei ED im konservativen Kollektiv.....	38

Abbildung 27: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit der primären
Therapiemodalität aller Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei ED 38

Abbildung 28: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit der primären
Therapiemodalität aller Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei ED 38

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (Patriarca, Ferretti, & Zanetti, 2017).....	12
Tabelle 2: UICC-Stadien (Theissing, 2006)	12
Tabelle 3: Grading nach UICC (Patriarca et al., 2017).....	13
Tabelle 4: Metastasierungswege in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation (Werner, 1995)	16
Tabelle 5: Lymphknotenstationen (Robbins et al., 2002).....	17
Tabelle 6: Alters- und Geschlechtsverteilung im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv;.....	22
Tabelle 7: Verteilung der Tumorlokalisationen im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv	23
Tabelle 8: N-Status im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv	24
Tabelle 9: Zusammenhang Therapiemodalität und T-Stadium	26
Tabelle 10: Vergleich der Rezidive im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv	27
Tabelle 11: Häufigkeit der Ereignisse im konservativen, operativen und Gesamtkollektiv....	32
Tabelle 12 Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs und der Subgruppen mit p-Wert; d = Logrank-Test.....	48
Tabelle 13 Vergleich verschiedener Merkmale im Gesamtkollektiv und den Subgruppen mit p-Wert; a = T-Test für unabhängige Stichproben, b = Chi-Quadrat-Test, c = exakter Test nach Fisher, d = Logrank-Test.....	51

10. Literaturverzeichnis

- Altieri, A., Bosetti, C., Talamini, R., Gallus, S., Franceschi, S., Levi, F., La Vecchia, C. (2002). Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. *Br J Cancer*, *87*(11), 1227-1229. doi:10.1038/sj.bjc.6600638
- Arnold, W. G., Uwe. (2011). *Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*: G. Thieme.
- Blanchard, P., Baujat, B., Holostenco, V., Bourredjem, A., Baey, C., Bourhis, J., group, M.-C. C. (2011). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*, *100*(1), 33-40. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.036
- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Cohen, R. B., Jones, C. U., Sur, R. K., Ang, K. K. (2010). Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, *11*(1), 21-28. doi:10.1016/S1470-2045(09)70311-0
- Bosetti, C., Gallus, S., Trichopoulou, A., Talamini, R., Franceschi, S., Negri, E., & La Vecchia, C. (2003). Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *12*(10), 1091-1094.
- Bourhis, J., Sire, C., Graff, P., Gregoire, V., Maingon, P., Calais, G., Auperin, A. (2012). Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, *13*(2), 145-153. doi:10.1016/S1470-2045(11)70346-1
- Buckley, J. G., & MacLennan, K. (2000). Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck*, *22*(4), 380-385.
- Carvalho, A. L., Nishimoto, I. N., Califano, J. A., & Kowalski, L. P. (2005). Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*, *114*(5), 806-816. doi:10.1002/ijc.20740
- Castellsagué, X., Alemany, L., Quer, M., Halc, G., Quirós, B., Tous, S., Neck Cancer Study, G. (2016). HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *108*(6), djv403-djv403. doi:10.1093/jnci/djv403
- Chen, A. Y., Fedewa, S., & Zhu, J. (2011). Temporal trends in the treatment of early- and advanced-stage laryngeal cancer in the United States, 1985-2007. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *137*(10), 1017-1024. doi:10.1001/archoto.2011.171
- De Schryver, A. (1992). Radiotherapy of laryngeal cancer. General principles and results in T1 and T2 cases. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, *46*(2), 187-195.

