

**Aus der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie**

**(Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. C. F. Hess)**

**im Zentrum Radiologie**

**der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

---

**Onkologische Ergebnisse sowie objektive und subjektive Erfassung der Kehlkopffunktion**

**nach organerhaltender lasermikrochirurgischer Resektion**

**und adjuvanter Radio(chemo)therapie bei lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinomen**

-

**Eine Analyse der Therapieergebnisse an der Universitätsmedizin Göttingen**

## **Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades**

**der Medizinischen Fakultät**

**der Georg-August-Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von**

**Andreas Ewen**

**aus Prüm**

**Göttingen 2010**

**Dekan:** Prof. Dr. med. C. Frömmel

**I. Berichterstatter:** PD Dr. med. H. Christiansen

**II. Berichterstatter/in:**

**III. Berichterstatter/in:**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

---

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1 Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1 Einführung	3
1.2 Larynx	4
1.2.1 Die Anatomie des Larynx	4
1.2.2 Die Funktion des Larynx	6
1.3 Larynxkarzinome	7
1.3.1 Epidemiologie	7
1.3.2 Ätiologie	7
1.3.3 Morphologie	8
1.3.4 Prognose	8
1.4 Diagnostik vor kurativer Therapie	9
1.5 Therapie	10
1.5.1 Grundlagen therapeutischer Prinzipien/Optionen im Rahmen der kurativen Therapie	10
1.5.2 Grundlagen der operativen Verfahren bei der kurativen Therapie	11
1.5.3 Grundlagen der adjuvanten Strahlentherapie	13
1.5.4 Adjuvante Radiatio bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nach transoraler Lasermikrochirurgie	14
1.6 Lebensqualität	15
1.6.1 Definition der Lebensqualität durch die WHO	15
1.6.2 Erhebung der subjektiven Lebensqualität anhand der EORTC- Fragebögen	15
1.7 Erhebung objektiver Funktionseinschränkungen nach onkologischer Therapie im Kopf-Hals-Bereich	16
1.8 Ziel der Arbeit	17
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>18</b>
2.1 Patientenkollektiv / Einschlusskriterien	18
2.2 Untersuchungen vor der kurativen Therapie	19
2.3 Operation	20
2.4 Adjuvante Radio(chemo)therapie	21
2.4.1 Radiotherapie	21
2.4.2 Begleitende Chemotherapie	22
2.5 Nebenwirkungen der Radio(chemo)therapie	23
2.6 Nachsorgeuntersuchungen	23
2.7 Objektive und subjektive Bewertung der Lebensqualität sowie der Organfunktionen im Kopf-Hals-Bereich	24
2.7.1 Objektive Untersuchungsmethoden	25
2.7.1.1 Videoendoskopische Funktionsdiagnostik	25
2.7.1.2 Bodyplethysmographie	26
2.7.1.3 Göttinger Heiserkeitsdiagramm	27
2.7.2 Subjektive Untersuchungsmethoden	28
2.7.2.1 EORTC QLQ-C30-Fragebogen	28
2.7.2.2 EORTC QLQ- H&N 35-Fragebogen	30
2.7.2.3 Voice Handicap Index	31
2.7.2.4 RBH Index	32
2.8 Statistische Analyse	32

---

<b>3 Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1 Onkologische Ergebnisse	34
3.1.1 Nachbeobachtungszeit und Gesamtüberleben	34
3.1.2 Loko-Regionäre Rezidivkontrolle und Larynxerhalt	35
3.1.3 Häufigkeit und Lokalisation von Fernmetastasen	36
3.2 Untersuchung prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben und die lokalregionale Rezidivkontrolle	36
3.3 Akute und chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie	37
3.4 Ergebnisse der Untersuchungen, die im Rahmen der regulären Tumornachsorge erhoben wurden	38
3.4.1 QLQ-C30-Fragebogen	40
3.4.2 Item Dyspnoe des QLQ-C30-Fragebogens	42
3.4.3 QLQ H&N35-Fragebogen	43
3.4.4 Item Dysphagie und Speech des QLQ H&N35-Fragebogens	44
3.4.5 Voice-Handicap-Index-Fragebogen	46
3.4.6 R B H	48
3.4.7 Videoendoskopische Schluckdiagnostik	49
3.4.8 Bodyplethysmographie	50
3.4.9 Göttinger Heiserkeitsdiagramm	51
3.5 Vergleich der objektiven Funktionsuntersuchungen mit der subjektiven Lebensqualität	53
3.5.1 Objektive Aspiration im Verhältnis zu subjektiver Dysphagie	53
3.5.2 Subjektive Dyspnoe im Vergleich zu objektivem Atemwegswiderstand	54
3.5.3 Subjektive Stimmprobleme im Verhältnis zur objektivierten Irregularität der Stimme	55
3.5.4 Korrelationstabelle	56
<b>4 Diskussion</b>	<b>57</b>
4.1 Bewertung der onkologischen Ergebnisse im Vergleich zur Literatur	57
4.2 Transorale Lasermikrochirurgie im Vergleich zur radikalen Laryngektomie, auch unter Berücksichtigung der postoperativen Radiatio	60
4.3 Bewertung der objektiven Ergebnisse der Organfunktion und der subjektiven Erhebung der Lebensqualität im Rahmen der Nachsorge	61
4.4 Ausblick	65
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>7 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>8 Anhang</b>	<b>88</b>
8.1 TNM-Klassifizierung nach UICC	88
8.2 QLQ-C30-Fragebogen	90
8.3 H&N 35-Fragebogen	92
8.4 VHI-Fragebogen	94

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Einführung

Das Larynxkarzinom ist ein häufiges, weltweit verbreitetes Karzinom. In niedrigen UICC-Stadien I und II (Union Internationale Contre le Cancer 2009, Genf, Schweiz) betragen die Heilungschancen durch eine primäre Operation oder eine primäre Bestrahlung 80-90 % (Marioni et al. 2006). Lokal fortgeschrittene Karzinome (UICC-Stadien III und IVA/B) werden durch eine primäre Operation mit adjuvanter Radio(chemo)therapie (Pradier et al. 2005) oder durch primäre Radio(chemo)therapie behandelt (Forastiere et al. 2003). In diesen Stadien liegt die Heilungschance deutlich unter der bei den niedrigen Stadien und ist unabhängig von der Therapiemodalität maximal bei 50-60 % (Marioni et al. 2006).

Bei der operativen Therapie im Stadium IVA/B war lange die Laryngektomie die empfohlene und durchgeführte Therapie (Deutsche Krebsgesellschaft, DKG 2002), welche allerdings ein dauerhaftes Tracheostoma und eine tracheoösophageale Sprache sowie eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten bedeutet. In den letzten Jahren ist die radikale offene Laryngektomie daher rückläufig und wird eher bei Versagen anderer Therapieformen eingesetzt (Silver et al. 2009).

Eine Möglichkeit der organerhaltenden Therapie lokal fortgeschrittener Larynxkarzinome besteht in der Durchführung einer primären Radiochemotherapie. In einer großen Studie konnten Forastiere et al. 2003 sehr gute Überlebensraten für fortgeschrittene Larynxkarzinome zeigen, welche durch primäre Radiochemotherapie organerhaltend behandelt worden waren.

Durch die Einführung des CO<sub>2</sub>-Lasers in der Larynxchirurgie durch Jako in den 70er Jahren (Strong und Jako 1972) und die Etablierung sowie Weiterentwicklung dieser Technik vor allem auch an der Universität Göttingen durch den langjährigen Ordinarius für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde - Herrn Prof. Dr. W. Steiner - ab Beginn der 80er Jahre bis Anfang dieses Jahrtausends, eröffnete sich eine weitere Perspektive, auch lokal fortgeschrittene Larynxkarzinome organerhaltend zu operieren (Steiner und Ambosch 2000). Bei kleinen Karzinomen (UICC-Stadien I und II) ist die transorale Lasermikrochirurgie (TLM) inzwischen in die Leitlinien als Mittel der ersten Wahl aufgenommen worden (Deutsche Krebsgesellschaft, DKG 2002; Silver et al. 2009).

Auch bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen wird die TLM mehr und mehr in der primär kurativen Chirurgie eingesetzt (Pradier et al. 2005; Hinni et al. 2007).

## 1.2 Larynx

### 1.2.1 Die Anatomie des Larynx

Der Kehlkopf (Larynx) ist aufgebaut aus Knorpel, Bändern, Muskeln und Bindegewebe sowie Schleimhaut. Sein Skelett wird gebildet aus dem Schildknorpel (Cartilago thyroidea), Ringknorpel (Cartilago cricoidea), Stellknorpel (Cartilago arytaenoidea) und dem Kehldeckel (Epiglottis). Zwischen dem Schild- und Ringknorpel spannt sich das Ligamentum cricothyroideum und zwischen dem Schildknorpel und dem Zungenbein spannt sich die Membrana thyroidea.

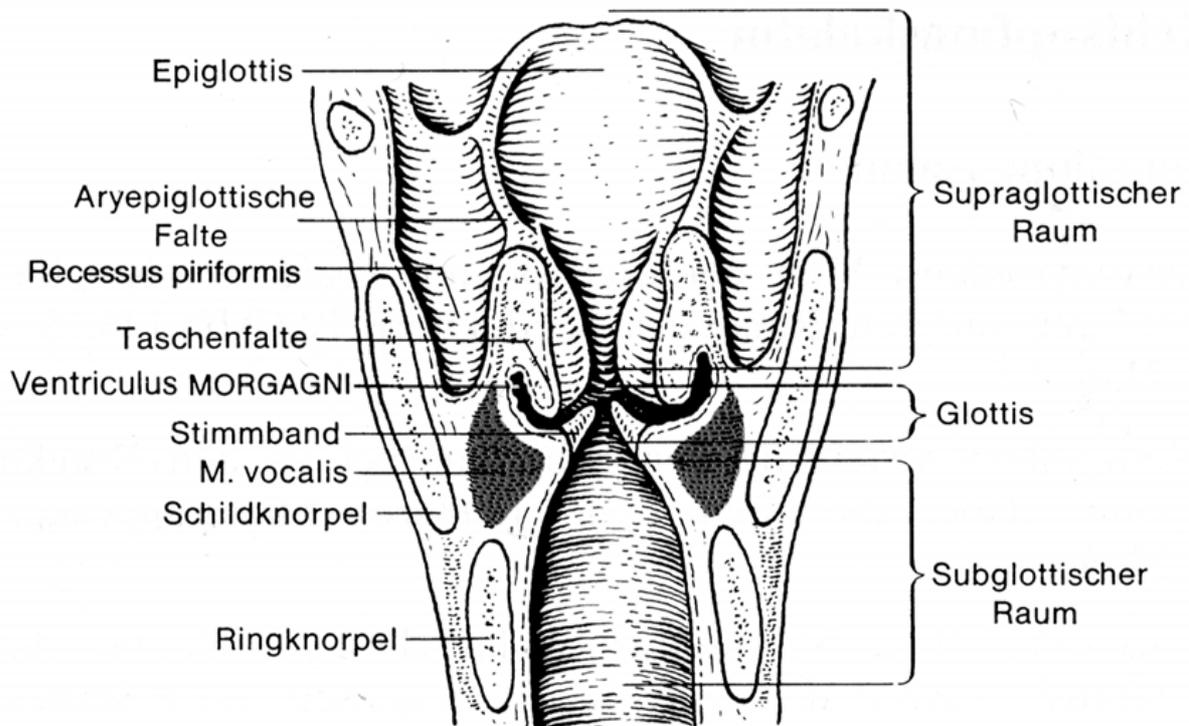


Abbildung 1: Boenninghaus und Lenarz (2004), S. 240

Das Kehlkopfinnere wird in drei Etagen unterteilt. Zu einem in den supraglottischen Raum, welcher vom Kehldeckelrand, der Plica aryepiglottica und dem Interarytaenoidwulst bis zu den Taschenfalten reicht. Auch der zwischen Taschenfalte und Stimmlippe liegende Morgagni-Ventrikel zählt zur obersten Etage und bildet die Grenze zum mittleren, dem glottischen Raum. Dieser enthält die Stimmlippen und den M. vocalis und reicht 1 cm weit nach kaudal. Darunter beginnt der subglottische Raum, welcher bis zum Ringknorpel reicht,

wo dann die Trachea beginnt. Auskleidendes Epithel des Kehlkopfinnenen ist das Plattenepithel und teilweise mehrreihiges Flimmerepithel mit Becherzellen.

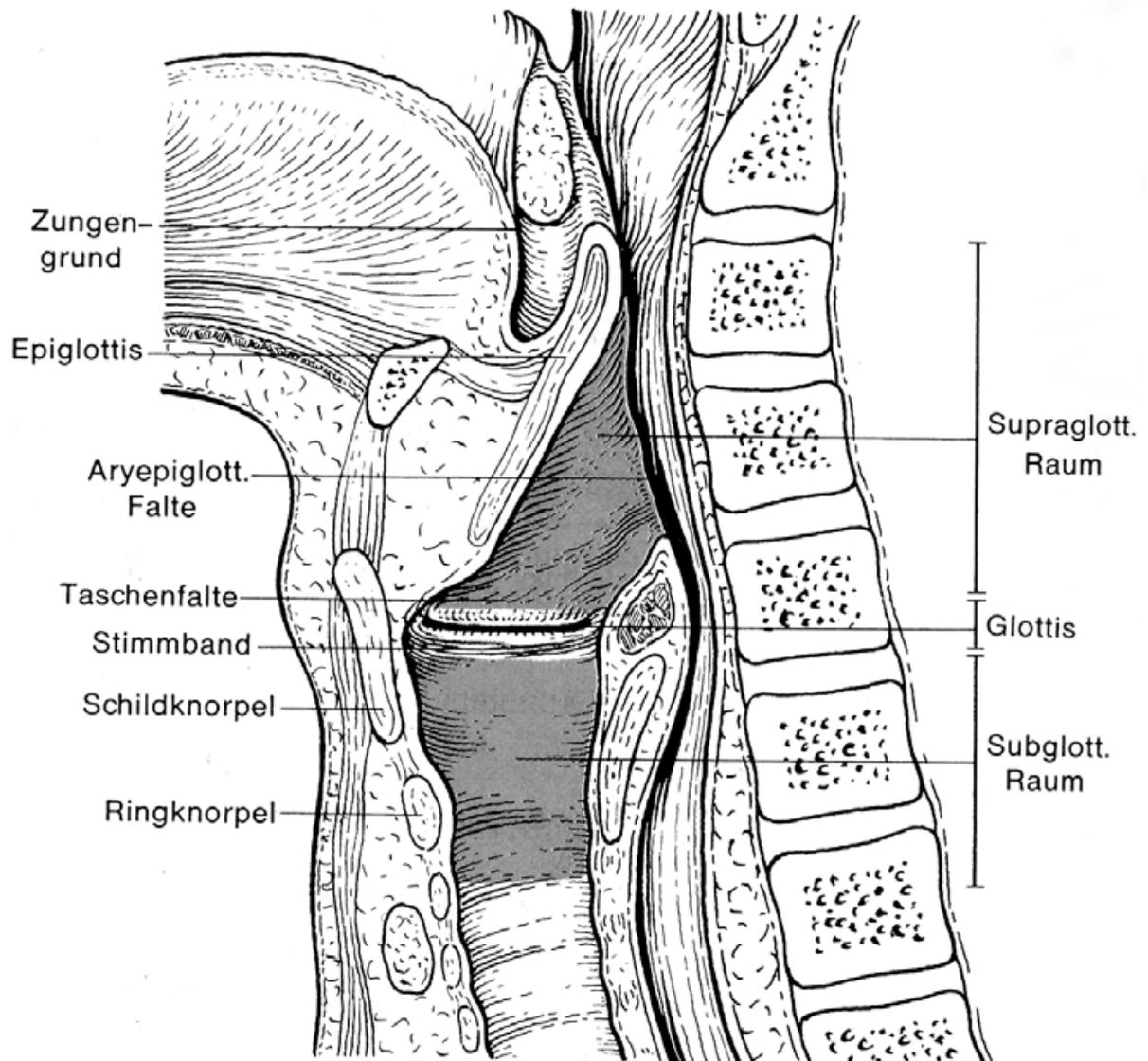


Abbildung 2: Boenninghaus und Lenarz (2004), S. 241

## 1.2.2 Die Funktion des Larynx

Dem Larynx werden drei Hauptaufgaben zugeteilt:

1. Schutz der Atemwege vor Aspiration
2. Stimmbildner
3. Offenhalten der Atemwege

Die Respiationsstellung mit geöffneten Stimmlippen wird durch den einzigen Stimmlippenöffner, den M. cricoarytaenoideus posterior, bewerkstelligt. Demgegenüber stehen drei Stimmlippenschließer für den reflektorischen Stimmlippenschluss beim Schluckakt und bei der Phonation. Beim Schluckakt wird der Kehlkopf auch nach oben gegen den Zungenrund geschoben, so dass sich die Epiglottis über den Eingang legt. Den Schluckakt unterteilt man grundsätzlich in vier Phasen:

1. orale Vorbereitungsphase
2. orale Phase
3. pharyngeale Phase
4. ösophageale Phase

In der ersten Phase findet eine Einspeichelung der Nahrung und eine Tonisierung der Wangenmuskulatur statt, die Dauer variiert je nach Essgewohnheit.

In der oralen Phase wird der Speisebolus vom Mundraum zum Oropharynx transportiert, indem die Zunge sich gegen den harten Gaumen hebt. Die Dauer beträgt circa eine Sekunde und führt zur Auslösung des Schluckreflexes in der pharyngealen Phase. Hier wird der Larynx durch die Stimmlippen, die Taschenfalten und auf aryepiglottischer Ebene dreischichtig verschlossen und der obere Ösophagussphinkter öffnet sich. In der ösophagealen Phase wird nun durch peristaltische Bewegungen des Ösophagus der Speisebolus Richtung Magen transportiert und endet mit der Öffnung des unteren Ösophagussphinkters.

Der Hustenreflex dient als Schutzmechanismus vor Aspiration von Fremdkörpern oder Flüssigkeit und funktioniert, indem bei der Ausatmung und gleichzeitigem Stimmlippenschluss eine Druckerhöhung stattfindet und die aspirierten Fremdkörper bei plötzlicher Öffnung der Stimmlippen hinaus befördert werden.

Zur weiteren Funktion des Larynx gehört die Stimmbildung, welche über die Spannung und Entspannung der Stimmlippen reguliert wird. Hierdurch kann die Schwingungsfrequenz der Stimmlippen variiert werden, welche durch den expirierten Luftstrom entsteht.

Durch den Larynx wird die Atemluft in die Trachea und die Bronchien geleitet. Daher kann er im Falle einer Engstellung einen erhöhten Atemwegswiderstand darstellen.

## **1.3 Larynxkarzinome**

### **1.3.1 Epidemiologie**

Das Larynxkarzinom ist mit etwa 50 % der häufigste Kopf-Hals-Tumor (Boenninghaus und Lenarz 2004), was einer Prävalenz von 1-2 % aller bösartigen Karzinome entspricht (Probst et al. 2004). In der Bundesrepublik wird mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 5-10 pro 100.000 Einwohner gerechnet (TZSON 2002). Männer erkranken circa 10mal häufiger als Frauen, wobei der Frauenanteil langsam zunehmend ist (TZSON 2002). Das Larynxkarzinom ist mit circa 140.000 neu auftretenden Fällen pro Jahr weltweit und circa 50.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Europa ein häufiger Tumor (Bray et al. 2002; Parkin et al. 2005). Der Altersgipfel liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr, wobei auch schon Erkrankungen in frühen Lebensjahrzehnten auftreten können (TZSON 2002).

### **1.3.2 Ätiologie**

Seit den dreißiger Jahren wird der Kehlkopfkrebs häufiger beobachtet als früher, was nicht nur durch eine verbesserte Diagnostik und eine höhere Lebenserwartung zu erklären ist, sondern auch an der Zunahme äußerer Noxen (Synkarzinogene) liegt. Hauptrisikofaktoren sind die Gesellschaftsdrogen Tabak (IARC 1986) und Alkohol (IARC 1988). Hinzukommen eine Vielzahl gewerblicher Noxen wie Asbest, Ruß, Chromate, Benzol, Nickel und aromatische Kohlenwasserstoffe, welche durch ihre karzinogene Potenz eine Rolle spielen (Boenninghaus und Lenarz 2004; Baumann et al. 2009).

Zu den Präkanzerosen beim Larynxkarzinom zählen Epithelerkrankungen, aus denen ein Karzinom entstehen kann, zum Beispiel Leukoplakien (weiße, nicht wegwischbare Schleimhautbeläge), Erythroplakien (rötliche, nicht verhornte Epithelveränderungen) oder Pachydermien (Epithelverdickung, von Hornschuppen bedeckt) (Probst et al. 2004). Auch eine lang andauernde chronische Laryngitis oder Papillome des Erwachsenen können Präkanzerosen sein (Boenninghaus und Lenarz 2004).

### 1.3.3 Morphologie

Beim Larynxkarzinom handelt es sich zu 98 % um ein Plattenepithelkarzinom, welches sich morphologisch hauptsächlich durch ein ulzerös- endophytisches Wachstum auszeichnet (Riede et al. 2004).

Die Einteilung des Larynx erfolgt in drei Etagen, die supraglottische, welche vom Kehldeckelrand bis zu den Taschenfalten reicht, inklusive Morgagni-Ventrikel, des Weiteren der glottische Raum, welcher die Stimmlippen und den M. vocalis enthält und 1 cm weiter nach kaudal reicht. Darunter beginnt der subglottische Raum, welcher bis zum Ringkorpel reicht, wo dann die Trachea beginnt. Die Lokalisation ist mit circa 60 % meist im glottischen oder transglottischen Bereich gelegen. Von einem transglottischen Larynxkarzinom spricht man bei einer Ausbreitung über alle drei Etagen. Die zweithäufigste Lokalisation ist mit 40 % der supraglottische Raum und nur in circa 1 % der Fälle befindet sich das Karzinom im subglottischen Raum (Probst et al. 2004).

### 1.3.4 Prognose

Der Ort der Manifestation steht eng mit der Prognose in Zusammenhang, da die Prognose der einzelnen Tumoren stark mit dem lymphogenen Abfluss der jeweiligen anatomischen Region korreliert (Probst et al. 2004).

Die beste Prognose hat das glottische Larynxkarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 98% bei einem Stadium I, 91% bei Stadium II, bis 75% im Stadium III, sowie 52% im Stadium IV (Fujii et al. 1997).

Dies liegt unter anderem daran, dass die Möglichkeit der Früherkennung gegeben ist, da beim glottischen Karzinom durch den Befall der Stimmbänder und der dadurch früh auftretenden Heiserkeit ein frühes Aufsuchen des Arztes stattfindet. So ist eine frühe Diagnosestellung möglich, was die Konsequenz einer früheren Therapieeinleitung zur Folge hat. Des Weiteren sind beim glottischen Karzinom nur in 10 % der Fälle Lymphknotenmetastasen vorhanden, da hier weniger Lymphkapillaren vorkommen und dies die Prognose zusätzlich, aufgrund der selteneren lymphogenen Streuung, verbessert (Probst et al. 2004).

Das supraglottische Karzinom hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von um die 80% bei einem Stadium I oder II, bis 70% im Stadium III, sowie 52% im Stadium IV (Fujii et al. 1997), da meist erst Symptome beim Übergriff auf die Stimmbänder registriert werden und in 60 % der

Fälle dann bereits ipsilaterale, und in 30 % der Fälle bi- oder kontralaterale regionäre Lymphknoten befallen sind (Probst et al. 2004).

Das subglottische Karzinom hat nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von insgesamt 25%, da in 80% der Fälle initial bereits ein lokal fortgeschrittenes Karzinomen der Stadien III und IV vorliegt (Garas und McGuirt 2006). Auch hier tritt erst spät eine Symptomatik auf und zu diesem Zeitpunkt liegt häufig bereits eine Metastasierung in die Lymphknoten oder in andere Organe (z.B. die Lunge) vor (Garas und McGuirt 2006).

### UICC-Stadien

Stadium I		T1 N0 M0
Stadium II		T2 N0 M0
Stadium III		T3 N0 M0
		bis T3 N1 M0
Stadium IV	IV A:	T1-3 N2 M0 oder T4a N0-2 M0
	IV B:	jedes T N3 M0, oder T4b N0-3 M0
	IV C:	M1

Tabelle 1: Aufschlüsselung der UICC-Stadien in der TNM-Klassifizierung

(T = Tumorausbreitung, N = Lymphknotenbefall, M = Fernmetastase, Detailliert siehe Anhang 8.1, S.90)

## 1.4 Diagnostik vor kurativer Therapie

Zur obligatorischen Diagnostik vor Therapiebeginn zählen zunächst die lokale Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung und die Palpation des Halses. Bei Verdacht auf ein Larynxkarzinom erfolgt dann eine Lupen- und Mikrolaryngoskopie oder eine flexible Endoskopie zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung sowie der Stimmlippenbeweglichkeit. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgt auch die Gewinnung einer Histologie zur abschließenden Diagnosesicherung. Des Weiteren ist eine Panendoskopie zum Ausschluss eines Zweittumors im HNO-Bereich obligat. Die Sonographie des Halses sowie eine Schnittbilddiagnostik des Kopf-Hals-Bereiches (CT oder MRT) dienen ebenfalls zur Bestimmung des loko-regionären Tumorwachstums (Primärtumorausdehnung sowie makroskopische Beurteilung möglicherweise befallener regionärer Lymphknoten). Ein

Röntgen-Thorax zum Ausschluss pulmonaler Filiae sowie eine bildgebende Untersuchung des Abdomens (Sonographie und/oder CT) zum Ausschluss intraabdomineller – vor allem hepatischer – Filiae gehören zur Basisdiagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen vor Festlegung eines kurativen Therapiekonzeptes.

## **1.5 Therapie**

### **1.5.1 Grundlagen therapeutischer Prinzipien/Optionen im Rahmen der kurativen Therapie**

Die grundlegenden Therapiemöglichkeiten des Larynxkarzinoms sind:

1. Operation
2. Strahlentherapie
3. zytostatische Chemotherapie

Diese Therapieformen können im Rahmen der kurativen Therapie einzeln oder in Kombination eingesetzt werden, wobei die Entscheidung der Therapiewahl vor allem von der lokalen Tumorausbreitung sowie eventuellen Nebenerkrankungen sowie vom Allgemeinzustand des Patienten abhängt. Die Therapie richtet sich nach der Ausbreitung und Lokalisation des Tumors und dem Allgemeinzustand des Patienten. Die Tumoren können prinzipiell primär operiert oder auch primär radio(chemo)therapiert werden, wobei im deutschen und europäischen Raum vor allem in den UICC-Stadien I und II eher operiert wird (Krome 2005), wohingegen im anglo-amerikanischen Raum häufig auch bei den Frühstadien eine primäre Radio(chemo)therapie durchgeführt wird (Krome 2005). Ab UICC-Stadium III (pT3 oder pN+) oder im Falle einer R+-Resektion ist nach Operation eine adjuvante Radiotherapie indiziert (Deutsche Krebsgesellschaft, DGK 2002). Diese sollte immer als kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden und verbessert bei diesen Patienten sowohl die lokale Kontrolle als auch das Gesamtüberleben (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004). Bei lokal fortgeschrittenen Stadien UICC III und IVA/B, die von Seiten der operierenden Fachdisziplin aufgrund der Tumorausdehnung oder des Allgemeinzustandes des Patienten als inoperabel eingestuft werden, sowie bei Patienten in den UICC-Stadien I und II, die aufgrund anderer Faktoren – wie z.B. internistischer Begleiterkrankungen – als inoperabel

eingestuft werden, ist eine primäre Radiotherapie Methode der Wahl. Diese sollte als konkomitante Radiochemotherapie durchgeführt werden, da die begleitende Chemotherapie sowohl das Gesamtüberleben als auch die lokale Kontrolle verbessert (Pignon et al. 2009).

### **1.5.2 Grundlagen der operativen Verfahren bei der kurativen Therapie**

Bei den kurativen Operationstechniken unterscheidet man zwischen der Laryngektomie und der organerhaltenden Larynx-Teilresektion. Die offene radikale Operation war lange Standard und geht mit dem kompletten Verlust des Kehlkopfes einher. Die Trennung zwischen Luft und Speiseweg macht ein dauerhaftes Tracheostoma notwendig und bedeutet die Bildung einer Ersatzstimme. Nicht nur, dass dies eine große psychische Belastung darstellt, das organerhaltende Verfahren in Form der transoralen Lasermikrochirurgie stellt auch das schonendere Verfahren dar (Ellies und Steiner 2007; Scola et al. 2001; Herranz-Gonzales et al. 1996; Steiner W et al. 2004). Dies beruht unter anderem auf dem Grundprinzip unter Rücknahme der chirurgischen Radikalität ohne Verlust an onkologischer Radikalität zu operieren (Steiner W, 2005).

Die Entwicklung der Laserchirurgie wurde in den 70er Jahren durch die Kombination eines Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>)- Laser mit einem Mikroskop durch Strong und Jako begonnen (Strong und Jako 1972). Diese Technik wurde durch Prof. Dr. W. Steiner seit den 80er Jahren in Erlangen und Göttingen eingeführt, weiterentwickelt und etabliert.

Beim Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) handelt es sich um eine Lichtverstärkung durch hervorgerufene Strahlenemission. Der Laserstrahl wird mehrfach gespiegelt, bis die Energie zur Laserung des Gewebes ausreichend ist. Der CO<sub>2</sub> - Laser arbeitet mit einer Leistung von 1-40 Watt (Steiner R, 1993). Da die Wellenlänge außerhalb unseres Sichtspektrums liegt, wird ein Pilostrahl in den Verlauf des Laserstrahls eingelegt. Durch die Vergrößerung und die Hocharlösung mittels Mikroskop sowie durch die optimale Lagerung des Patienten ist dem Chirurgen die Identifikation des pathologischen Gewebes möglich. Eine Beurteilung über das Ausmaß der Ausbreitung kann intraoperativ erfolgen (Steiner und Ambrosch 2000). Präoperative Aussagen über die Ausdehnung mittels Bildgebung wie MRT oder Endoskopie sind häufig falsch oder unzureichend (Zbären et al. 1996).

Die intraoperative Beurteilung, ob es sich um entartetes oder gesundes Gewebe handelt, kann durch einen erfahrenen Operateur durch die spezifische Schneideeigenschaft des CO<sub>2</sub> - Lasers bzw. durch die Eigenschaften des entarteten Gewebes erkannt werden. Einerseits lässt sich entartetes Gewebe schwerer bzw. langsamer schneiden, andererseits absorbiert es stärker das Licht und schirmt so tiefer gelegenes Gewebe ab (Steiner W et al. 1997).

Die endgültige Klärung, ob der Resektionsrand tumorfrei ist, erfolgt jedoch durch den Pathologen, wobei für diesen erschwerend hinzukommt, dass durch die Entstehung von Wärme eine Karbonisierungs- und Koagulationszone bzw. Ödemzone entsteht, welche die Beurteilung des Schnittrandes erschwert (Steiner W et al. 1997; Rudert 1988).

Insgesamt bietet der Laser jedoch eine solch gute Einschätzungsmöglichkeit über das Ausmaß des Tumors, dass Prof. W. Steiner von einer „*individuellen Chirurgie nach Maß*“ (Deutsches Ärzteblatt 102, Ausgabe 23, 2005, S.1679) spricht, bzw. Rudert und Werner dies als „*Chirurgie à la demandé*“ (Laryngo-Rhino-Otologie Ausgabe 2, 1994, S.76) bezeichnen.

Die Komplikationen der Operation bei TLM sind gering, da durch den Laser direkt eine Koagulation der Gefäße erfolgt und somit blutungsarm operiert werden kann und es folglich auch zu einer besseren Sicht auf das Operationsgebiet führt. Auch die Schonung der Nerven und der umliegenden Schleimhaut wirkt sich positiv auf die Regeneration und die spätere Funktion aus (Steiner und Ambrosch 2000). Eine der wichtigsten Eigenschaften des Lasers ist die Versiegelung der Lymphgefäße, da es bezüglich der erfolgreichen Therapie und der Prognose zu keiner lymphogenen Aussaat und somit zu keiner Streuung des Tumors in die Halslymphknoten kommt. Dieser Verschluss der Lymphgefäße hält bis zu fünf Tage an (Werner et al. 1995).

Die einzigen Kontraindikationen zur Durchführung der TLM liegen vor, wenn bei einer massiven Halsweichteilinfektion oder durch extremen Trismus keine ausreichende Mundöffnung erzielt werden kann.

Gründe für eine im Verlauf durchgeführte Laryngektomie nach primärer TLM sind unter anderem, wenn postoperativ keine R0-Resektion erzielt werden konnte oder wenn eine hochgradige Aspiration als Komplikation dauerhaft vorherrscht.

### 1.5.3 Grundlagen der adjuvanten Strahlentherapie

Ab dem UICC-Stadium III ( $\geq pT3$  oder N+) ist nach kurativer Operation eine adjuvante Radiochemotherapie indiziert (DKG 2002). Diese verbessert die Prognose sowohl in Hinblick auf die loko-regionäre Kontrolle als auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Bernier et al. 2004).

Standard ist dabei eine normofraktionierte Bestrahlung (2 Gy ED/Tag, 5 Tage pro Woche) bis zu einer Gesamtdosis von mindestens  $\geq 60$  Gy (Perez und Brady 2008). Das Zielvolumen, welches mindestens 60 Gy beträgt, umfasst dabei den Primärtumor sowie zervikale Lymphknotenstationen, in denen histopathologisch ein Lymphknotenbefall mit Kapseldurchbruch nachgewiesen wurde. Diejenigen Lymphknotenstationen/Level des Kopf-Hals-Bereiches, in denen histopathologisch ein Tumorbefall ohne Kapseldurchbruch nachgewiesen wurde, werden mit einer Dosis von mindestens  $\geq 50$  Gy bestrahlt (Perez und Brady 2008). Weitere Lymphknotenstationen/Level, in denen im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung keine befallenen Lymphknoten detektiert werden konnten, in denen aber in den evtl. verbliebenen kleinen Lymphknoten eine mikroskopische Befallswahrscheinlichkeit besteht, werden ebenfalls bis zu einer Dosis von mindestens  $\geq 50$  Gy bestrahlt (Perez und Brady 2008). Welche Lymphknotenlevel ohne histopathologisch befallene Lymphknoten in das Zielvolumen der Bestrahlung eingefasst werden, wird individuell bei jedem Patienten festgelegt und hängt von der Tumorlokalisation sowie dem T- und N-Stadium des Tumors ab (Grégoire 2004).

Mehrere randomisierte Studien haben mittlerweile gezeigt, dass - wie bei der primär kurativen Radiotherapie lokal fortgeschrittener, inoperabler Kopf-Hals-Tumore (Budach et al. 2005) – die kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie auch in der adjuvanten Situation überlegen ist. Die kombinierte Behandlung verbessert dabei auf jeden Fall die loko-regionäre Kontrolle, in einigen Studien auch das Gesamtüberleben (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004).

#### **1.5.4 Adjuvante Radiatio bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nach transoraler Lasermikrochirurgie**

Therapieergebnisse der adjuvanten Radiotherapie nach transoraler Lasermikrochirurgie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren wurden 2005 von Pradier et al. sowie 2006 von Christiansen et al. publiziert. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es keine andere größere Studie, welche die Ergebnisse nach TLM und adjuvanter Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren sowohl in Bezug auf Organerhalt sowie onkologischer Ergebnisse im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten (Radikalchirurgie + adjuvante Radiotherapie oder primäre Radiochemotherapie) beurteilt hatte.

Im Rahmen der Arbeit von Pradier et al. 2005 wurde der Verlauf von 208 Patienten, die zwischen 1987 – 2000 mit TLM und adjuvanter Radiotherapie aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumors behandelt worden waren, beobachtet. Das krankheitsspezifische Überleben nach 5 Jahren betrug 44% (168 Patienten im Stadium IVA/B) bzw. 70% (40 Patienten im Stadium III). Bei 85% der überlebenden Patienten mit Larynxkarzinomen konnte nach 2 Jahren das Organ erhalten werden. Einen negativen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben hatten: männliches Geschlecht, ein niedriger präradiotherapeutischer Hämoglobinwert, ein fortgeschrittenes Tumorstadium (IV), eine Split-Course-Radiotherapie sowie ein Kapseldurchbruch von Lymphknotenmetastasen.

In einer weiteren Arbeit (Christiansen et al. 2006) wurde im Zeitraum von 1988 – 2000 der Verlauf von 37 Patienten, die aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumor-Rezidivs mit TLM und adjuvanter Radiotherapie behandelt worden waren und in der Primärsituation nicht adjuvant bestrahlt worden waren, beobachtet. Das Gesamtüberleben betrug nach 5 Jahren 21%. Bei 50% der Patienten mit Larynxkarzinomrezidiven konnte das Organ langfristig erhalten werden. Auch hier zeigte sich der negative Einfluss auf die Prognose für einen niedrigen präradiotherapeutischen Hämoglobinwert. Ebenfalls negativ wirkten sich ein fortgeschrittenes initiales Tumorstadium und ein hohes Patientenalter aus.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten (Pradier et al. 2005, Christiansen et al. 2006) zeigen, dass Laserchirurgie mit adjuvanter Strahlentherapie eine Therapieoption für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumore ist, die im Vergleich zur radikalen Chirurgie bei onkologisch vergleichbaren Ergebnissen eine hohe Rate an Organerhalt ermöglicht. Dass Patienten mit niedrigem präradiotherapeutischem Hämoglobinlevel eine schlechtere Prognose aufweisen, spricht für die Anwendung minimal invasiver Chirurgie, da dieses Verfahren mit einem

geringen Blutverlust einhergeht, was sich günstig auf die Wirksamkeit der Strahlentherapie auswirkt.

## **1.6 Lebensqualität**

### **1.6.1 Definition der Lebensqualität durch die WHO**

Unter Lebensqualität kann man ein multidimensionales Gebilde verstehen, welches alle Aspekte des Lebens beinhaltet. Problematisch ist der Anspruch, für alle Patienten gültig zu sein, da jeder Mensch die Lebensqualität subjektiv von bestimmten Bereichen in seinem Leben abhängig macht (Ferrans 1990).

Die World Health Organisation Quality Of Life (WHOQOL) versucht daher die Definition der Lebensqualität zusammenzufassen als:

*„...Einschätzung eines Individuums über seine Position im Leben im Zusammenhang mit Kultur- und Wertesystemen, in welchen es lebt und in Relation zu seinen Zielen, Erwartungen, Standards und Angelegenheiten. Sie [die Lebensqualität] ist ein weitreichendes Konzept, das auf komplexe Art und Weise von der physischen Gesundheit, dem psychischen Zustand, dem Grad der Unabhängigkeit, den sozialen Kontakten und der Beziehung zu den hervorstechenden Merkmalen der Umwelt der Person beeinflusst wird“* (The World Health Organization Quality of Life Assessment, WHOQOL 1998, S. 29).

Besondere Aufmerksamkeit wird auf die Lebensqualität von Patienten mit Tumorerkrankungen gelegt, da die reine Überlebenszeit anscheinend keine ausreichende Information über den Erfolg einer Therapie liefert (Brinkley 1985). Außerdem können Therapieansätze, die für den Patienten keine Verbesserung erzielen, besser erkannt, somit als ineffektiv eingestuft und letztendlich eingespart werden (Maune et al. 2000; Hauser et al. 2001).

### **1.6.2 Erhebung der subjektiven Lebensqualität anhand der EORTC-Fragebögen**

Die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) wurde 1962 gegründet und machte es sich seitdem zur Aufgabe, die Wichtigkeit einzelner Faktoren, welche die Lebensqualität der Patienten widerspiegeln und beeinflussen, in einem Fragebogen mit kurzen einfachen Fragen zusammenzufassen. Gleichzeitig soll dadurch die

Aufmerksamkeit der Ärzte verstärkt auf die Lebensqualität der Patienten gerichtet werden. Der Fragebogen QLQ-C30 (Questionnaire of Life Quality) ist das Produkt von 10 Jahren Entwicklung und klinischen Studien seit 1993 und wird zur Zeit in der Version 3.0 verwendet. Er wurde im Verlauf bereits in über 2000 Studien angewendet. Das Konzept funktioniert nach dem "Basis-Modul"-Prinzip, wobei der QLQ-C30 das "Basis-Core-Modul" ist und durch lokale, tumorspezifische Module ergänzt werden kann, wie z.B. durch den QLQ-H&N35 für Hals-Kopftumore (Bjordal et al. 2000). Dies machten wir uns auch in unsere Studie zu Nutze und verwendeten die Kombination der beiden Module QLQ-C30 und QLQ-H&N35 in der deutschen Sprache.

## **1.7 Erhebung objektiver Funktionseinschränkungen nach onkologischer Therapie im Kopf-Hals-Bereich**

Die Erhebung der Funktionseinschränkung nach stattgehabter onkologischer Therapie, in unserem Falle nach primärer TLM und adjuvanter Radiotherapie, muss die Möglichkeiten bieten, die Hauptfunktionen des Larynx objektiv zu bewerten und abzuklären.

So sind der Schutz der Atemwege vor Aspiration, die Stimmbildung und das Offenhalten der Atemwege zu analysieren.

Für die Frage der Aspiration kann die Schluckfunktion am besten endoskopisch kontrolliert werden und somit stellt die flexible Schluckendoskopie das Mittel der Wahl zur objektiven Bewertung der Kehlkopffunktion dar. Diese Untersuchung wird detailliert unter 2.7.1.1 mit ihren Bewertungskriterien und Skalen erläutert. Bezüglich der Frage, ob ein mechanischer Verschluss der Atemwege besteht, bzw. eine unzureichende Öffnung durch den Kehlkopf erfolgt, würden sich in einer bodyplethysmographischen Untersuchung Auffälligkeiten ergeben. Daher ist diese, als ein klinisch etabliertes Untersuchungsverfahren, sehr geeignet um den Atemwegswiderstand und so die Öffnung der Atemwege zu objektivieren (siehe 2.7.1.2).

Auch für den am schwierigsten zu evaluierenden Parameter, die Stimme, konnte durch Olthoff et al. 2003 gezeigt werden, dass das Göttinger Heiserkeitsdiagramm (2.7.1.3) auch repräsentativ für Stimmqualitätserhebungen bei stark eingeschränkten oder unregelmäßigen Stimmen wie nach Larynxteilresektion ist (Olthoff et al. 2003).

## 1.8 Ziel der Arbeit

Bereits veröffentlichte Daten aus der Universitätsmedizin Göttingen haben gezeigt, dass bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mittels organerhaltender Lasermikrochirurgie und anschließender adjuvanter Strahlentherapie gute onkologische Ergebnisse mit hohen Raten an Organerhalt erreicht werden können (Pradier et al. 2005; Christiansen et al. 2006). Im Rahmen dieser Arbeiten wurde allerdings bisher die Lebensqualität der so behandelten Patienten nicht detailliert untersucht.

In einer ebenfalls bereits veröffentlichte Arbeit der Arbeitsgruppe Olthoff et. al. (2006) aus der Universitätsmedizin Göttingen zeigten sich keine deutlichen Unterschiede der Lebensqualität zwischen laryngektomierten Patienten und organerhaltend operierten Patienten mit Larynxkarzinomen. Als Konsequenz daraus wurde für weiterführende Studien zusätzlich die Erhebung klinisch objektiver Funktionsbefunde empfohlen. In dieser Studie war allerdings ein relativ heterogenes Kollektiv beschrieben worden (Tumorstadien I-IV mit und ohne adjuvanter Radiotherapie).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen daher nun die Therapieergebnisse dieser multimodalen kurativen Behandlung bezogen auf das klinisch interessante Subkollektiv der fortgeschrittenen Larynxkarzinome, sowohl auf die onkologische Kontrolle als auch auf die Organfunktion und die Lebensqualität, an der Universitätsmedizin Göttingen, analysiert werden. Dabei handelt es sich um ein relativ homogenes Kollektiv, da nur Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen eingeschlossen werden, bei denen die Therapie aus organerhaltender Lasermikrochirurgie und anschließender adjuvanter Radiotherapie bestand. Dabei werden zum einen retrospektiv die onkologischen Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben und die loko-regionäre Tumorkontrolle erhoben, zum anderen aber auch Untersuchungen analysiert, die im Rahmen der regulären Tumornachsorge bezüglich der Organfunktionen Schlucken (flexible Endoskopie, Aspirationsscore), Stimmbildung (Göttinger Heiserkeitsdiagramm), Atmung (Bodyplethysmographie) und der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, H&N 35, Voice Handicap Index) objektiv und subjektiv erhoben wurden. Besonders interessant ist die Frage, inwiefern sich die subjektive Lebensqualität in den objektiven Daten zur Organfunktion widerspiegelt.

## 2 Patienten und Methoden

---

### 2.1 Patientenkollektiv / Einschlusskriterien

<b>Patienten</b>	<b>n=39</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männer	33 (85%)
Frauen	6 (15%)
<b>UICC-Stadium</b>	
I	0
II	0
III	10 (26%)
IVA/B	29 (74%)
<b>Lokalisation</b>	
Supraglottisch	25 (64%)
Glottisch	2 (5%)
Subglottisch	1 (2,5%)
Transglottisch	11 (28%)
Tracheotomie	4 (10%)
<b>Alter in Jahren</b>	
Median	58
Schwankung	26-76
<b>Staging &amp; Grading</b>	
pT1	1
pT2	3
pT3	21
pT4	14
pN0	8
pN1	10
pN2	20
pN3	1

G1	1
G2	33
G3	5

Tabelle 2: Eigenschaften des Gesamtkollektivs (n=39)

Das Patientenkollektiv, welches im Rahmen dieser Arbeit analysiert wurde, umfasste Patienten mit einem histologisch gesicherten Larynxkarzinom im UICC-Stadium III oder IVA/B ohne Fernmetastasen bei Diagnosestellung, welche mittels organerhaltender Transoraler-Laser-Mikrochirurgie (TLM) kurativ operiert worden waren und anschließend eine adjuvante Radio(chemo)therapie erhalten hatten.