- DeSanto, L. W., Olsen, K. D., Perry, W. C., Rohe, D. E., & Keith, R. L. (1995). Quality of life after surgical treatment of cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *104*(10 Pt 1), 763-769. doi:10.1177/000348949510401003
- Dietz, A., Heimlich, F., Daniel, V., Polarz, H., Weidauer, H., & Maier, H. (2000). Immunomodulating effects of surgical intervention in tumors of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *123*(1 Pt 1), 132-139. doi:10.1067/mhn.2000.104669
- Dziegielewski, P. T., O'Connell, D. A., Klein, M., Fung, C., Singh, P., Alex Mlynarek, M., Seikaly, H. (2012). Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, *41 Suppl 1*, S56-64.
- Elegbede, A. I., Rybicki, L. A., Adelstein, D. J., Kaltenbach, J. A., Lorenz, R. R., Scharpf, J., & Burkey, B. B. (2015). Oncologic and Functional Outcomes of Surgical and Nonsurgical Treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottic Larynx. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, *141*(12), 1111-1117. doi:10.1001/jamaoto.2015.0663
- Forastiere, A. A., Goepfert, H., Maor, M., Pajak, T. F., Weber, R., Morrison, W., Cooper, J. (2003). Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, *349*(22), 2091-2098. doi:10.1056/NEJMoa031317
- Forastiere, A. A., Ismaila, N., Lewin, J. S., Nathan, C. A., Adelstein, D. J., Eisbruch, A., Wolf, G. T. (2018). Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, *36*(11), 1143-1169. doi:10.1200/jco.2017.75.7385
- Forastiere, A. A., Ismaila, N., & Wolf, G. T. (2018). Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*, *14*(2), 123-128. doi:10.1200/JOP.2017.027912
- Freije, J. E., Beatty, T. W., Campbell, B. H., Woodson, B. T., Schultz, C. J., & Toohill, R. J. (1996). Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol*, *17*(6), 386-390.
- Ganly, I., Patel, S. G., Matsuo, J., Singh, B., Kraus, D. H., Boyle, J., Shah, J. P. (2009). Predictors of outcome for advanced-stage supraglottic laryngeal cancer. *Head Neck*, *31*(11), 1489-1495. doi:10.1002/hed.21113
- Genden, E. M., Ferlito, A., Rinaldo, A., Silver, C. E., Fagan, J. J., Suarez, C., Wolf, G. T. (2008). Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer. *Head Neck*, *30*(1), 103-110. doi:10.1002/hed.20715
- Goepfert, R. P., Hutcheson, K. A., Lewin, J. S., Desai, N. G., Zafereo, M. E., Hessel, A. C., Gross, N. D. J. C. (2017). Complications, hospital length of stay, and readmission after total laryngectomy. *123*(10), 1760-1767.

- Gourin, C. G., Conger, B. T., Sheils, W. C., Bilodeau, P. A., Coleman, T. A., & Porubsky, E. S. (2009). The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*, *119*(7), 1312-1317. doi:10.1002/lary.20477
- Haapaniemi, A., Koivunen, P., Saarilahti, K., Kinnunen, I., Laranne, J., Aaltonen, L. M., neck. (2016). Laryngeal cancer in Finland: A 5-year follow-up study of 366 patients. *38*(1), 36-43.
- Haas, I., Hauser, U., & Ganzer, U. (2001). The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *258*(4), 177-183.
- Hoffman, H. T., Porter, K., Karnell, L. H., Cooper, J. S., Weber, R. S., Langer, C. J., Robinson, R. A. (2006). Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope*, *116*(9 Pt 2 Suppl 111), 1-13. doi:10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26
- Hong, W. K., Bromer, R. H., Amato, D. A., Shapshay, S., Vincent, M., Vaughan, C., et al. (1985). Patterns of relapse in locally advanced head and neck cancer patients who achieved complete remission after combined modality therapy. *Cancer*, *56*(6), 1242-1245.
- Jones, T. M., De, M., Foran, B., Harrington, K., & Mortimore, S. (2016). Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol*, *130*(S2), S75-S82. doi:10.1017/S0022215116000487
- Karamanou, M., Markatos, K., Lymperi, M., Agapitos, E., & Androutsos, G. (2017). A historical overview of laryngeal carcinoma and the first total laryngectomies. *J buon*, *22*(3), 807-811.
- Karlsson, T. R., Al-Azzawe, M., Aziz, L., Hurman, D., & Finizia, C. (2014). Survival outcome depending on different treatment strategies in advanced stages III and IV laryngeal cancers: an audit of data from two European centres. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *271*(3), 547-554. doi:10.1007/s00405-013-2657-z
- Kleinsasser, O. (1987). *Tumoren des Larynx und des Hypopharynx*.
- Koroulakis, A., & Agarwal, M. (2018). Cancer, Laryngeal. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.
- Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *14*(2), 467-475. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0551
- Kutta, H., Knipping, S., Claassen, H., & Paulsen, F. J. H. (2007). Update larynx: funktionelle Anatomie unter klinischen Gesichtspunkten. *55*(7), 583-598.
- Langendijk, J. A., Doornaert, P., Verdonck-de Leeuw, I. M., Leemans, C. R., Aaronson, N. K., & Slotman, B. J. (2008). Impact of late treatment-related toxicity on quality of life