Zwischen Juni 1994 und Juli 2006 erfüllten an der Universitätsmedizin Göttingen 39 Patienten diese Kriterien. Das Kollektiv bestand insgesamt aus 33 Männer und 6 Frauen im Alter zwischen 25,8 Jahren und 75,8 Jahren (Mittel: 58 Jahre). Die Karzinome verteilten sich im Larynx auf 25 supraglottische, 2 glottische, 1 subglottisches und 11 transglottische Karzinome, welche sich nach den UICC-Stadien (Union International Contre le Cancer (Sobin et al. 2002)) in 10 Karzinome im Stadium III und in 29 Karzinome im Stadium IV (14 IVA, 15 IVB) aufteilten. Dabei hatte in Bezug auf die lokale Tumorausbreitung 1 Patient ein Stadium pT1, 3 Patienten ein Stadium pT2, 21 Patienten pT3 sowie 14 Patienten pT4. Bei 8 Patienten konnten im Rahmen der Neck-dissection histopathologisch keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden (pN0), 10 Patienten befanden sich im Stadium pN1, 20 im Stadium pN2 und 1 Patient war pN3. Das Grading war folgendermaßen verteilt: 1 Patient G1, 33 Patienten G2 und 5 Patienten G3. In der Tabelle 2 wurde die Patientencharakteristika noch einmal zusammengefasst.

## 2.2 Untersuchungen vor der kurativen Therapie

Vor der kurativen Therapie waren bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese, eine HNO-Untersuchung (Laryngoskopie, obere Bronchoskopie, Ösophagoskopie und HNO-Endoskopie, welche auch eine Panendoskopie in Vollnarkose beinhaltet) mit Biopsie, eine klinische Untersuchung samt bildgebender Verfahren von Nöten. Die bildgebenden Verfahren schlossen einen Röntgen Thorax, eine sonographische Abdominaluntersuchung zum Ausschluss von Fernmetastasen und eine Computertomographie des Kopf-Hals-Bereiches mit

Kontrastmittel zur Untersuchung der loko-regionären Tumorausbreitung ein. Des Weiteren wurde ein komplettes Blutbild abgenommen sowie eine biochemische Analyse inklusive Leber- und Nierenparameter durchgeführt und ein EKG geschrieben.

### 2.3 Operation

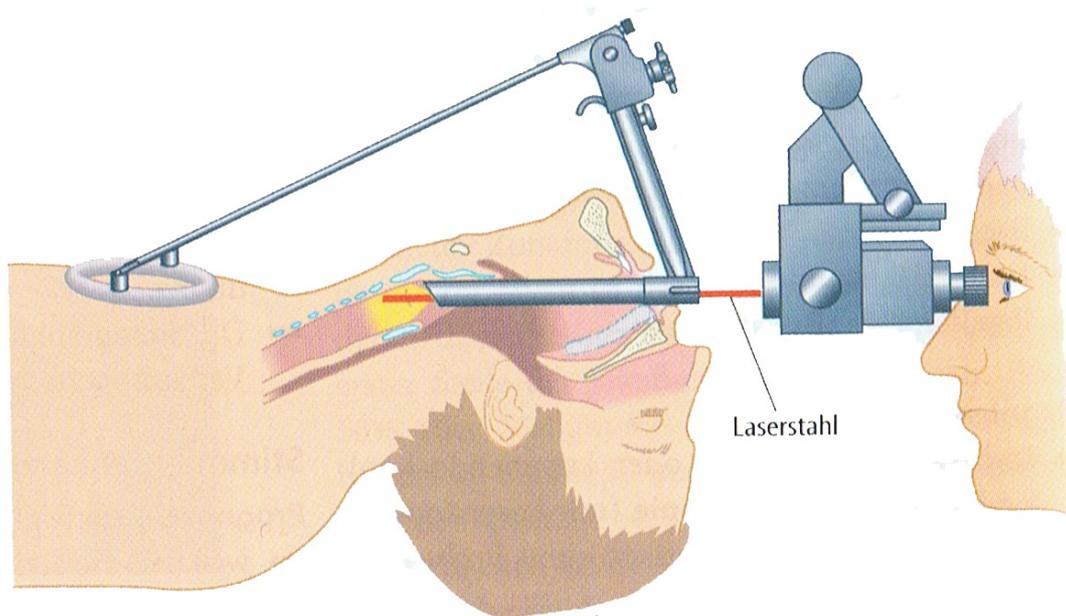


Abbildung 3: Boenninghaus und Lenarz, 2004, S. 276

Zu Beginn des operativen Eingriffes mittels Laser sind einige Sicherheitsmaßnahmen unabdingbar zu beachten. So sind bei allen Patienten das Gesicht und die Augen während der Operation mit feuchten Kompressen abzudecken; zum Eigenschutz des Operationspersonals muss dieses Schutzbrillen tragen, um die Augen bei Reflektion der Laserstrahlen zu schützen (Haug et al. 1993).

Bezüglich der Anästhesieform mit kontinuierlicher Beatmung über einen Endotrachealtubus wurde ein spezieller Tubus verwendet, welcher mit einer nassen Gaze ummantelt war. Der Cuff wurde mit Kochsalz gefüllt, um bei einer Perforation dessen Brennbarkeit zu vermeiden. Die transorale Laserresektion erfolgte mit einem CO<sub>2</sub>- Lasergerät der Firma Sharplan (Yokenam, Israel) und einem Mikroskop der Firma Zeiss (Oberkochen, Deutschland).

Die intraoperative Resektion richtet sich je nach der unter dem Mikroskop erkennbaren Ausdehnung und der Einschätzung des Operateurs, im Sinne einer individuellen Chirurgie nach Maß (Steiner W, 2005).

Dies bedeutet, dass dem Tumor nach seiner tatsächlichen Ausbreitung gefolgt wird, bis man auf gesundes Gewebe getroffen ist. Die Unterscheidung zwischen benignem und malignem Gewebe ist dem erfahrenen Operateur, dank starker mikroskopischer Vergrößerung und unterschiedlicher Schneideart der Gewebe (Steiner W et al. 1997), mit einer hohen diagnostischen Sicherheit möglich. Darauf erfolgt die Absetzung des Tumors mit entsprechendem Sicherheitsabstand. Umschriebene, kleinere Tumore werden in einem Stück entfernt, bei ausgedehnten Tumoren erfolgt die Resektion in mehreren Teilen. Je nach Befund und Lage wechselt die horizontale und die vertikale Schnittrichtung, welches unter anderem der frühzeitigen Erkennung gutartigen Gewebes sowie der Erkennung von Nachbarstrukturen wie Knorpel und Knochen bzw. der Tumorausbreitung in die Halsweichteile dient. Nach dem präoperativen Staging und der erfolgten Voruntersuchung wird gegebenenfalls eine Neck dissection mit durchgeführt, auf die hier jedoch nicht weiter im Detail eingegangen wird. Eine mögliche Streuung von Tumorzellen während der Operation wird durch die speziellen Schneideeigenschaften des CO<sub>2</sub>-Laserstrahls, welcher nicht nur die Blut-, sondern auch die Lymphgefäße versiegelt und somit das Risiko einer operationsbedingten Tumorzellaussaat verringert (Werner et al. 1995, Steiner W, 1994), gewährleistet.

## **2.4 Adjuvante Radio(chemo)therapie**

Aufgrund des langen Zeitraumes, in dem die analysierten Patienten behandelt wurden, sind unterschiedliche Behandlungskonzepte sowohl in Bezug auf die Radiotherapie als auch auf die begleitende Chemotherapie durchgeführt worden, welche im Folgenden dargelegt sind.

### **2.4.1 Radiotherapie**

Von 1994 bis 1999 wurden die Patienten mit einer normofraktionierten Radiotherapie behandelt (5 Tage pro Woche, Dosis pro Fraktion: 2 Gy). In einer ersten Etappe erfolgte die Radiotherapie der ehemaligen Primärtumorregion sowie der oberen Halslymphknoten über 2

lateral opponierende Gegenfelder (Photonen) zunächst bis zu einer Gesamtdosis von 36 Gy. Anschließend wurde das Rückenmark ausgeblockt und die hinteren Halslymphknoten mit Elektronen aufgesättigt. Die Energie der Elektronen wurde dabei individuell nach der benötigten Eindringtiefe gewählt. Die Bestrahlung der unteren Halslymphknoten sowie der supraklavikulären Lymphknoten wurde jeweils über ein ventrales Stehfeld dosiert auf 3 cm Herdtiefe realisiert. Nachdem im Bereich der Primärtumorregion sowie der zervikalen und supraklavikulären Lymphknotenstationen beidseits eine Gesamtdosis von 50 Gy erreicht worden war, wurde noch ein Boost auf die ehemalige Primärtumorregion und Lymphknotenregionen mit histopathologisch befallenen Lymphknoten mit Kapselruptur appliziert (10 Gy Gesamtdosis mit 2 Gy Einzeldosis, 5 Tage pro Woche), so dass in diesem Bereich eine Gesamtdosis von insgesamt 60 Gy appliziert wurde. Die Planung der Boostbestrahlung erfolgte CT-basiert 3-D konformal. Die Maximaldosis für das Rückenmark betrug insgesamt 45 Gy.

Von 2000 bis 2006 wurden die Patienten ebenfalls normofraktioniert bestrahlt (5 Tage pro Woche, Dosis pro Fraktion: 2 Gy). Auf der Basis einer CT-basierten, 3-D-konformalen Bestrahlungsplanung wurden zunächst die ehemalige Primärtumorregion und die zervikalen und supraklavikulären Lymphabflussgebiete beidseits mit einer Dosis von 56 Gy bestrahlt. Anschließend wurde noch ein Boost auf die ehemalige Primärtumorregion und die Lymphknotenregionen mit histopathologisch befallenen Lymphknoten mit Kapselruptur appliziert (8 Gy Gesamtdosis mit 2 Gy Einzeldosis), so dass in diesem Bereich eine Gesamtdosis von insgesamt 64 Gy appliziert wurde. Die Planung der Boostbestrahlung erfolgte ebenfalls CT-basiert, 3-D konformal. Die Maximaldosis für das Rückenmark betrug insgesamt 45 Gy.

#### **2.4.2 Begleitende Chemotherapie**

Bei 6 Patienten wurde begleitend eine Platin-basierte Chemotherapie gegeben (2 Patienten: 6 mg Cisplatin/m<sup>2</sup>/Radiotherapie/ Tag; 2 Patienten 20 mg Cisplatin/m<sup>2</sup> und 600 mg 5-FU/m<sup>2</sup> an Tag 1-5 and Tag 29-33; ein Patient: 100 Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 22; ein Patient: Carboplatin (Target AUC 3) in Woche 1 und 5 der Radiotherapie).

## 2.5 Nebenwirkungen der Radio(chemo)therapie

Die Akutnebenwirkungen der Strahlentherapie werden durch die Common toxicity Criteria (CTC) beschrieben, welche durch das National Cancer Institut (NCI) definiert sind (National Cancer Institute: Common toxicity criteria 1988; National Cancer Institute: Investigator's Handbook, 1993, Trotti et al. 2000; Trotti et al. 2003). Sie beschreiben akute Nebenwirkungen, welche während bzw. innerhalb der ersten 90 Tage nach einer Strahlentherapie auftreten (Perez und Brady 1993).

Die Nebenwirkungen werden in fünf Grade eingeteilt von 0 = nicht vorhanden, über Grad 1 = milde, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwerwiegend/unerwünscht, Grad 4 = lebensbedrohlich, bis Grad 5 = tot (Trotti et al. 2000; Trotti et al. 2003). Bei einer Radio(chemo)therapie sind dabei insbesondere die Haut- und Schleimhautreaktionen (Mucositis) im Bestrahlungsgebiet sowie eine Dysphagie, Übelkeit und Blutbildveränderungen von Bedeutung. Diese Akutreaktionen wurden wöchentlich während und weiter bis zum Abklingen der Akutreaktion nach Radiotherapie, klinisch nach CTC erfasst.

Von chronischen Nebenwirkungen spricht man, wenn nach 91 Tagen nach Ende der Strahlentherapie noch Nebenwirkungen bestehen (Perez und Brady 1993). Des Weiteren wird seit 1992 durch die NCI eine internationale Klassifikation für die Langzeitfolgen benutzt, der so genannte LENT-SOMA-Score (Late Effects on Normal Tissues - Subjective Objective Management Analysis) (Rubin et al. 1995). Auch hier erfolgt die Klassifizierung, wie bei den akuten Nebenwirkungen, in die Grade 0 bis 5.

## 2.6 Nachsorgeuntersuchungen

Die Nachsorgeuntersuchungen nach abgeschlossener kurativer Therapie erfolgten im weiteren Verlauf zunächst 1/4jährlich in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik sowie mindestens einmal jährlich in der Klinik für Strahlentherapie. Es wurden im Rahmen der Nachsorge regelmäßige endoskopische Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchungen, eine Sonographie der Kopf-Hals Region sowie des Abdomens, ein Röntgen-Thorax sowie CT-Untersuchungen bei Auffälligkeiten in diesen Untersuchungen durchgeführt. Bei Verdacht auf ein loko-regionäres Rezidiv erfolgte eine histopathologische Abklärung sowie gegebenenfalls eine weitere

Schnittbilddiagnostik (CT/MRT). Im Rahmen der Nachsorge erfolgte auch eine Dokumentation der Spätnebenwirkungen nach Radiochemotherapie nach LENT-SOMA (s.o.).

## 2.7 Objektive und subjektive Bewertung der Lebensqualität sowie der Organfunktionen im Kopf-Hals-Bereich

Vom April 2006 bis Mai 2007 wurden im Rahmen der regulären Tumornachsorge bei 10 Patienten die Funktionen des Larynx sowie die Lebensqualität objektiv und subjektiv erfasst. Ursprünglich sollten selbstverständlich alle noch lebenden Patienten (n=16) in diesem Zeitraum in der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Göttingen regulär nachgesorgt werden. 6 Patienten nahmen jedoch auf Grund von schlechtem Allgemeinzustand durch internistische Nebenerkrankungen die Nachsorge in der Universitätsmedizin Göttingen nicht wahr, so dass in dieser Studie ein Kollektiv von n=10 zustande kam. Tabelle 3 zeigt die Patientencharakteristika der zum Zeitpunkt der Analyse noch lebenden (n=16), bzw. die in der Universitätsmedizin Göttingen nachgesorgten Patienten (n=10).

<b>Patienten</b>	<b>n = 16</b> <sup>1</sup>	<b>n = 10</b> <sup>2</sup>
<b>Geschlecht</b>		
Männer	14 (88%)	8 (80%)
Frauen	2 (12%)	2 (20%)
<b>Alter in Jahren</b>		
Median	59 (51-73)	56 (51-70)
<b>UICC-Stadium</b>		
I	0	0
II	0	0
III	3 (19%)	1 (10%)
IVA/B	13 (81%)	9 (90%)
pT1	1	0
pT2	2	2
pT3	7	3
pT4	6	5
pN0	2	1
pN1	4	2
pN2	9	6
pN3	1	1
G1	0	0

G2	13	8
G3	3	2
<b>Nachbeobachtungszeitraum:</b>		
Median	64 (15-152)	43 (15-119)

Tabelle 3: Eigenschaften der Patientenkollektive I (n=16) und II (n=10)

- 1) Noch lebende Patienten zum Zeitpunkt der Analyse
- 2) Patienten, bei denen im Zeitraum der Analyse eine reguläre Tumornachsorge an der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurde

## 2.7.1 Objektive Untersuchungsmethoden

### 2.7.1.1 Videoendoskopische Funktionsdiagnostik

Die videoendoskopische Beurteilung des Schluckverlaufs erfolgte transnasal mit Hilfe der flexiblen Endoskopie (Wolf, Knittlingen Deutschland). Die prä- und postdeglutitive Phase können hierbei direkt beobachtet werden. Rückschlüsse auf die intradeglutitive Phase werden indirekt gezogen, weil sich dieser Moment der Beobachtung entzieht. Die orale Phase wird getrennt beurteilt. Die ösophageale Phase ist nicht Gegenstand der Untersuchungen. Da wir jedoch ausschließlich an der pharyngealen Schluckphase und der primären Funktion, dem Verschluss des Larynx während des Schluckaktes, interessiert waren, stellte die flexible Endoskopie das geeignete Verfahren dar. Die Patienten bekamen einen Löffel grünen Pudding verabreicht, wodurch sich Defizite im Bolustransport deutlich darstellen und über die Videodokumentation in ausgewählten Bildausdrucken festhalten ließen. Die Aspiration wurde gemäß der Schweregradeinteilung nach Schröter-Morasch durch eine 5-Punkte-Skala bewertet.

Grad	Charakteristika
0	keine Aspiration
I	gelegentliche Aspiration bei erhaltenem Hustenreflex
II	permanente Aspiration bei erhaltenem Hustenreflex oder: gelegentliche Aspiration ohne Hustenreflex mit gutem willkürlichen Abhusten
III	permanente Aspiration ohne Hustenreflex mit gutem willkürlichen Abhusten

IV

permanente Aspiration ohne Hustenreflex, ohne willkürliches effektives Abhusten

Tabelle 4: Endoskopische Schweregradeinteilung der Aspiration (Schröter-Morasch 1999)

Grad 0 bedeutet keine Aspiration, bei Grad I zeigt sich gelegentliche Aspiration mit erhaltenem Hustenreflex und somit ein reflektorischer Bolusauswurf. Grad II beinhaltet eine dauerhafte Aspiration bei erhaltenem Hustenreflex. Willkürliches Abhusten ist gut erhalten. Grad III zeichnet sich durch permanente Aspiration ohne Hustenreflex aus, bei welchem durch Aufforderung zum willkürlichen Abhusten jedoch noch erfolgreich ein Bolusauswurf induziert werden kann. Bei Grad IV findet man eine permanente „stille“ Aspiration ohne Hustenreflex und kein willkürliches, effektives Abhusten kann mehr beobachtet werden.

Die Endoskopietechniken gehören zur HNO-Facharztausbildung. Zur Durchführung und Beurteilung der Videoendoskopie sind jedoch spezielle Kenntnisse der (Patho-)Physiologie des Schluckvorgangs sowie der therapeutischen Optionen erforderlich, welche in der Weiterbildungsordnung zum Facharzt für Phoniatrie und Pädaudiologie enthalten sind. Somit wurden alle Bewertungen durch einen Facharzt der Abteilung Phoniatrie und Pädaudiologie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt.

### 2.7.1.2 Bodyplethysmographie

Um die respiratorische Funktion zu evaluieren, wurde eine Bodyplethysmographie durchgeführt (Ganzhorn Medizintechnik Elektronik GmbH, Niederlauer, Deutschland). Diese findet in einer hermetisch abgeschlossenen Kabine mit gleichbleibendem Luftvolumen statt und bietet den Vorteil, dass zusätzlich Lungenfunktionswerte erhoben werden können, welche von der Patientenmitarbeit unabhängig sind und mit einem herkömmlichen Lungenfunktionstest nicht zu bestimmen wären. Dies gilt zum Beispiel für die Messung des zentralen Atemwegswiderstandes (RAW), welcher sich aus der Differenz des intrathorakalen Drucks und des extarthorakalen Drucks dividiert durch den erreichten Ausatemluftstrom berechnet ( $RAW = kPa/l$ ). Je höher der in den Alveolen aufgebrachte Druck sein muss, um eine bestimmte Luftströmung zu erzeugen, desto höher ist der Atemwegswiderstand.

Damit bietet der RAW für unsere Arbeit einen objektivierbaren Indikator für laryngeale Stenosen (Olthoff et al. 2005). Werden Werte über 0.3 kPa/l gemessen, steht dies für einen

erhöhten Atemwegswiderstand und eine nicht normale Atemfunktion. Werte unter 0.3 kPa/l liegen im Normbereich und wurden somit als normale Atemfunktion eingestuft.

Die Durchführung der Bodyplethysmographie erfolgte von geschultem Fachpersonal an der Universitätsmedizin Göttingen.

### **2.7.1.3 Göttinger Heiserkeitsdiagramm**

Zur Objektivierung der Stimmqualität wurde das Göttinger Heiserkeitsdiagramm (GHD) verwendet, welches ein computergestütztes Verfahren zur akustischen Signalanalyse in einem zweidimensionalen Koordinatensystem ist. Die Koordinate der x-Achse ist die Irregularitätskomponente, welche auf den akustischen Bausteinen Jitter (Schwankung der Frequenz), Shimmer (Schwankung der Amplitude) und mittlerer Periodenkorrelation basiert. Der y-Achse wird der Parameter Glottal-to-Noise Excitation Ratio (GNE) zugewiesen, welcher die Rauschkomponente widerspiegelt und pulsartige Stimmanteile zu rauschartigen ins Verhältnis setzt. Die berechneten Werte werden als Mittelwert (+/- Standardabweichung) in Form einer Ellipse in das Diagramm eingetragen. Kleinere Werte auf beiden Achsen beschreiben den Bereich normaler Stimmen. Gestörte, heisere Stimmen können bis zur Aphonie in dem Diagramm aufgetragen und somit objektiv beschrieben und quantitativ bewertet werden. Für die Bestimmung des GHD wurde die Software-Version 1.3.5 des Göttinger Heiserkeitsdiagramms verwendet sowie ein Vorverstärker (AXR Mic/Dat 2) mit einem DAT Rekorder (Pioneer D-07) mit einer Sampling Rate von 48 Hz.

Zur Aufnahme wurden die Patienten an der Universitätsmedizin Göttingen in der Abteilung Phoniatrie und Pädaudiologie in einen schalldichten Raum gesetzt und gebeten, in ein Mikrofon, mit Kopfhörer (Beyer Dynamics HEM 191) in vier Serien die Vokale e, a, i, o, u, e gemäß dem Göttinger Heiserkeitsprotokoll zu sprechen. Die Phonationszeit pro Vokal betrug 2-5 Sekunden.

Als Referenzgruppe dienten Werte von 116 normalen Stimmen (n=116) und 60 aphonischen Stimmen (n=60) (Fröhlich et al. 2000).

In vorangegangenen Studien konnten Olthoff et al. nachweisen, dass das Göttinger Heiserkeitsdiagramm auch repräsentativ für Stimmqualitätserhebungen bei stark eingeschränkten oder unregelmäßigen Stimmen, wie z.B. nach Larynxteilresektion, ist (Olthoff et al. 2003).

## 2.7.2 Subjektive Untersuchungsmethoden

### 2.7.2.1 EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Der QLQ-C30-Fragebogen ist das Basismodell der EORTC zur Erhebung der Lebensqualität und wurde in unserer Studie als Version 3.0 verwendet. Er ist aus 30 Fragen (Items) aufgebaut und gliedert sich in die Bewertung von:

1. Funktionalität
2. Gesundheit und Lebensqualität
3. Symptome/ Probleme

Itemname	Item	Anzahl der Fragen	Fragennummer
<b>Allgemeine Gesundheit und Lebensqualität</b>	QL2	2	29,30
<b>Funktionelle Bewertung</b>			
Körperliche Belastbarkeit	PF2	5	1 bis 5
Arbeitsfähigkeit	RF2	2	6,7
Emotionale Belastung	EF	4	21 bis 24
Kognitive Belastung	CF	2	20,25
Soziale Belastung	SF	2	26,27
<b>Symptome/ Probleme</b>			
Müdigkeit	FA	3	10,12,18
Übelkeit, Erbrechen	NV	2	14,15
Schmerzen	PA	2	9,19
Atemnot	DY	1	8
Schlaflosigkeit	SL	1	11
Appetitmangel	AP	1	13
Verstopfung	CO	1	16
Diarrhoe	DI	1	17
Finanzielle Belastung	FI	1	28

Tabelle 5: Aufschlüsselung des QLQ-C30

Die ersten 28 Fragen bieten die Antwortmöglichkeit in 4 Kategorien eingeteilt zu werden (überhaupt nicht = 1; wenig = 2; mäßig = 3; sehr = 4) und nur die beiden letzten Fragen bestehen aus einer linearen Analogskala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet.

Die Befragung der Funktionalität gliedert sich in 5 Multi-Item-Skalen (physikalische, emotionale, kognitive, soziale und Rollen-Funktion), die Gesundheits und Lebensqualität

wird als Multi-Item durch die beiden linearen, analogen Items erfragt und die Symptom/ Problem-Einstufung erfolgt durch 3 Multi-Items: Müdigkeit, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen und 6 Single-Items (Luftnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall und Finanzielle Belastung).

Somit gibt es insgesamt 9 Multi-Item-Skalen (Skalen, die aus mehreren Einzelfragen berechnet werden) und 6 Single-Items (EORTC, QLQ-C30, 2001).

Daher gibt es 15 Subskalen, deren Ergebnis zur Veranschaulichung in einem Score zwischen 0 und 100 dargestellt werden. Um diesen Score zu ermitteln, werden alle Antworten der zu einer Subskala gehörenden Items in eine Formel eingegeben (s.u.).

Der Score repräsentiert, je höher er ist, einen höheren Grad der Ausprägung der in der Skala befragten Eigenschaft. So steht ein hoher Score in der funktionellen Bewertung für eine hohe/ gute Funktion. Ein hoher Wert auf der Skala, für den globalen Gesundheit/ Lebensqualität-Status, bedeutet eine hohe Lebensqualität und ein hoher Score auf einer Symptomskala repräsentiert eine starke Ausprägung des befragten Problems (Aaronson et al. 1993).

Die Ermittlung des Scores ist zu Beginn für alle Skalen gleich. Zuerst soll aus allen beteiligten Items der jeweiligen Skala der Mittelwert gebildet werden indem man die Summe der Antwortpunkte bildet und dann durch die Anzahl der Fragen dividiert. Dieser Wert wird als „raw score“ bezeichnet.

$$\text{Raw score} = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Der „Raw score“ wird nun in der linearen Transformation benutzt, um eine Bewertungsskala von 0-100 zu erreichen, die Ergebnisse somit zu standardisieren und vergleichbar zu machen.

Die Formeln der linearen Transformation sind allerdings für die funktionelle Bewertung und die Symptome bzw. die allgemeine Gesundheit/Lebensqualität unterschiedlich.

Unter „range“ wird der Unterschied zwischen dem minimalen und maximalen Wert des „raw scores“ verstanden. Die Items zum Beispiel, welche von 1-4 gewertet werden, können maximal einen „raw score“ von 4 und minimal von 1 haben, daher ist die „range“ 3. Bei den 7-Punkte Fragen ist die „range“ daher 6. (Fayers et al. 2001).

Linear Transformation:

$$\text{Funktionelle Bewertung} = \{ 1 - ((RS-1)/range) \} * 100$$

$$\text{Symptome} = \{ (RS-1)/range \} * 100$$

Allgemeiner Gesundheitsstatus und Lebensqualität =  $\{(RS-1)/range\} * 100$

### 2.7.2.2 EORTC QLQ- H&N 35-Fragebogen

Itemname	Item	Anzahl der Fragen	Fragen range	QLQ-H&N35 Fragennummer
<b>Symptom</b>				
Schmerz	PA	4	3	1 – 4
Schlucken	SW	4	3	5 – 8
Gefühlsstörungen	SE	2	3	13,14
Sprachprobleme	SP	3	3	16,23,24
Problem mit öffentlichem Essen	SO	4	3	19 – 22
Probleme mit sozialem Kontakt	SC	5	3	18,25 – 28
Verminderte Libido	SX	2	3	29,30
Zähne	TE	1	3	9
Mund öffnen	OM	1	3	10
Mundtrockenheit	DR	1	3	11
Klebriger Speichel	SS	1	3	12
Husten	CO	1	3	15
Krankheitsgefühl	FI	1	3	17
Schmerzmittel	PK	1	1	31
Nahrungszusatz	NU	1	1	32
Magensonde	FE	1	1	33
Gewichtsverlust	WL	1	1	34
Gewichtszunahme	WG	1	1	35

Tabelle 6: Aufschlüsselung des QLQ-H&N35

Der QLQ- H&N35 ist ein Ergänzungsmodul des unter 2.7.1.1 beschriebenen QLQ-C30 und zielt auf die erkrankungsspezifische Lebensqualität bei Kopf-Halstumoren ab. Der Fragebogen besteht aus 35 Fragen, welche sich in 7 Multi-Item-Skalen und 11 Single-Item-Skalen gliedern. Alle 35 Items gehören zu der Symptomskala, sprich in diesem Fragebogen werden nur Symptome/Probleme erfragt, die häufig oder speziell bei den Patienten mit Tumoren im HNO- Bereich auftreten. (Bjordal et al., 2000).

Die Fragen 1- 30 haben als Antwortmöglichkeit: überhaupt nicht = 1; wenig = 2; mäßig = 3; sehr = 4. Die letzten 5 Fragen sind Ja/Nein Fragen.

Die Berechnung des „raw score“ und der „range“ findet wie beim QLQ-C30 beschrieben statt. Für die 5 Ja/Nein-Fragen ergibt sich ein „range“ von 1.

Auch hier ist das Ziel der linearen Transformation, dass ein Score zwischen 0 und 100 berechnet wird, welcher, je höher er ausfällt, für eine stärkere Symptomatik, bzw. mehr Probleme steht (Fayers et al. 2001). Die Formel ist identisch mit der oben verwendeten.

### 2.7.2.3 Voice Handicap Index

Zusätzlich wurde der Voice Handicap Index (VHI) in der validierten deutschen Fassung verwendet (Nawka et al. 2003). Er soll ein Bild über die persönliche Einschätzung liefern, wie stark die Patienten die intrapsychische, kommunikative und soziale Bedeutung ihrer Stimmstörung empfinden.

Handicap	Perzentile	VHI-Bereich
Kein	25	0-14
Gering	50	15-28
Mittelgradig	75	29-50
Hochgradig	100	51-120

Tabelle 7: Bewertung des Voice Handicap Index

Dazu wurden den Patienten 30 Aussagen vorgelegt. Diese Aussagen werden als Items bezeichnet, welche sich in drei Subskalen zu je 10 Items unterteilen lassen. Erstens der funktionelle, zweitens der physische und drittens der emotionale Aspekt der Stimmstörung.

Bei jeder der 30 Aussagen (Items) konnte der Patient entscheiden, wie stark er dieser Aussage zustimmt oder nicht. Die Skala der Antwortmöglichkeiten variiert von 0 bis 4, wobei eine Abstufung zwischen nie (0), selten/fast nie (1), manchmal (2), oft/fast immer (3) und immer (4) möglich ist.

Alle angegebenen Werte wurden miteinander addiert und bilden zusammen den Index VHI. Die stärkste Ausprägung einer Dysphonie kann bei einer Bewertung aller Items mit immer (4) eine Gesamtpunktzahl (Score) von 120 erreichen. Den Schweregrad des Stimmhandicaps, bezogen auf die Summe des VHI, kann man wiederum anhand der Perzentilen einteilen. So entsprach ein VHI-Score von 0-14 keiner subjektiven Stimmeinschränkungen und eine Summe von 15-28 korrelierte mit einem gering erlebten Stimmhandicap. Bei Werten

zwischen 29 und 50 wurde die Einschränkung als mittelgradig empfunden und ab einem Score von 51 galt die empfundene Störung als hochgradig.

#### **2.7.2.4 RBH Index**

Der RBH Index steht für Rauigkeit (R), Behauchtheit (B) und Heiserkeit (H) der Stimme und ist ein bewährtes auditiv-perzeptives Bewertungsverfahren zur Einschätzung der Patientenstimme. Als Untersuchungsmethode wird sie jedoch zu den subjektiven Verfahren gezählt, da sie ein geschultes und geübtes Gehör und gegebenenfalls ein weiteres Training des Untersuchers voraussetzt.

Die Einteilung der Stimmstörung erfolgt durch den Untersucher auf einer Skala von 0-3, wobei 0 für nicht vorhanden, 1 für leicht oder gering gradig, 2 für mäßig und 3 für eine hochgradige Ausprägung der Stimmstörung steht. Je höher der Wert, desto höher ist auch die Störung der Stimme. H resultiert aus R und B und wird deshalb nie kleiner sein, als die höchste Bewertung von R oder B. Bei einer Aphonie erfolgt die Einstufung H4 und die Bewertungen für R und B entfallen.

Somit ist der RBH Index ein schnell und unaufwendig zu erhebender Score, welcher aber stark mit der Erfahrung des Untersuchers korreliert, bei erfahrenen Untersuchern jedoch hohe Übereinstimmungen zwischen Test und Retest zeigt (Nawka et al. 1994). Daher wird der RBH Index in der subjektiven Stimmdiagnostik als „golden standard“ bezeichnet.

In unseren Untersuchungen wurde die Einstufung daher nur von einem Facharzt für Phoniatrie und Pädaudiologie erhoben und beurteilt.

## **2.8 Statistische Analyse**

Die Daten bezüglich des Gesamtüberlebens sowie zur loko-regionären Tumorkontrolle wurden vom Zeitpunkt der histologischen Diagnose bis zum Tod oder – bei noch lebenden Patienten - dem Ende der Nachbeobachtungszeit erhoben. Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Berechnung des Überlebens sowie der loko-regionären Kontrolle verwendet (Kaplan und Meier 1958).

Des Weiteren wurde der mögliche Einfluss von prognostischen Faktoren wie Geschlecht, Patientenalter, Tumorstaging (T, N, UICC-Stadium), Grading, Kapselruptur der

Lymphknotenmetastasen, Strahlendosis, begleitende Chemotherapie und präradiotherapeutischem Hb-Wert in einem „log-rank“ Test univariat geprüft.

Die Korrelation zwischen subjektiven und objektiven Einflüssen auf die Organfunktion sowie der mögliche Einfluss von Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf die funktionelle Bewertung des Larynx wurde statistisch mittels des „Spearman rank“ Test geprüft.

Als signifikant wurden Ergebnisse von  $P < .05$  gewertet. Die Berechnung erfolgte mit dem Programm STATISTICA (StatSoft Inc. 2002) für Windows in der Version 8.1.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Onkologische Ergebnisse

#### 3.1.1 Nachbeobachtungszeit und Gesamtüberleben

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug vom Diagnosezeitpunkt im Median 78,4 Monate (14,9 Monate - 158,8 Monate). Am Ende der Nachbeobachtungszeit lebten noch 16 Patienten, die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt 48,3% (Abbildung 4).

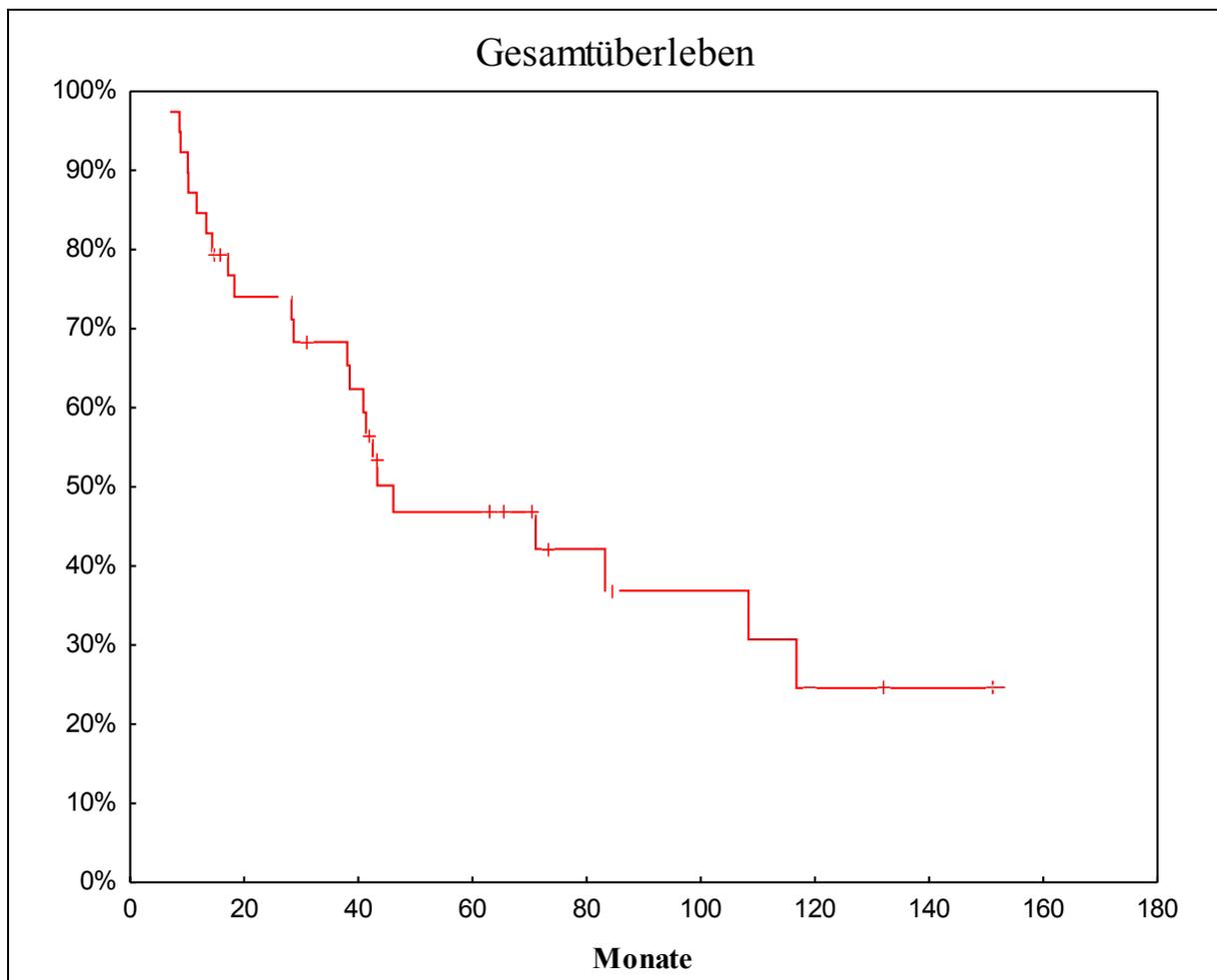


Abbildung 4: Gesamtüberleben (alle Patienten, n=39)

### 3.1.2 Loko-Regionäre Rezidivkontrolle und Larynxerhalt

Bei sieben Patienten trat im Laufe der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv auf. Zwei Patienten davon hatten ein isoliert lokales, sprich nur auf den Larynx beschränktes Rezidiv, drei ein isoliert regionäres, also nur die regionalen Lymphknoten betreffendes Rezidiv und zwei Patienten hatten ein kombiniertes loko-regionäres Rezidiv. Das früheste Rezidiv wurde nach 5,1 Monaten registriert, das letzte nach 43,3 Monaten (Median 10,8 Monate).

Die loko-regionäre Kontrollrate nach 5 Jahren betrug 76,5% (Abbildung 5).

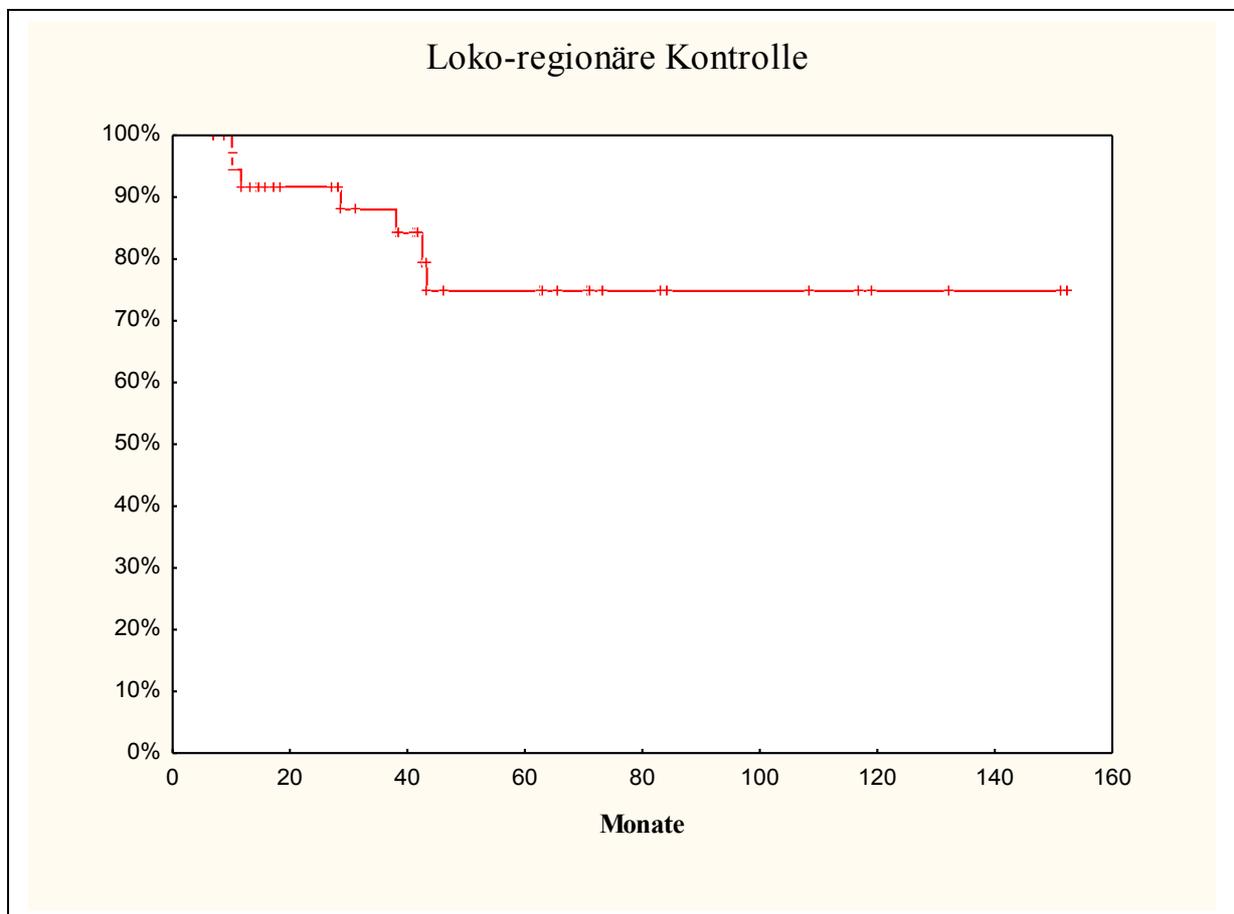


Abbildung 5: Loko-regionäre Kontrolle (alle Patienten, n=39)

In den 4 Fällen, in denen ein lokales Rezidiv im Bereich des Larynx auftrat, musste eine radikale chirurgische Laryngektomie als Salvage-Therapie erfolgen. Insgesamt konnte demnach im Gesamtkollektiv (n=39) bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums bei 89,7% der Patienten ein Larynxerhalt erreicht werden. In dem von uns speziell nach

untersuchten Patientenkollektiv (n=10), konnte sogar 100% Organerhalt bis zum Ende unseres Studienzeitpunktes verzeichnet werden.

### **3.1.3 Häufigkeit und Lokalisation von Fernmetastasen**

Insgesamt traten im Gesamtkollektiv fünf Fälle von Fernmetastasen auf. Diese waren in vier Fällen in der Lunge lokalisiert und bei einem Patienten traten Lebermetastasen und Metastasen im Lendenwirbelkörperbereich auf. Im Durchschnitt wurden die Fernmetastasen 13 Monate nach der Erstdiagnose des Larynxkarzinoms festgestellt, wobei die früheste Registrierung 4,3 Monate und die späteste 27,7 Monate nach der Diagnose des Primärtumors erfolgte. Von den fünf betroffenen Patienten war zum Zeitpunkt unserer Nachsorgeuntersuchung nur noch ein Patient am Leben.

## **3.2 Untersuchung prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben und die lokalregionale Rezidivkontrolle**

Bezüglich der Auswirkung auf die Prognose (Wahrscheinlichkeit des Auftretens lokoregionärer Rezidive sowie das Gesamtüberleben) wurde von uns überprüft, ob sich für verschiedene Faktoren ein signifikanter Einfluss feststellen ließ. Insgesamt zeigte sich jedoch für die Faktoren Geschlecht, Alter, Tumorlokalisierung, Staging (TNM, UICC-Stadien), Grading sowie für den postoperativen und postradiotherapeutischen Hämoglobinwert keinerlei signifikanter Einfluss, was möglicherweise durch eine zu geringe Fallzahl zu erklären ist.

### 3.3 Akute und chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie

<b>Toxizitätsgrad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	<b>n (%)</b>				
-					
<b>Hautreaktionen</b>	1 (2.5%)	29 (74.5%)	9 (23%)	-	-
<b>Mukositis</b>	2 (5%)	12 (31%)	22 (56.5%)	3 (7.5%)	-
<b>Dysphagie</b>	3 (7.5%)	23 (59,5%)	11 (28%)	2 (5%)	-
<b>Übelkeit</b>	28 (72%)	10 (25,5%)	1 (2.5%)	-	-
<b>Xerostomie</b>	7 (18%)	25 (64%)	7 (18%)	-	-
<b>Geschmacksverlust</b>	25 (64%)	13 (33,5%)	1 (2.5%)	-	-
<b>Lymphödeme</b>	28 (72%)	11 (28%)	-	-	-
<b>Trismus</b>	38 (97.5%)	1 (2.5%)	-	-	-
<b>Osteonekrosen</b>	38 (97.5%)	1 (2.5%)	-	-	-
<b>Anämie</b>	33 (84,5%)	5 (13%)	1 (2.5%)	-	-
<b>Leukopenie</b>	29 (74.5%)	7 (18%)	2 (5%)	1 (2,5%)	-
<b>Thrombopenie</b>	35 (90%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (5%)	-

Tabelle 8: Akute und chronische Nebenwirkungen der adjuvanten Radio(chemo)therapie

Tabelle 8 zeigt einen Überblick über die akute und chronische Toxizität der Radio(chemo)therapie. Insgesamt wurde die Radiotherapie jedoch gut toleriert. Höhergradige Toxizität ( $\geq$  Grad 3) trat nur für Reaktionen der Schleimhaut (Mukositis), für Schluckbeschwerden (Dysphagie) sowie als hämatotoxische Reaktion in Form von Leuko- und Thrombopenie auf. In vier dieser Fälle musste die Strahlentherapie aufgrund der akuten Toxizität für mehr als 4 Tage ausgesetzt werden. Insgesamt wurden lediglich 3 Fälle von ausgeprägter Mukositis, 2 Fälle stärkerer Schluckbeschwerden, ein Fall höhergradiger Leukopenie und zwei Fälle ausgeprägter Thrombozytopenie beobachtet.