- among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*, 26(22), 3770-3776. doi:10.1200/JCO.2007.14.6647
- Larkins, E., Blumenthal, G. M., Yuan, W., He, K., Sridhara, R., Subramaniam, S., Pazdur, R. (2017). FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Disease Progression on or After Platinum-Containing Chemotherapy. *Oncologist*, 22(7), 873-878. doi:10.1634/theoncologist.2016-0496
- Layland, M. K., Sessions, D. G., & Lenox, J. (2005). The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope*, 115(4), 629-639. doi:10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF). (Juni 2018). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 0,1 - Juni 2018, AWMF-Registernummer: 017/076OL
Retrieved from <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/> (abgerufen am 01.02.2019)
- Medicine, D. o. V. A. L. C. S. G. J. N. E. J. o. (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *324*(24), 1685-1690.
- Megwalu, U. C., Sikora, A. G. J. J. O. H., & Surgery, N. (2014). Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *140*(9), 855-860.
- Mowery, A., Light, T., & Clayburgh, D. (2018). Long-term Trends in Head and Neck Surgery Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 159(6), 1012-1019. doi:10.1177/0194599818785157
- Mozet, C., & Dietz, A. (2010). [Laryngeal neoplasms]. *Laryngorhinootologie*, 89(5), 295-315. doi:10.1055/s-0030-1253572
- Nawka, T., & Konerding, U. (2012). The interrater reliability of stroboscopy evaluations. *J Voice*, 26(6), 812 e811-810. doi:10.1016/j.jvoice.2011.09.009
- O'Neill, C. B., O'Neill, J. P., Atoria, C. L., Baxi, S. S., Henman, M. C., Ganly, I., & Elkin, E. B. (2014). Treatment complications and survival in advanced laryngeal cancer: a population-based analysis. *Laryngoscope*, 124(12), 2707-2713. doi:10.1002/lary.24658
- Pantel, M., & Guntinas-Lichius, O. (2012). [Laryngeal carcinoma: epidemiology, risk factors and survival]. *HNO*, 60(1), 32-40. doi:10.1007/s00106-011-2423-8
- Patriarca, S., Ferretti, S., & Zanetti, R. (2017). [TNM Classification of malignant tumours - Eighth edition: which news?]. *Epidemiol Prev*, 41(2), 140-143. doi:10.19191/EP17.2.P140.034

- Peller, M., Katalinic, A., Wollenberg, B., Teudt, I. U., & Meyer, J. E. (2016). Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998-2011. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273(6), 1481-1487. doi:10.1007/s00405-016-3922-8
- Pezier, T. F., Nixon, I. J., Joshi, A., Guerrero-Urbano, T., Oakley, R., Jeannon, J. P., & Simo, R. (2014). Factors predictive of outcome following primary total laryngectomy for advanced squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271(9), 2503-2509. doi:10.1007/s00405-013-2779-3
- Pignon, J. P., & Bourhis, J. (1995). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer: individual patient data vs literature data. *Br J Cancer*, 72(4), 1062-1063.
- Rades, D., Schroeder, U., Bajrovic, A., & Schild, S. E. (2011). Radiochemotherapy versus surgery plus radio(chemo)therapy for stage T3/T4 larynx and hypopharynx cancer - results of a matched-pair analysis. *Eur J Cancer*, 47(18), 2729-2734. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.013
- Ramroth, H., Dietz, A., Ahrens, W., & Becher, H. (2008). Occupational wood dust exposure and the risk of laryngeal cancer: A population based case-control study in Germany. *51(9)*, 648-655. doi:doi:10.1002/ajim.20605
- Ramroth, H., Dietz, A., & Becher, H. (2004). Interaction effects and population-attributable risks for smoking and alcohol on laryngeal cancer and its subsites. A case-control study from Germany. *Methods Inf Med*, 43(5), 499-504.
- Richard, J. M., Sancho-Garnier, H., Pessey, J. J., Luboinski, B., Lefebvre, J. L., Dehesdin, D., Hill, C. (1998). Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol*, 34(3), 224-228.
- Rinaldo, A., Ferlito, A., & Silver, C. E. (2008). Early history of neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 265(12), 1535-1538. doi:10.1007/s00405-008-0706-9
- Robbins, K. T., Clayman, G., Levine, P. A., Medina, J., Sessions, R., Shaha, A., Neck, S. (2002). 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*, 128(7), 751-758.
- Rosenthal, D. I., Mohamed, A. S., Weber, R. S., Garden, A. S., Sevak, P. R., Kies, M. S., Fuller, C. D. (2015). Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey. *Cancer*, 121(10), 1608-1619. doi:10.1002/cncr.29241
- Salvador-Coloma, C., & Cohen, E. (2016). Multidisciplinary Care of Laryngeal Cancer. *J Oncol Pract*, 12(8), 717-724. doi:10.1200/JOP.2016.014225
- Sanabria, A., Chaves, A. L. F., Kowalski, L. P., Wolf, G. T., Saba, N. F., Forastiere, A. A., Ferlito, A. (2017). Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx*, 44(1), 18-25. doi:10.1016/j.anl.2016.06.005