Als chronische Nebenwirkung traten keine höhergradigen Nebenwirkungen auf.

### 3.4 Ergebnisse der Untersuchungen, die im Rahmen der regulären Tumornachsorge erhoben wurden

Vor der Darstellung der Untersuchungsergebnisse, soll hier noch einmal kurz das Zustandekommen der Kollektive und deren Zusammensetzung im Vergleich zueinander gezeigt werden. Die Kollektive wurden jeweils schon einzeln in vorangegangenen Punkten vorgestellt. So sind die Patientenkollektive II und III unter 2.7 bereits besprochen worden und repräsentieren die Eigenschaften der zum Zeitpunkt der Arbeit noch lebenden Patienten. Die Kollektive ergaben sich alle aus natürlichen Umständen. Das Patientenkollektiv II beinhaltet die Patienten des Kollektiv III, welches die von uns untersuchte Patientengruppe dargestellt. Die Differenz der Patientenanzahl kam zu Stande, da sechs Patienten aufgrund von Nebenerkrankungen gesundheitlich nicht in der Lage waren an den geplanten, regulären Nachsorgeuntersuchungen in der Universitätsmedizin Göttingen teilzunehmen. Diese beiden Kollektive sind also Ausschnitte aus dem Gesamtkollektiv I, welches unter 2.1 vorgestellt wurde.

	I (n = 39)	II (n = 16)	III (n = 10)
<b>Geschlecht</b>			
Männer	33 (85%)	14 (88%)	8 (80%)
Frauen	6 (15%)	2 (12%)	2 (20%)
<b>Alter in Jahren</b>			
Median	58	59	56
Schwankung	26-76	51-73	51-70
<b>UICC-Stadium</b>			
I	0	0	0
II	0	0	0
III	10 (26%)	3 (19%)	1 (10%)
IVA/B	29 (74%)	13 (81%)	9 (90%)
T1	1	1	0
T 2	3	2	2
T 3	21 (54%)	7 (44%)	3 (30%)
T 4	14 (36%)	6 (37,5%)	5 (50%)

N 0	8	2	1
N 1	10	4	2
N 2	20	9	6
N 3	1	1	1
G 1	1	0	0
G 2	33	13	8
G 3	5	3	2
<b>Nachbeobachtungszeit in Monaten</b>			
Median	81	64	43

Tabelle 9: Kollektivcharakteristika im Vergleich

In der Tabelle 9 werden kurz die wichtigsten Eigenschaften der Kollektive gegenübergestellt um so zu zeigen, dass die von uns untersuchten Patienten (III) ein repräsentativer Ausschnitt aus dem Gesamtkollektiv sind und es sich nicht um eine Positivauswahl handelt. So stellt sich in der Geschlechts und Altersverteilung kein Unterschied dar. In der Verteilung der UICC-Stadien der Larynxkarzinome findet sich sogar im Kollektiv III eine noch stärkere Gewichtung auf den ausgeprägten Karzinomen des Stadium IV, was sich auch in den Prozentangaben der T-Stadien zeigt, wo im Kollektiv III 50% Stadium T4 und im Gesamtkollektiv hingegen nur 36% T4 gestaged sind.

Die mediane Nachbeobachtungszeit war allerdings für das Gesamtkollektiv knapp doppelt so lange wie für die 10 untersuchten Patienten, welche an unseren funktionellen Nachuntersuchungen teilgenommen haben. Die Strahlentherapie-Nebenwirkungen blieben im Verhältnis gleich.

### 3.4.1 QLQ-C30-Fragebogen

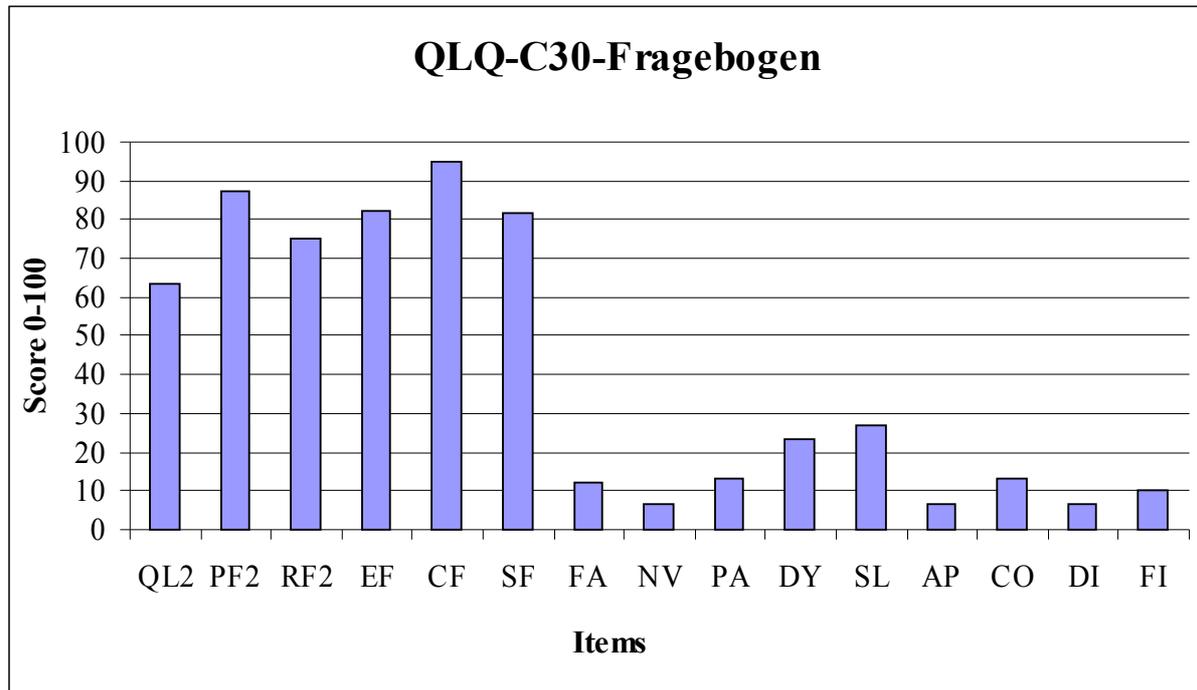


Abbildung 9: Mittelwerte des QLQ-C30 -Fragebogens für jedes Item (n=10)

Die Abbildung 9 zeigt eine Zusammenfassung aller Patientenantworten des QLQ-C30-Fragebogens in einer repräsentativen Skala. Somit ist jeder aufgeführte Balken im Diagramm das Ergebnis des Mittelwerts aus den Einzelwerten aller 10 Patienten. Unter 2.7.2.1 wurde bereits in der Tabelle 5 detailliert aufgeschlüsselt, aus welchen einzelnen Fragen sich die hier gezeigten 15 Untereinheiten (Items) zusammensetzen und wie die Berechnung auf eine Skala von 0-100 erfolgte.

Die Fragen „allgemeine Lebensqualität“ (Global Health Status, QL2), „körperliche Belastbarkeit“ (Physical functioning, PF2), „Arbeitsfähigkeit“ (Role functioning, RF2), „emotionale Belastung“ (Emotional functioning, EF), „kognitive Belastung“ (Cognitive functioning, CF) und „soziale Belastung“ (Social functioning, SF) stellten mit einem hohen Score eine hohe funktionelle Belastbarkeit dar, bzw. eine hohe Lebensqualität. Die 6 Skalen wurden im Mittel mit Werten von 80 Punkten beantwortet, am besten schnitt das Item CF mit 95 Punkten ab. Das Item QL2 zur allgemeinen Lebensqualität wurde mit einem Score von 63 am schlechtesten bewertet.

Bei den übrigen 9 Items handelte es sich um Symptomfragen, bei welchen die Höhe des Scores mit dem Schweregrad des befragten Problems korrelierte. Hier stellte daher ein niedriger Score ein gutes Ergebnis dar. Alle Symptomfragen wurden mit einem niedrigen

Score beantwortet. Atemnot (Dyspnoe, DY) mit 23 Punkten und Schlaflosigkeit (Insomnia, SL) mit 26 Punkten wurden am schlechtesten bewertet. Sie waren die einzigen Items die Werte über 20 Punkte erreichten.

Die folgende Abbildung 10, zeigt als Besonderheit die Unterteilung der Fragen des QLQ-C30, in die Rubriken globale Lebensqualität, funktionelle Belastbarkeit und Symptome für jeden einzelnen Patienten. Somit wurden hier nicht die Mittelwerte des Gesamtkollektivs sondern die Ergebnisse jedes einzelnen Patienten dargestellt.

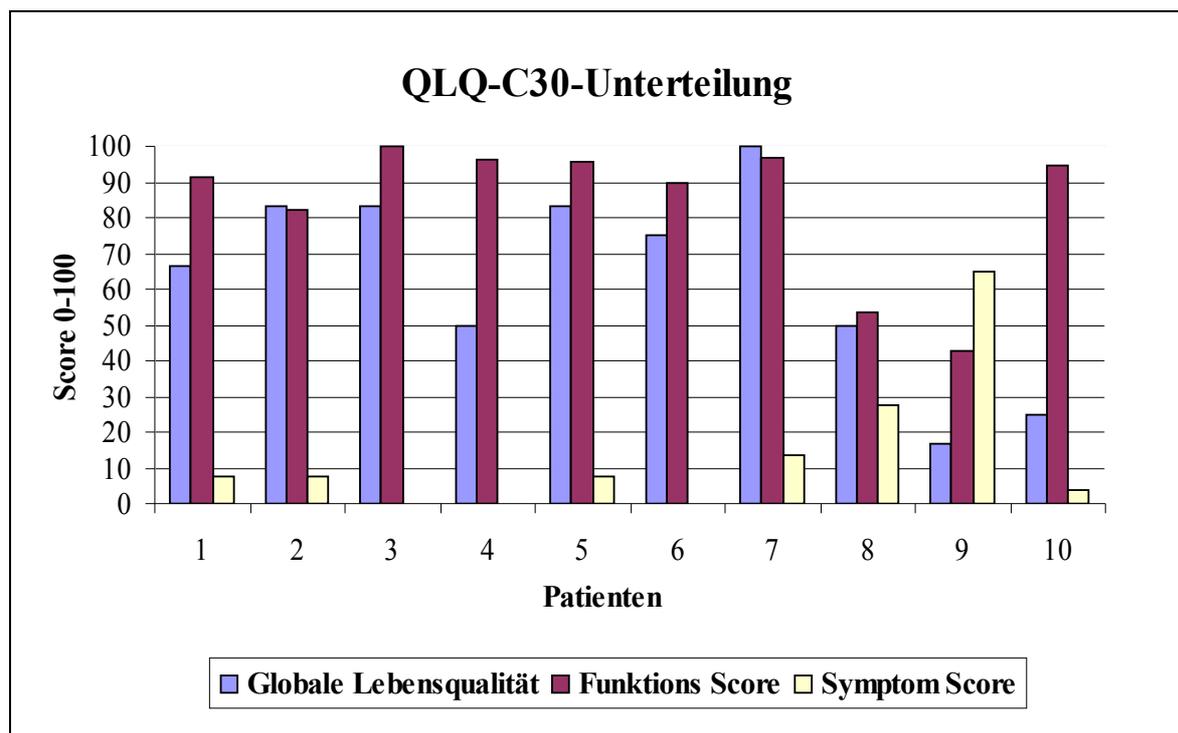


Abbildung 10: Unterteilter QLQ-C30-Fragebogen, Patienten bezogen (n=10)

Die globale Lebensqualität wurde von zwei Patienten mit weniger als 50 Punkten bewertet und zeigte bei Patient Nr.9 den niedrigsten Wert mit 18 Punkten. Patient 7 gab hingegen die volle Punktzahl an und somit den Höchstwert von 100 Punkten als Zeichen voller Lebensqualität.

Für den Funktions Score zeigte nur Patient Nummer 9 mit 42 Punkten einen Wert unter 50. Patient Nummer 3 wies den höchsten Wert mit 100 Punkten auf.

Bei dem Symptom Score hingegen drückten wiederum hohe Punktzahlen schlechte Ergebnisse aus. Hier zeigte sich erneut das schlechteste Ergebnis bei Patient Nummer 9 mit 65 Punkten. Patient Nummer 3 und 4 gaben gar keine Symptome und somit keine Beschwerden durch einen Score von 0 an.

### 3.4.2 Item Dyspnoe des QLQ-C30-Fragebogens

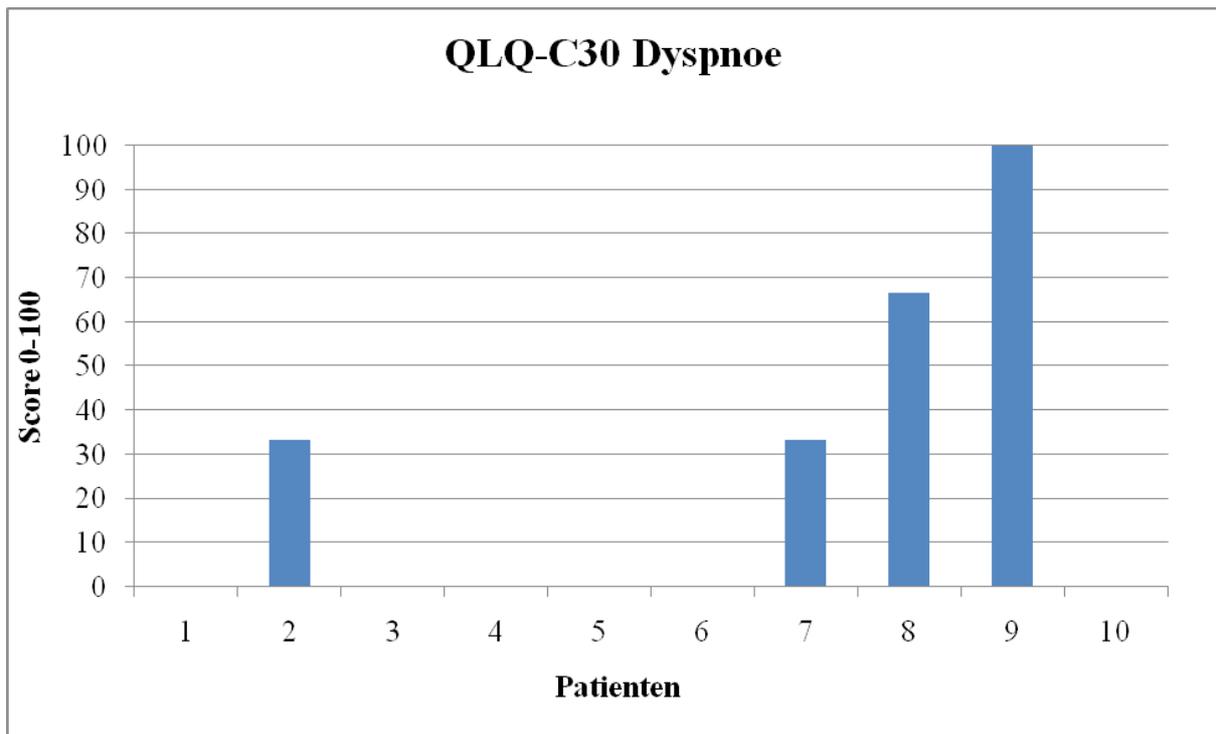


Abbildung 11: Darstellung des Item Dyspnoe des QLQ-C30-Fragebogens (n=10)

Als ein speziell aus dem QLQ-C30-Fragebogen ausgewähltes Item nahmen wir die Frage Nr. 8 zur Dyspnoe (Atemnot), um die subjektive Bewertung dieses Symptoms in Abbildung 11 für jeden einzelnen Patienten darzustellen. Dieses Item liefert das subjektive Korrelat zu der klinisch erhobenen Dyspnoe mittels Bodyplethysmographie, dessen Ergebnisse unter 3.4.8 dargestellt werden. Bei der Auswertung zeigten sechs Patienten keinerlei Dyspnoe und gaben einen Score von 0 an. Vier Patienten mit subjektiver Dyspnoe gaben im Mittel einen Wert von 38 Punkten an, wovon Patient Nr. 9 den Höchstwert von 100 Punkten als Zeichen starker Luftnot angab.

### 3.4.3 QLQ H&N35-Fragebogen

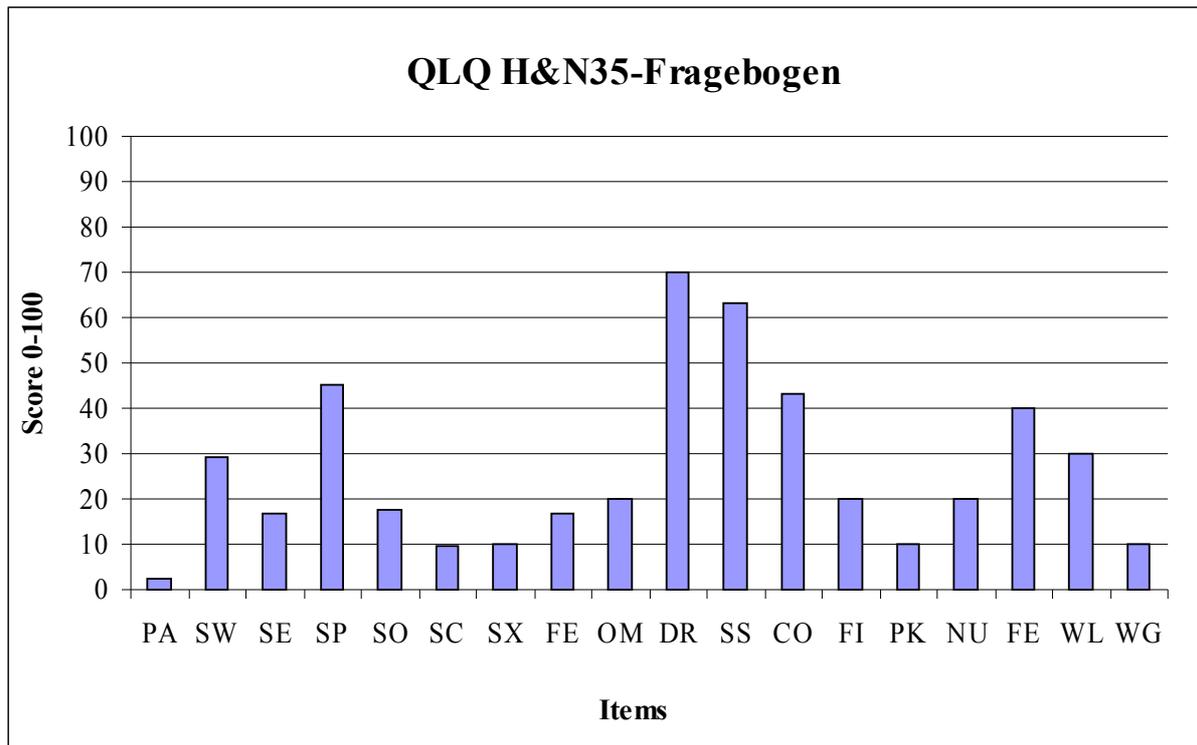


Abbildung 12: Mittelwerte des H&N35-Fragebogens für jedes Item (n=10)

Der QLQ H&N35-Fragebogen ist ein reiner Symptomfragebogen und zeigt daher bei einem hohen Score eine hohe Problematik an. Die Abbildung 12 zeigt die Mittelwerte aller Items. Die Zusammensetzung und Bedeutung der einzelnen Items wurde unter 2.7.2.2 erläutert.

Die höchsten Problemraten zeigten sich bei den Items „trockener Speichel“ (Sticky Saliva, SS) mit einem Score von 63 sowie bei dem Item „Mundtrockenheit“ (Dry Mouth, DR) mit einem Wert von 70.

Die geringsten Beschwerden gaben die Patienten auf die Frage nach „Schmerzen“ (Pain, PA) an. Im Mittel lag der Symptomscore für alle 18 Items bei 26 Punkten.

### 3.4.4 Item Dysphagie und Speech des QLQ H&N35-Fragebogens

Die beiden Items Schluckbeschwerden/Dysphagie (Swallow, SW) und Stimme (Speech, SP) werden hier auch als spezielle Items ausgekoppelt aus dem QLQ H&N35 gezeigt und separiert für alle 10 Patienten einzeln dargestellt, da sie als subjektives Vergleichsergebnis mit den objektiv erhobenen Funktionsergebnissen des Schluckens (Videoendoskopische Beurteilung 3.4.7) bzw. der Stimme (GHD 3.4.9) fungieren.

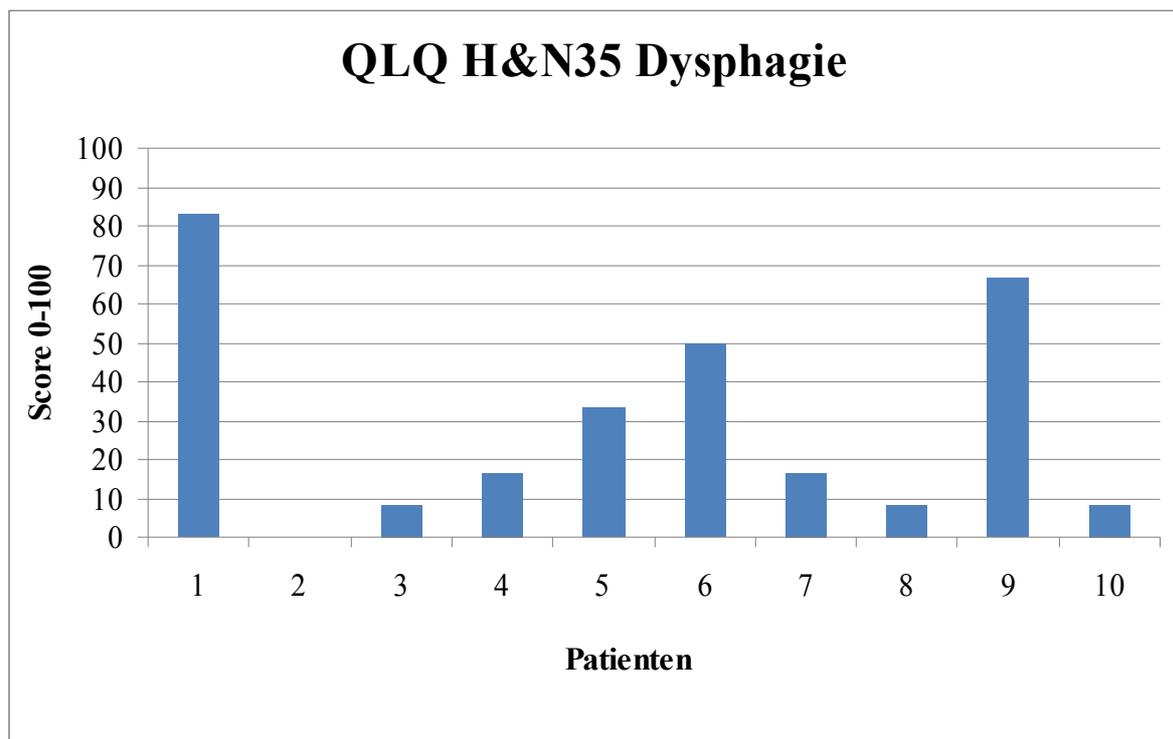


Abbildung 13: Übersicht über das Item Dysphagie des QLQ H&N35 (n=10)

Hier in der Abbildung 13 wird das Ergebnis der subjektiven Schluckstörung für jeden einzelnen Patienten dargestellt, welches im Mittel bei 29 Punkten lag. Die stärksten Beschwerden gaben Patient Nummer 1 mit einem Score von 83 und Patient Nummer 9 mit einem Score von 66 Punkten an. Patient Nummer 2 gab den niedrigsten Score mit 0 Punkten an, was keinerlei subjektive Beschwerden bedeutete.

Das Item Speech zeigt in Abbildung 14 die subjektive Missempfindung bezüglich der Stimmqualität für jeden einzelnen Patienten.

Die stärksten Einschränkungen wurden durch Patient Nummer 9 mit einem Score von 86 Punkten und Patient Nummer 1 mit 76 Punkten eingestuft. Die niedrigsten Werte gaben

Patient Nummer 2 und 6 an. Im Mittel lag die Bewertung der Stimmeinschränkung bei 45 von 100 Punkten.

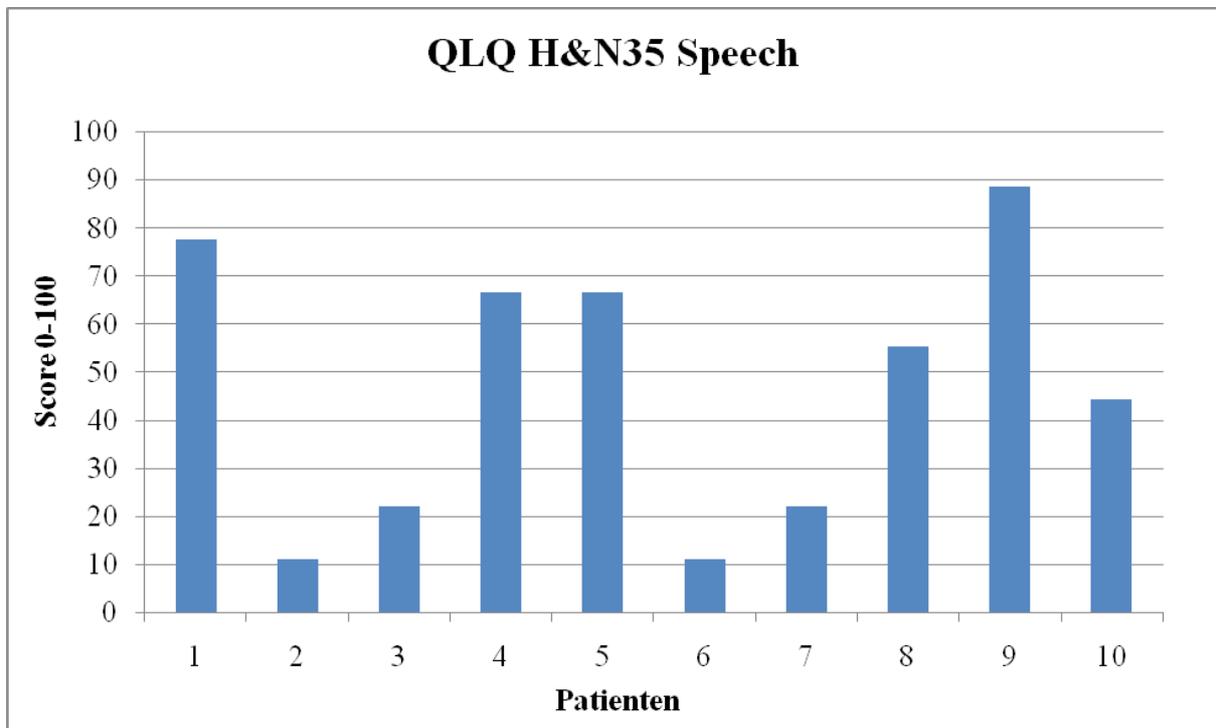


Abbildung 14: Detaillierte Darstellung des Item Speech aus dem QLQ H&N35 (n=10)

### 3.4.5 Voice-Handicap-Index-Fragebogen

Der Voice-Handicap-Fragebogen ist ein rein stimmorientierter Fragebogen und wurde unter 2.7.2.3 vorgestellt. Er liefert detailliertere Angaben über die subjektive Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Stimme. Die einzelnen Fragen sind im Anhang durch Abbildung des Fragebogens zu sehen.

In der Abbildung 15 wird eine Gesamtübersicht der Ergebnisse für den Voice-Handicap-Fragebogen zu jedem einzelnen Patienten aufgeführt und bietet eine Bewertung der Stimme durch den Patienten. Hohe Werte zeigen eine hohe Unzufriedenheit.

Den höchsten Wert gab Patient Nummer 9 mit 73 Punkten an. Der niedrigste Wert wurde bei Patient Nummer 4 mit 13 Punkten registriert. Im Mittel lag der Score bei 37 Punkten.

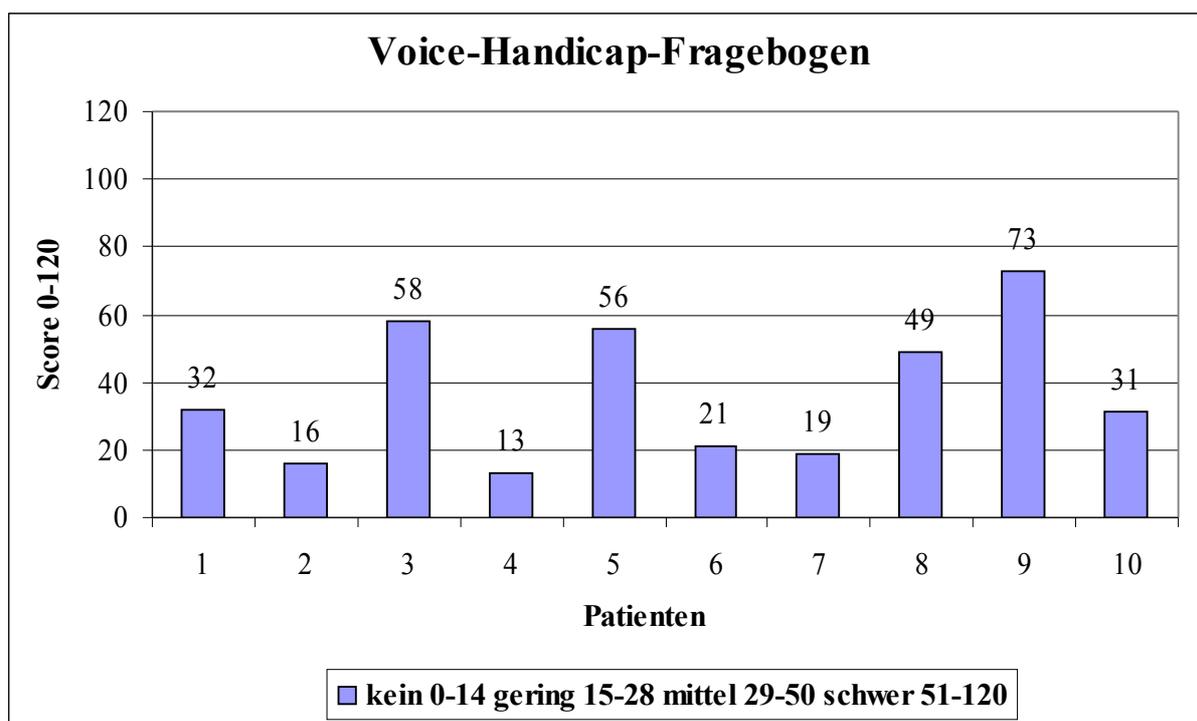


Abbildung 15: Gesamtübersicht über den Voice-Handicap-Index (VHI) Fragebogen (n=10)

In der Abbildung 16 wurden die Angaben aus dem VHI noch einmal in drei Untergruppen eingeteilt. Als Unterteilung wurde ein funktionelles, ein physisches und ein emotionales Handicap unterschieden und wieder für alle 10 Patienten einzeln dargestellt. Der höchste mögliche Score je Handicap betrug 40 Punkte.

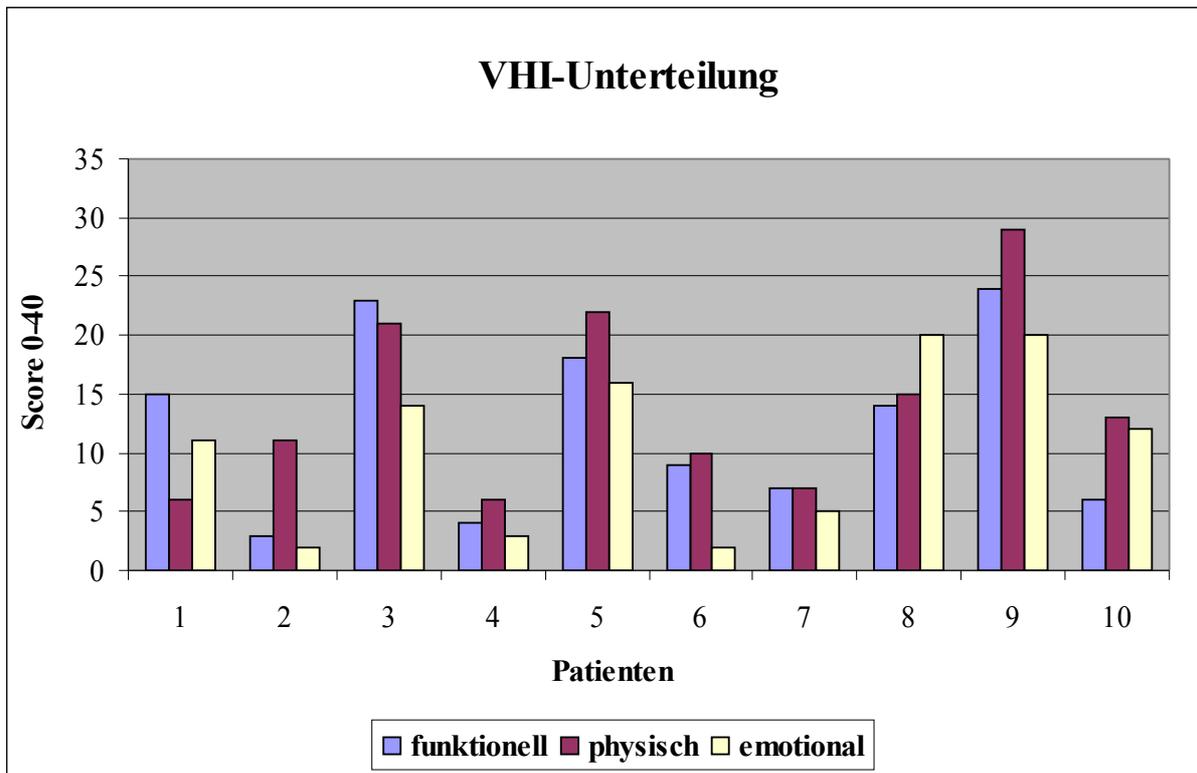


Abbildung 16: Unterteilung des Voice-Handicap-Index (n=10)

Die höchsten Werte in allen 3 Kategorien zeigte Patient Nummer 9 mit jeweils 29 Punkten bezüglich physischer Belastung, 24 Punkten bei funktionellen Problemen und 20 Punkten bei emotionaler Belastung. Die niedrigsten Werte für funktionelle Beschwerden kamen von Patient Nr. 2 mit 3 Punkten, dieser Patient gab zusammen mit Patient Nummer 6 auch die niedrigsten Werte für die emotionale Belastung an. Bei den physischen Belastungen war mit 6 von 40 Punkten Patient Nummer 4 am beschwerdefreisten.

Im Mittel wurde die emotionale Belastung mit einem Score von 10 Punkten am geringsten empfunden, gefolgt von der funktionellen Einschränkung mit 12 Punkten. Am stärksten wurden die physischen Belastungen mit einem Mittelscore von 14 Punkten empfunden.

### 3.4.6 RBH

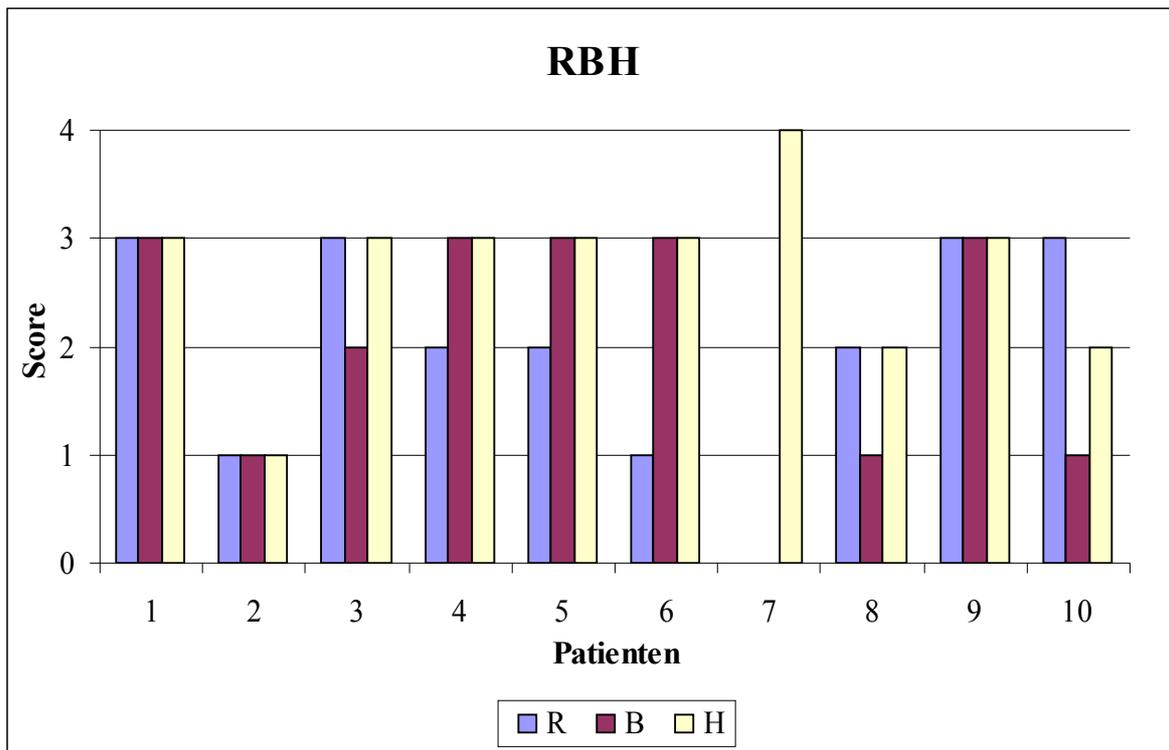


Abbildung 17: Darstellung der subjektiven Rauigkeit, Behauchtheit und Heiserkeit (n=10)

Die Bewertung der Eigenschaften „Rauhigkeit“, „Behauchtheit“ und „Heiserkeit“ wurden subjektiv erhoben, jedoch nicht wie bei den bisher dargestellten Ergebnissen durch die Angaben des Patienten, sondern durch die subjektive Bewertung eines fachlichen Untersuchers. In der Abbildung 17 sind die Ergebnisse wieder für alle 10 Patienten einzeln aufgeführt. Es zeigte sich vor allem bei Patient Nummer 7 eine Auffälligkeit, da dieser mit dem Score 4 „aphon“ war.

Ansonsten fielen die Ergebnisse von Patient Nummer 2 am besten aus, er wurde in allen Qualitäten nur mit einem Score von 1 bewertet. Patient Nummer 1 und 9 wurden hingegen in allen drei Kategorien mit dem Höchstscore von 3 bewertet.

Im Durchschnitt war der Befund Heiserkeit am stärksten ausgeprägt mit einem Durchschnittsscore von 2,7. „Rauhigkeit“ und „Behauchtheit“ waren mit durchschnittlich 2,22 gleichermaßen hoch bewertet.

### 3.4.7 Videoendoskopische Schluckdiagnostik

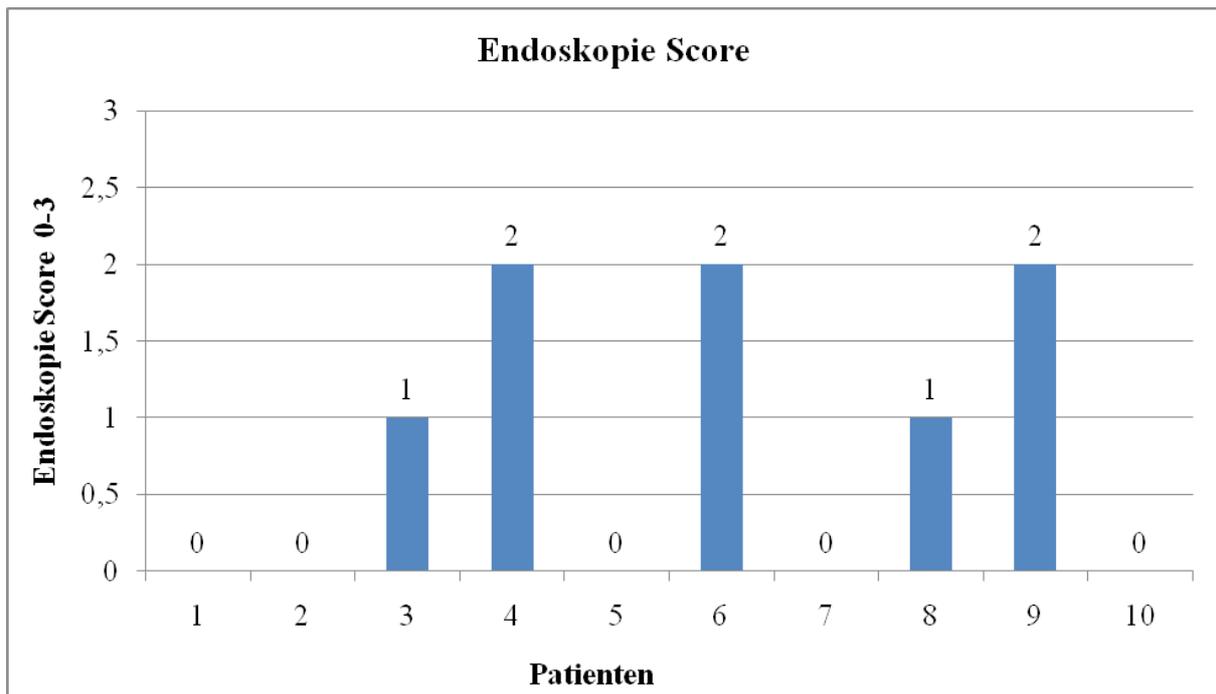


Abbildung 18: Bewertung der Videoschluckendoskopie (n=10)

In der klinischen, objektiven Untersuchung des Schluckaktes zeigten die Ergebnisse in Abbildung 18, dass sich das Patientenkollektiv in zwei Gruppen gliederte. Fünf Patienten, welche keine Aspiration zeigten und mit einem Score von 0 eingestuft wurden und fünf Patienten, welche eine objektive Aspiration hatten und im Mittel einen Aspirationsscore von 1,6 hatten. Die klinische Einteilung der Grade wurde bereits unter 2.7.1.1 vorgestellt. Zusätzlich werden die objektiven Ergebnisse unter 3.5.1 mit den subjektiven Dysphagieergebnissen verglichen.

### 3.4.8 Bodyplethysmographie

In der zweiten klinischen Untersuchung registrierten wir den Atemwegswiderstand (RAW) durch eine Bodyplethysmographie. Normwerte galten für  $RAW < 0,3$  kPas/l. Diese wurden auf der Y-Achse skaliert und auf der X-Achse für alle 10 Patienten aufgetragen.

Normwertigkeit erreichten nur drei Patienten mit dem niedrigsten Wert durch Patient Nummer 3 und einem Atemwegswiderstand von 0,2kPas/l. Patient Nummer 4 zeigte mit 2,07 kPas/l den höchsten gemessenen Atemwegswiderstand mit einer knapp 7 fachen Erhöhung des Grenzwertes gefolgt von Patient Nummer 5 mit 0,83 kPas/l, was einer 2,5 fachen Erhöhung des maximalen Normwerts entspricht.

Im Mittel lag der gemessene Atemwegswiderstand bei 0,77 kPas/l.