- Sharma, V. M., & Wilson, W. R. (1999). Radiosensitization of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with cisplatin during concomitant radiation therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 256(9), 462-465.
- Stankovic, M., Milisavljevic, D., Zivic, M., Stojanov, D., & Stankovic, P. J. J. B. (2015). Primary and salvage total laryngectomy. Influential factors, complications, and survival. *20(2)*, 527-539.
- Succo, G., Crosetti, E., Bertolin, A., Piazza, C., Molteni, G., Cirillo, S., Rizzotto, G. (2018). Treatment for T3 to T4a laryngeal cancer by open partial horizontal laryngectomies: Prognostic impact of different pathologic tumor subcategories. *Head Neck*, 40(9), 1897-1908. doi:10.1002/hed.25176
- Talamini, R., Bosetti, C., La Vecchia, C., Dal Maso, L., Levi, F., Bidoli, E., Franceschi, S. (2002). Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*, 13(10), 957-964.
- Tavani, A., Pelucchi, C., Parpinel, M., Negri, E., Franceschi, S., Levi, F., & La Vecchia, C. (2003). n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *Int J Cancer*, 105(1), 113-116. doi:10.1002/ijc.11018
- Theissing, J. A. W., Jochen; Rettinger, Gerhard (2006). *HNO-Operationslehre*: Thieme.
- Timmermans, A. J., de Gooijer, C. J., Hamming-Vrieze, O., Hilgers, F. J., & van den Brekel, M. W. (2015). T3-T4 laryngeal cancer in The Netherlands Cancer Institute; 10-year results of the consistent application of an organ-preserving/-sacrificing protocol. *Head Neck*, 37(10), 1495-1503. doi:10.1002/hed.23789
- Verma, A., Panda, N., Mehta, S., Mann, S., & Mehra, Y. J. I. j. o. c. (1989). Post laryngectomy complications and their mode of management--an analysis of 203 cases. *26(4)*, 247-254.
- Werner, J. A. (1995). Untersuchungen zum Lymphgefäßsystem von Mundhöhle und Rachen. [Experimental Studies on the Oral and Pharyngeal Lymphatic System]. *Laryngo-Rhino-Otol*, 74(10), 622-628. doi:10.1055/s-2007-997814
- Woods, J. E. (1982). Surgery for Cancer of the Larynx and Related Structures. *70(4)*, 520-521.

11. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Alexander Berghaus für die Überlassung dieses interessanten Themas bedanken, die meine Dissertation überhaupt ermöglichte.

Ferner gilt mein ausdrücklicher Dank Herrn Dr. med. Christian Jacobi für seine ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei dieser Arbeit, die dazu beigetragen hat, dass ich stets mit Freude daran arbeiten konnte.

Und schließlich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die stetige Inspiration und unermüdliche Unterstützung bedanken.