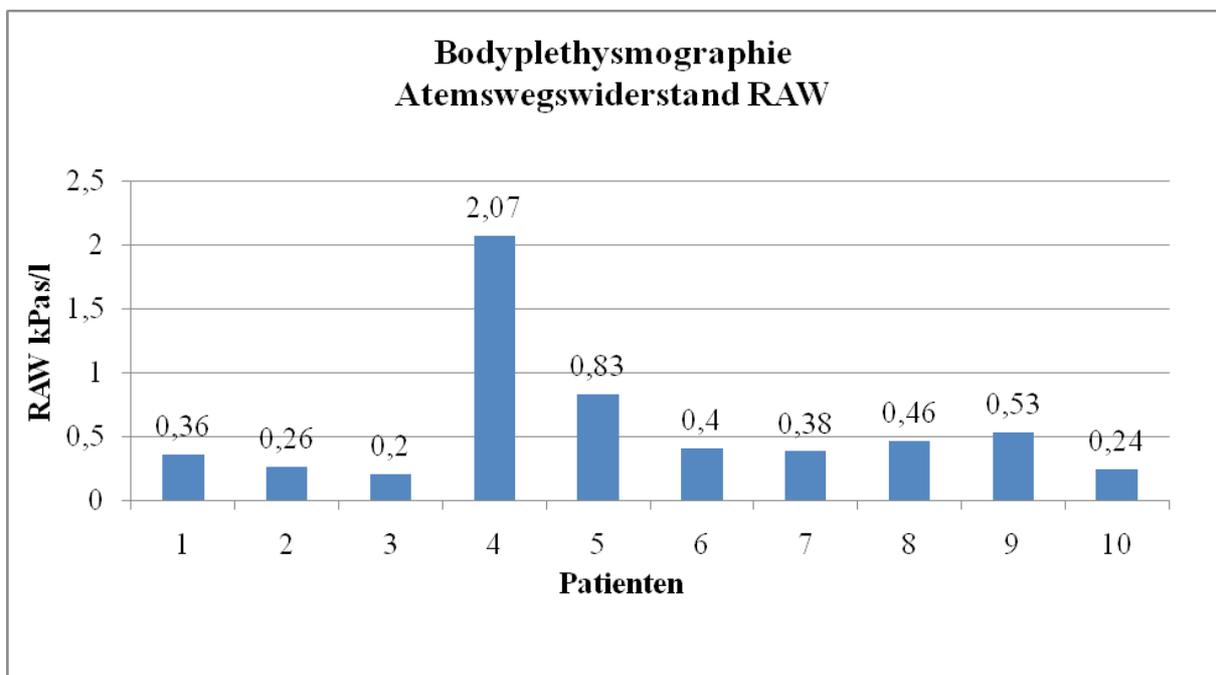


Abbildung 19: Atemwegswiderstandsergebnisse der Bodyplethysmographie (n=10)

### 3.4.9 Göttinger Heiserkeitsdiagramm

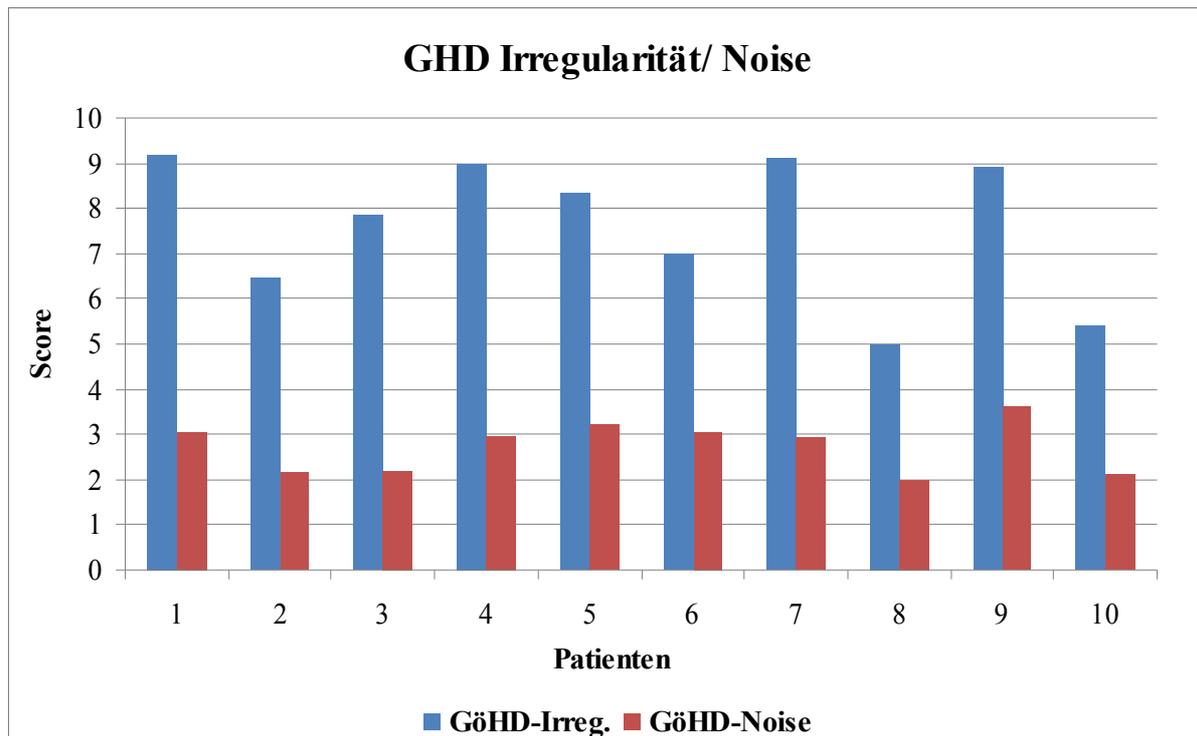


Abbildung 20: Göttinger Heiserkeitsdiagramm (n=10)

Das Göttinger Heiserkeitsdiagramm ist eine Methode der objektiven Stimmanalyse. Im Vergleich dazu stellten wir unter 3.4.4 die subjektiven Ergebnisse für Speech (Stimme) und unter 3.4.5 die Auswertung des Voice-Handicap-Fragebogen vor.

Das GHD wurde bereits unter 2.7.1.3 beschrieben und in Abbildung 20 werden die Ergebnisse für Irregularität und Noise der Stimme dargestellt.

Der Irregularitätswert aller Patienten betrug im Mittel 7,6 bei einem Normalwert zwischen 2,8 und 3,6 von „normalen Stimme“. Den Höchstwert erreichte Patient Nummer 1 mit 9,2. Der niedrigste Wert mit 5 wurde bei Patient Nummer 8 registriert.

Der Mittelwert der Rausch-Noise-Komponente lag bei 2,7. Der normwertige Bereich liegt bei 0,7 bis 1,6. Die Einzelwerte aller Patienten variierten wenig und lagen alle nahe an dem beschriebenen Mittelwert von 2,7. Die Ergebnisse werden unter 3.5.3 mit den subjektiven Stimmangaben des VHI verglichen.

In Abbildung 21 werden Irregularität und Noise in dem Göttinger Heiserkeitsdiagramm dargestellt, in welchem auf der X-Achse die Stimmirregularität und auf der Y-Achse die Rauschkomponente skaliert wurde. Die Werte der Normalstimmen und der Aphonie stammen aus einer anderen Studie (Fröhlich et al. 2000).

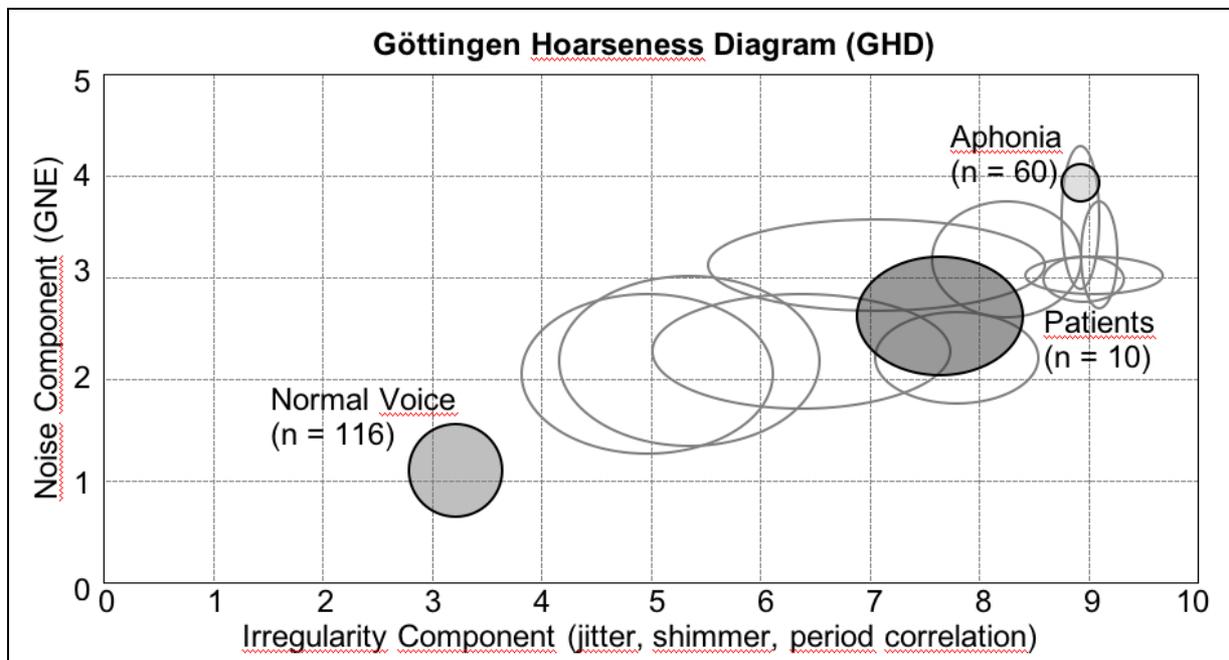


Abbildung 21: Göttinger Heiserkeitsdiagramm (n=10)

### 3.5 Vergleich der objektiven Funktionsuntersuchungen mit der subjektiven Lebensqualität

#### 3.5.1 Objektive Aspiration im Verhältnis zu subjektiver Dysphagie

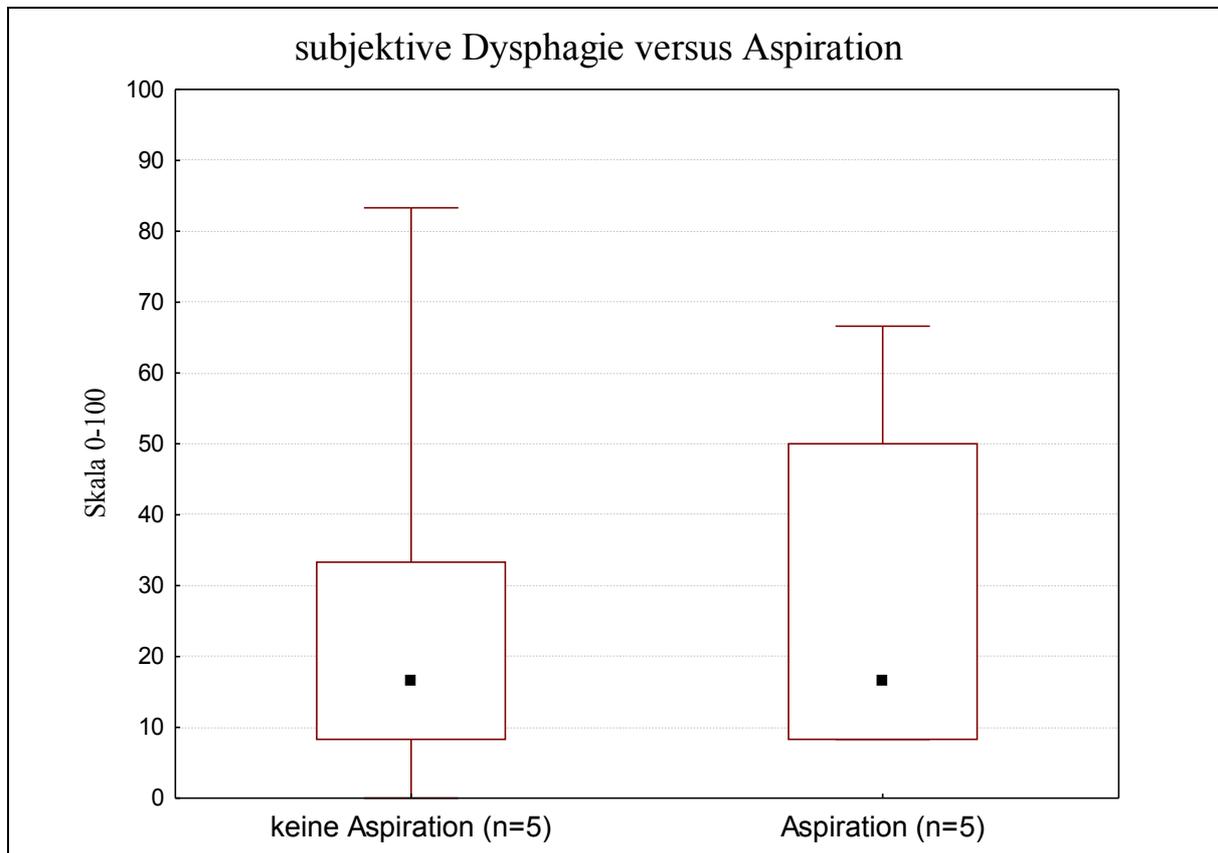


Abbildung 22: Box-Plot-Darstellung der subjektiven und objektiven Aspiration (=10)

Um nun die Ergebnisse der objektiven klinischen Untersuchung mit den subjektiven Angaben über Schluckbeschwerden in ein Verhältnis zu setzen wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Nach den Ergebnissen der klinischen Untersuchung waren es fünf Patienten die in der endoskopischen Untersuchung eine Aspiration zeigten und fünf Patienten bei welchen keine Aspiration beobachtet werden konnte.

Wie Abbildung 22 zeigt wurden auf der X –Achse die Gruppen „keine Aspiration“ und „Aspiration“ dargestellt. Auf der Y–Achse wurden die Werte des Dysphagie Score aus dem subjektiven QLQ H&N35 skaliert. Gekennzeichnet sind der Maximalscore bzw. der minimale Score, die 25er bis 75er Perzentile, sowie der Median.

Der maximale Score eines Patienten mit Aspiration betrug 66 Punkte, der geringste lag bei 8,3 Punkten. Der Mittelwert bei Patienten mit endoskopisch beobachteter Aspiration betrug 30 Punkte.

Im Gegensatz dazu gaben Patienten ohne endoskopisch beobachtete Aspiration eine mittlere Bewertung ihrer Schluckbeschwerden von 28 Punkten an. Der insgesamt höchste sowie der niedrigste angegebene Score mit 83 bzw. 0 Punkten kam aus der Gruppe der Patienten ohne Aspiration.

### 3.5.2 Subjektive Dyspnoe im Vergleich zu objektivem Atemwegswiderstand

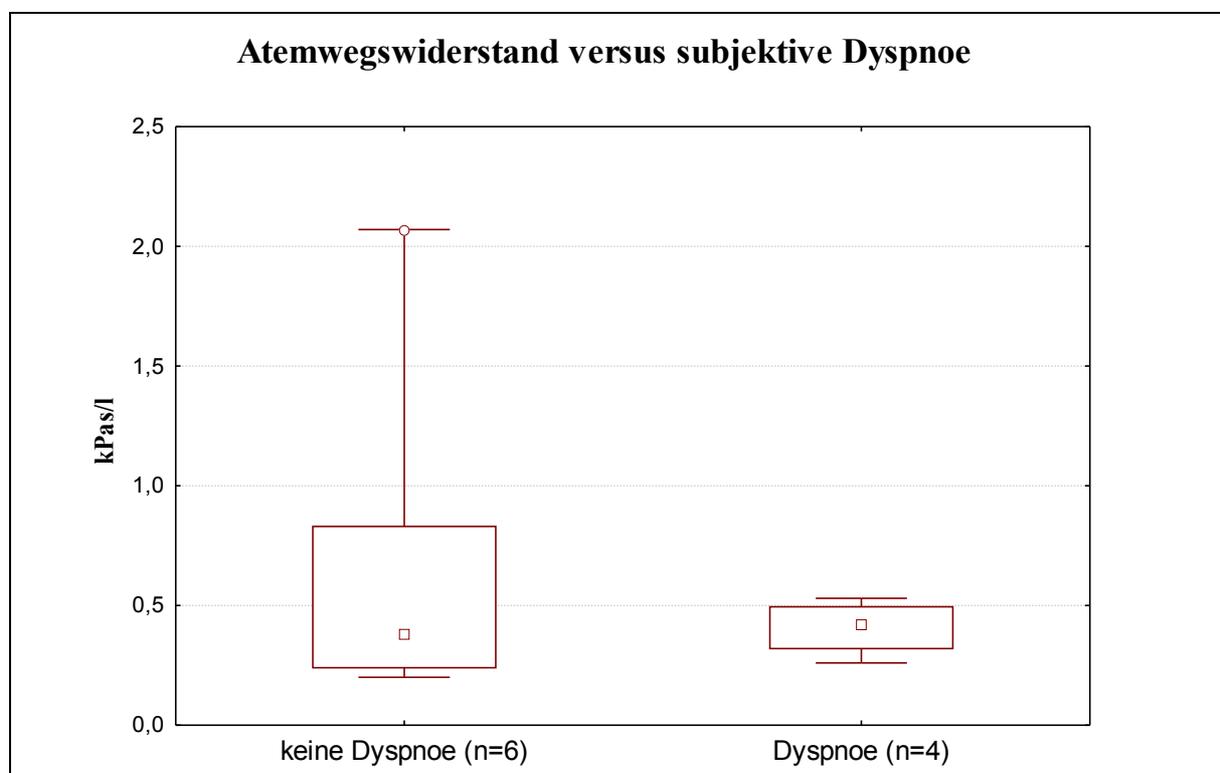


Abbildung 23: Box-Splot-Darstellung zwischen subjektiver und objektiver Luftnot (n=10)

Um die Ergebnisse der subjektiv empfundenen Dyspnoe mit dem objektiv erhobenen Atemwegswiderstand zu vergleichen, wurde das Kollektiv in zwei Gruppen geteilt. Sechs Patienten welche unter dem Item Dyspnoe keinerlei Beschwerden angegeben hatten (keine Dyspnoe) und 4 Patienten welche über subjektive Atemnot geklagt hatten (Dyspnoe). Abbildung 23 zeigt die Ergebnisse der Bodyplethysmographie auf der Y-Achse und die beiden Gruppen auf der X-Achse. Markiert sind die Maximal- bzw. Minimalwerte, sowie die 25er bis 75er Perzentile und der Median.

Der Mittelwert des Atemwegswiderstands bei den Patienten ohne subjektive Dyspnoe lag bei 0,7 kPas/l. Der höchste Wert insgesamt des Gesamtkollektives mit 2,07 kPas/l kam aus der Gruppe ohne subjektive Atemnot und war gleichzeitig dessen Maximalwert. Die niedrigsten Werte beliefen sich auf 0,24 kPas/l bzw. 0,26 kPas/l.

In der Gruppe mit subjektiver Dyspnoe belief sich der mittlere Atemwegswiderstand auf 0,41 kPas/l. Der Maximalwert betrug 0,53 kPas/l und der niedrigste Wert 0,2 kPas/l.

### 3.5.3 Subjektive Stimmprobleme im Verhältnis zur objektivierten Irregularität der Stimme

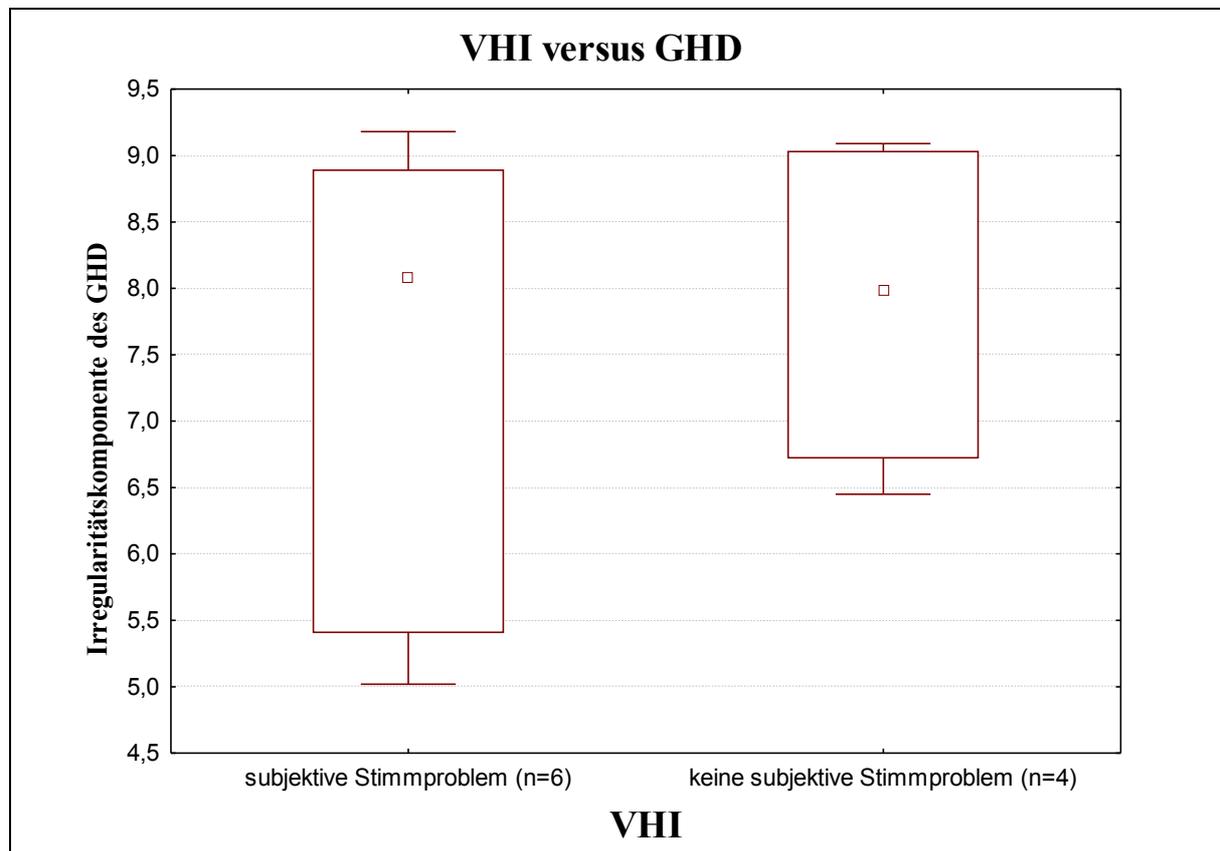


Abbildung 24: subjektive und objektive Stimmbewertung im Vergleich (n=10)

In Abbildung 24 wurden die subjektiven Angaben des VHI-Fragebogens mit den objektiven Werten der Stimmirregularität des GHD verglichen. Es ergaben sich eine Gruppe mit vier Patienten, welche subjektiv geringe oder keine Probleme mit der Stimme hatten. Der

Mittelwert betrug 8. Die Gruppe mit angegebenen Stimmproblemen (n=6) kam auf einen Mittelwert von 7,3 bei einem Höchstwert von 9,18 und einem Tiefstwert von 5.

### Korrelationstabelle

	UICC	CTC	FEES	RAW	GHD
EORTC QLQ-C30					
Functional scales					
Cognitive functioning	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Emotional functioning	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Physical functioning	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Role functioning	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Social functioning	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Symptom scales					
Müdigkeit	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Schmerz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Übelkeit & Erbrechen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Einzelne Items					
Appetitverlust	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Verstopfung	(+)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Diarrhö	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	(+)
Dyspnoe	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Finanzielle Probleme	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Schlafunterbrechungen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Global quality of life	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EORTC QLQ-H&N35					
Schlucken	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	(+)
Öffentliches Essen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Stimme (Speech)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Magensonde	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VHI	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 10: Korrelationstabelle zwischen subjektiven und objektiven Ergebnissen

In der Tabelle 10 wurden mit dem Programm Statistika alle im Vorfeld beschriebenen Items der QLQ-Fragebögen und die Ergebnisse des VHI mit den klinisch, objektiv erhobenen Werten des UICC-Stadiums, des „Common Toxicity Criteria“ (CTC), der fiberoptisch endoskopischen Evaluation des Schluckens (FEES), des Atemwegwiderstands (RAW) und des Göttinger Heiserkeitsdiagramms (GHD) miteinander korreliert.

Eine signifikante Korrelation wurde mit einem „+“ gekennzeichnet und zeigte sich nur zwischen den Eigenschaften „UICC“ und „Verstopfung“, sowie jeweils zwischen dem „Göttinger Heiserkeits Diagramm“ und „Diarrhö“ und dem „GHD“ und „Schlucken“. Signifikanz galt bei  $P < .05$ .

---

## 4 Diskussion

---

### 4.1 Bewertung der onkologischen Ergebnisse im Vergleich zur Literatur

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit einer Gesamtüberlebensrate von 48 %, einer loko-regionären Kontrollrate von 77 % nach 5 Jahren sowie einem Larynxerhalt von 89,7% im Verlauf nach Langzeitnachbeobachtung bestätigen in einem speziellem Subkollektiv (ausschließlich lokal fortgeschrittene Larynkarzinome) die Daten zuvor publizierter Arbeiten der Arbeitsgruppe, die bereits gezeigt hatten, dass mittels organerhaltender Lasermikrochirurgie und adjuvanter Strahlentherapie gute onkologische Ergebnisse bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (Karzinome der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx sowie des Larynx) erzielt werden können (Pradier et al. 2005; Christiansen et al. 2006). In der primären Situation wurde dabei von Pradier et al. (2005) der Verlauf von 208 Patienten, die zwischen 1987 – 2000 behandelt wurden, beobachtet. Das krankheitsspezifische Überleben nach 5 Jahren betrug 44% (168 Patienten im Stadium IVA/B) bzw. 70% (40 Patienten im Stadium III). Bei 85% der überlebenden Patienten mit Larynxkarzinomen konnte nach 2 Jahren das Organ erhalten werden. In einem weiteren Patientenkollektiv untersuchten Christiansen et al. (2006) 37 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Rezidivtumor in der Kopf-Hals-Region, die in der Primärsituation nicht adjuvant bestrahlt worden waren, im Zeitraum von 1988 – 2000. Auch diese wurden zunächst laserchirurgisch operiert und anschließend adjuvant radiotherapiert. Das Gesamtüberleben in diesem Patientenkollektiv mit aufgrund der Rezidivsituation schlechteren Prognose betrug nach 5 Jahren noch 21%, und bei 50% der Patienten mit Larynxkarzinomrezidiven konnte das Organ auch in diesem Kollektiv langfristig erhalten werden.

Die Ergebnisse dieser Studien sowie der vorliegenden Arbeit zeigen, dass mit organerhaltender Lasermikrochirurgie und anschließender adjuvanter Radio(chemo)therapie im Vergleich zur Radikalchirurgie mit kompletter Laryngektomie und anschließender adjuvanter Radio(chemo)therapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren vergleichbare onkologische Ergebnisse erzielt werden können. Die Daten in der Literatur für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren liegen zwischen 23% und 70%, für die loko-regionäre Kontrolle zwischen 44% und 87% (siehe Tabelle 11, Amdur et al. 1989a; Amdur et al. 1989b;

Tupchong et al. 1991; Peters et al. 1993; Bachaud et al. 1996; Parsons et al. 1997; Regine et al. 1999; Fortin et al. 2001; Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004, Rades et al. 2008).

Studie	Patientenanzahl	Tumor stadien	5-Jahres lokal-regionäre Kontrolle	5-Jahres Gesamtüberleben
Amdur et al. 1989a	134	I-IV	67-80%	33%
Amdur et al. 1989b	161 (27 SC vs.134 NF RT)	II-IV	44% SC, 80% NF RT	37% SC, 57% NF RT
Tupchong et al. 1991	277 (141 post OP)	I-IV	65%	38%
Peters et al. 1993	240	III-IV	46,50%	70%
Bachaud et al. 1996	44 RT, 39 RT+CT	I-IV	55% RT, 70% RT+CT	23% RT, 44% RT+CT
Parsons et al.1997	134	I-IV	71% 10 Jahre SR	67%
Regine et al. 1999	143	I-IV	69%	54%
Fortin et al. 2001	471	T1-T4, N0	80-87% (6MV vs. 60Co) 3 Jahre	66% vs. 58% nach 3 Jahren
Bernier et al. 2004	334 (RT vs. RT+CT)	III-IV	69% RT, 82% RT+CT	40% RT, 53% RT+CT
Cooper et al. 2004	459 (RT vs. RT+CT)	III-IV	72% RT, 82% RT+CT	40% RT, 48% RT+CT
Pradier et al. 2005	208	III-IV	67%SC+CT – 69% RT	39%SC+CT - 60% RT
aktuelle Arbeit	39 (33 RT, 6 RT+CT)	III-IV	76,50%	48,3%

Abkürzungen: CT = chemotherapy , SC = split course; NF = normofractionated radiotherapy;

RT = radiotherapy; OP = operation; SR = survival rate;

Tabelle 11: Klinische Studien mit postoperativer Strahlentherapie bei Hals-Nasen-Ohren Tumoren im Vergleich zu unserer Studie

Auch gegenüber Studien, in denen eine primäre Radiochemotherapie eingesetzt wurde, zeigt die Therapiemodalität mit transoraler Lasermikrochirurgie und anschließender adjuvanter Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mindestens vergleichbare onkologische Ergebnisse und Raten an Organerhalt (siehe Tabelle 12, Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, 1991; Lefebvre et al. 1996; Richard et al. 1998; Adelstein et al. 1997; Adelstein et al. 2000; Forastiere et al. 2003, Kessler et al. 2007).

Studie	Patienten Anzahl	Tumor	Therapie	Gesamtüberleben n. 3 J. im Radiochemotherapiearm bzw. nach TLM + RT (aktuelle Arbeit)	Larynxerhalt der Überlebenden im Radiochemotherapiearm bzw. nach TLM und RT (aktuelle Arbeit)
VACSG	332	SG 63%	CT+RT vs. S+RT	53%	62% n. 5 J.
		G 37% T1/T2 (9%) T3 (65%) T4 (26%)			
EORTC	202	EL (22%) HP(78%) T2 (19%) T3 (75%) T4 (6%)	CT+RT vs. S+RT	57%	48% n. 3 J.
GETTEC	68	SG (31%) G 41% Unspezif. 28% T3 100%	CT+RT vs. S+RT	n. 2 J.: 69%	NU
MACH-NC	602	Larynx 73% HP(26%) T1/T2 (12%) T3/T4 (77%)	CT+RT vs. S+RT	n. 5 J.: 39%	58% n 5 J
Forastiere et al. 2003	547	Larynx 100% III 65% IV 35%	CT+RT vs. RT alleine	n. 5 J.: 55%	75%-88% n 2 J
aktuelle Arbeit	39	Larynx 100%	TLM+RT	n. 5 J.: 48,3%	100% n 15 Monaten

Abkürzungen: VACSG = Veterans Administration Cooperative Study Group; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GETTEC = Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou; MACH-NC = Meta-analysis of chemotherapy in head-and-neck-cancer; NU = nicht untersucht; SG = supraglottisch; G = glottisch, E = HP = hypopharynx; EL = epilarynx; CT = chemotherapy, RT = radiotherapy; S = surgery; TLM = transorale Lasermikrochirurgie

Tabelle 12: Studien mit Larynxerhalt bei primärer Radiochemotherapie im Vergleich zu unseren Ergebnissen

Bezüglich des Organ-/Larynxerhaltes zeigten nur Forastiere et al. ein vergleichbares Ergebnis mit 88 % Organerhalt nach primärer Radiochemotherapie. Beim Vergleich unterschiedlicher Therapiemodalitäten aus verschiedenen Studien ist die unterschiedliche Patientenselektion natürlich ein Problem. Selbstverständlich werden auch an der Universitätsmedizin Göttingen nicht alle Patienten mit lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinomen einer organerhaltenden Operation zugeführt. Die Tumorstadien der Patienten in der vorliegenden Arbeit zeigen aber, dass auch große Tumore (90% T3/4) dem kurativen Vorgehen mittels organerhaltender Lasermikrochirurgie und adjuvanter Strahlentherapie zugänglich sind. Zudem fand auch in der Studie von Forastiere et al. (2003) zur primären Radiochemotherapie eine Patientenselektion statt, indem großvolumige T4 Tumore ausgeschlossen wurden.

## **4.2 Transorale Lasermikrochirurgie im Vergleich zur radikalen Laryngektomie, auch unter Berücksichtigung der postoperativen Radiatio**

Nicht nur der Larynxerhalt ist ein deutlicher Vorteil der TLM gegenüber der radikalen Operation, auch eine geringere Inzidenz postoperativer Komplikationen nach Lasermikrochirurgie im Vergleich zur klassischen offenen Operation ist beschrieben worden (Ellies und Steiner 2007). Das gilt zum Beispiel für das Auftreten postoperativer Aspiration, welche am häufigsten nach Operation mit supraglottischer Larynxektomie auftritt und als schwere postoperative Komplikation gilt. Diese ist bei der TLM im Vergleich zur herkömmlichen offenen Operationen deutlich seltener zu beobachten. So wurden 3,8 % postoperative Pneumonien und 4,5 % Fisteln bei einem Kollektiv von 901 Patienten beschrieben, die eine herkömmliche konventionelle offene supraglottische Laryngektomie erhalten hatten (Scola et al.2001). Des Weiteren berichteten Herranz-Gonzales et al. in einer anderen Studie von über 5% pulmonaler Komplikationen in Folge von postoperativer

Aspiration nach Radikalchirurgie (Herranz-Gonzales et al. 1996). Demgegenüber zeigte ein Patientenkollektiv von 216 Patienten, welches sich einer transoralen Lasermikrochirurgie unterzogen hatte, in der Nachbeobachtung durch Steiner W et al. nur 2% postoperative Pneumonien und keine Fisteln (Steiner W et al. 2004). Außerdem resultierte, im Gegensatz zu der offenen Operation, aus der Behandlung durch TLM kein aspirationsbedingter registrierter Todesfall (Laccourreye et al. 2000).

Ein weiterer Vorteil der TLM gegenüber der radikalen offenen Operation ist der minimale Blutverlust während und nach dem Eingriff, da der regionale Blutfluss nur geringfügig betroffen ist (Steiner W, 1997). Reichel et al. beschreiben, dass bei einem Patientenkollektiv, welches eine radikale Laryngektomie erhalten hatte, der intraoperative Blutverlust und der damit einhergehende Hämoglobinabfall bei 41 % der Patienten größer oder gleich 3 g/dl war (Reichel et al. 2003). In der genannten Studie hatten 87 % der Patienten präoperativ einen normalen Hämoglobinwert, aber nur 19 % postoperativ.

In der vorliegenden Arbeit konnten nach schonender transoraler lasermikrochirurgischer Operation bei 72% der Patienten ein postoperativ normwertiger Hämoglobinwert beobachtet werden.

Ein normwertiges Hämoglobin spielt auch für die darauf folgende adjuvante Radiotherapie eine besondere Rolle, da bekannt ist, dass der präradiotherapeutische Hämoglobinwert ein signifikanter prognostischer Faktor ist (Reichel et al. 2003, Christiansen et al. 2004, Pradier et al. 2005, Christiansen et al. 2006). In unserer Studie hatten 72% ein postoperatives, normwertiges Hämoglobin, dies entspricht somit dem präradiotherapeutischen Wert. Im Verlauf der Radiotherapie wurde bei zwei Patienten ein Hb-Abfall von mehr als 3 g/dl beobachtet und insgesamt hatten nur noch 41% nach Beendigung der Strahlentherapie einen normwertigen Hämoglobinwert. Im Gegensatz zu den Arbeiten von Pradier et al. (2005) und Christiansen et al. (2006) zeigte sich in der aktuellen Arbeit allerdings keine signifikante Korrelation zwischen Hämoglobinwert und der Prognose, was möglicherweise an der geringen Patientenzahl lag.

### **4.3 Bewertung der objektiven Ergebnisse der Organfunktion und der subjektiven Erhebung der Lebensqualität im Rahmen der Nachsorge**

Neben der Analyse der onkologischen Ergebnisse in Bezug auf Überleben und loko-regionäre Kontrolle wurden im Rahmen dieser Arbeit auch die Lebensqualität und die laryngeale

Organfunktion untersucht. Im QLQ C-30 zeigte sich für alle 10 Patienten eine deutlich positive Lebensqualitätsbewertung und fast bestmögliche Funktionsbewertungen. Bezüglich der negativen Symptome verhielten sich die Ergebnisse wie zu erwarten, da sie bei guter Funktion und hoher Lebensqualität in einem sehr niedrigen Scorebereich lagen. Differenzierter verhielt es sich bei der Aufschlüsselung des QLQ C-30 für jeden einzelnen Patienten, wo die Ergebnisse nicht mehr so einheitlich erschienen und Patient Nummer 9 am deutlichsten, durch schlechte Bewertungen heraus stach.

Ähnlich verhielt es sich bei dem reinen Symptomscore H&N35 und der speziellen Aufschlüsselung des Items Speech und dem VHI. So gab auch hier Patient Nummer 9 konstant die größte Unzufriedenheit an, bei ansonsten überdurchschnittlich gut bewerteten Symptomfragen durch die anderen Patienten. Es zeigten sich jedoch nicht nur zwischen den Bewertungen der einzelnen Patienten große Unterschiede sondern auch innerhalb der Ergebnisse eines Patienten divergierten die Angaben teilweise stark. So gab zum Beispiel Patient Nummer 4 bei dem Item Speech des H&N35 einen hohen Beschwerdescore von 66 an, was eine belastende Symptomatik widerspiegelt. Gleichzeitig beantwortete derselbe Patient aber den Voice-Handicap-Fragebogen, welcher sich schwerpunktmäßig auf die Problematik der eingeschränkten Stimme nach der Operation bezieht, mit dem niedrigsten Score aller Patienten und fiel dadurch sogar in die Kategorie „keine Einschränkung“. So traten Widersprüche in der Beantwortung der Fragebögen und deren Ergebnisse auf.

Die Untersuchung der Lebensqualität war somit ein schwieriges Unterfangen, da sie für jeden Patienten unterschiedlich ist und immer individuell und anders beurteilt wird. Auch wenn wir standardisierte Fragebögen zum Einsatz brachten, so spielten doch immer unbeeinflussbare Faktoren wie persönliche Erfahrungen und die eigenen Wertemaßstäbe eine bedeutende Rolle. Auch der zeitliche Abstand zwischen Operation und Befragung schien einen Einfluss zu haben, da in unserem Kollektiv Patient Nummer 9 die Symptomfragen mit Abstand am schlechtesten bewertete und von unserem untersuchten Kollektiv auch als letztes operiert worden war. Dies bleibt jedoch eine Hypothese, da der Zeitabstand von der Operation bis zum Ausfüllen der Fragebögen nicht genauer in unserer Studie untersucht wurde. Dagegen sprach, dass Patient Nummer 8 nur einen Monat früher operiert wurde und deutlich bessere Lebensqualitätsbewertung ablieferte sowie weniger Symptome angab. Dieser Aspekt könnte gegebenenfalls in folgenden Studien mit untersucht werden.

Ein weiterer zu beachtender Aspekt und ein gewisser Nachteil bei den Lebensqualitätsfragebögen war, dass diese subjektiv und somit nicht zwangsläufig

untereinander vergleichbar waren, bzw. zwischen verschiedenen Therapieformen sich nicht vergleichen ließen. Dies stellten auch Olthoff et al. fest, nachdem sie Patienten nach radikaler und laserchirurgischer Operation nach ihrer Lebensqualität befragten und keine großen Unterschiede zwischen laryngektomierten und organerhaltend operierten Patienten herausfinden konnten (Olthoff A, 2006).

Dieses Phänomen wurde bereits häufiger beobachtet und als „Zufriedenheitsparadoxon“ bezeichnet, sowohl speziell für die Befragung der Patienten mit einem Larynxkarzinom (Bindewald et al. 2007) als auch für die Lebensqualität allgemein (Herschbach P, 2002). Dies mag auf der einen Seite am fehlenden Vergleich der Patienten zwischen den Therapieformen liegen und auf der anderen Seite an der Tendenz, aufgrund der Erleichterung bei geglückter Operation, den Fragebogen positiver zu bewerten.

Dies ist der Grund, warum die Fragebögen mit zusätzlichen funktionellen Parametern belegt werden sollten. Wie unterschiedlich die subjektive Bewertung im Gegensatz zu den erhobenen objektiven, klinischen Befunden war, zeigte sich auch bei unseren Patienten, da wir zum Vergleich primäre und sekundäre Eigenschaften des Larynx erhoben hatten und mit den von Patienten subjektiv angegebenen Lebensqualitätangaben verglichen und korreliert haben. Zu der primären und sekundären Funktion des Larynx zählten, als primäre Funktion die Öffnung und der Verschluss des Atemweges und als sekundäre Funktion die Phonation.

Vorab kann man bereits sagen, dass bei der postoperativen Behandlung und der weiteren klinischen Nachsorgeuntersuchung keiner der Patienten eine „normale“ Larynxfunktion zeigte, was aber auch bei der Therapie solch großer und lokal fortgeschrittener Karzinome nicht zu erwarten war oder durch die Behandlung nicht zu vermeiden war.

Bei der Untersuchung der Schluckdiagnostik, welche mittels fiberendoskopischer Evaluation die primäre Funktion des Kehlkopfes als Schutz der Atemwege objektiviert, litten drei Patienten unter einer ständigen Aspiration, kompensiert durch supraglottische Schluckmanöver. Diese drei „permanent“ aspirierenden Patienten beantworteten jedoch das Item „Dysphagie“ des EORTC H&N35 komplett unterschiedlich. Von subjektiv gering beeinträchtigt mit einem Score von 16,6 durch den ersten Patienten oder mit einem mittleren Beeinträchtigungsgefühl und einem Score von 50 durch den zweiten Patienten, bis hin zum dritten Patienten, welcher bei gleicher klinischer Ausprägung eine deutliche Störung mit einem Score von 66,6 angab. Somit zeigte sich, dass bei gleicher klinischer Problematik die subjektive Auffassung und Bewertung bereits bei drei Patienten in drei unterschiedlichen Maßen erfolgte und somit die subjektiven Angaben meist nicht mit den klinisch erhobenen

Daten und Befunden übereinstimmten und die wahre Funktion des Organs nicht widerspiegelten.

Gleiches zeigte sich auch bei der Untersuchung des Atemwegswiderstandes, welcher die Öffnung und damit auch eine der primären Funktionen des Larynx darstellte. Bei einer Dysfunktion konnte ein erhöhter Atemwegswiderstand mittels Bodyplethysmographie gemessen werden. Gleichzeitig verglichen wir die Daten des Items Dyspnoe aus dem EORTC Fragebogen QLQ-C30 mit den klinischen Ergebnissen. Hier waren klinisch bei zwei Patienten die Atemwegswiderstände auf mehr als das Doppelte des normalen Widerstandes erhöht, daher wäre als klinisches Korrelat eine ausgeprägte Belastungs-Dyspnoe zu erwarten (Olthoff A, 2005). Jedoch gerade diese beiden Patienten mit den schlechtesten funktionellen Ergebnissen und einem stenotischen Larynx gaben in den subjektiven Fragen bezüglich Atemnot einen Score von 0 an, welcher keinerlei subjektive Beeinträchtigung symbolisierte. Von den vier Patienten, welche unter subjektiver Atemnot litten hatten drei zwar erhöhte Atemwegswiderstände, jedoch bei weitem nicht so ausgeprägt und ein Patient hatte sogar trotz gefühlter Luftnot einen normalen Atemwegswiderstand.

Somit spiegelte auch hier die subjektive Beantwortung von Symptomen die Funktion des Larynx nicht sicher wieder. Die subjektive Bewertung erfolgte jedoch nicht nur zu gut, wie bei den Patienten ohne subjektive Luftnot aber gleichzeitig bestehender klinischer Stenose, sondern auch zu schlecht, wie zum Beispiel durch Patient Nummer 9, welcher die maximale Scorezahl von 100 bei der Auswertung der subjektiven Dyspnoe angab aber in der Bodyplethysmographie nur einen leicht erhöhter RAW/Atemwegswiderstand hatte.

Bei der Auswertung bezüglich der Phonation, zeigte keiner der 10 Patienten eine normale Stimme und eine Stimme war sogar aphon, was sich allerdings nicht in dieser Deutlichkeit durch die Fragebögen feststellen ließ. Weder durch den EORTEC H&N35-Fragebogen und das Item Speech, noch durch den Voice-Handicap-Fragebogen. Immerhin gaben vier Patienten im Gesamt-VHI-Score an, keine oder geringe Einschränkungen zu haben auch wenn mittels des Göttinger Heiserkeitsdiagramms gezeigt werden konnte, dass alle Stimmen deutlich gestört und weit entfernt von einer „normal Stimme“ waren. So zeigten die vier, mit ihrer Stimme zufriedenen Patienten, das gleiche Ausmaß an Stimmirregularitäten im GHD, wie die Patienten welche mit ihrer Stimme nicht zufrieden waren. Die Besten, wenn auch nicht normwertigen Resultate bezüglich des GHD's, erzielten die Patienten mit einer subjektiven Stimmstörung.

Somit wird auch hier, wie bei den vorher dargestellten Funktionen des Larynx deutlich, dass die subjektiven Angaben nicht den klinischen Zustand und somit den möglichen Erfolg der Therapieform widerspiegeln.

Funktionelle Störungen zeigen also keinen deutlichen Einfluss auf das subjektive Beschwerdebefinden oder die Lebensqualität, genauso wie ein guter funktioneller Zustand keine Garantie für die Evaluation einer guten Lebensqualität ist.

Umgekehrt reflektierte die Lebensqualität auch nicht das funktionelle Outcome und lässt keine sicheren Rückschlüsse über die Organfunktion zu.

#### **4.4 Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass die transorale Lasermikrochirurgie mit adjuvanter Radio(chemo)therapie eine Therapieoption für lokal fortgeschrittene Larynxkarzinome ist, durch die eine gute onkologische Kontrolle mit einer hohen Rate an Organerhalt ermöglicht wird. Die im Rahmen dieser Arbeit erstmalig durchgeführte Analyse der subjektiven Lebensqualität im Rahmen der Tumornachsorge ergab, dass die überlebenden Patienten – zumindest im untersuchten Kollektiv - ihre Lebensqualität im weiteren Verlauf subjektiv als gut einschätzen. Bei den objektiven Funktionsuntersuchungen wurden keine Befunde erhoben, die gegen den Einsatz der organerhaltenden Therapie mit TLM und adjuvanter Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinomen sprechen. Die tatsächlichen funktionellen Einschränkungen werden durch die Lebensqualitätsdaten allerdings nicht sicher abgebildet. Daher ist zur objektiven Beurteilung posttherapeutischer Funktionsergebnisse die klinische Erhebung funktioneller Befunde unbedingt erforderlich.

Zum detaillierten Vergleich der vorliegenden Daten der subjektiven Lebensqualität und objektiven Organfunktion nach TLM und adjuvanter Radio(chemo)therapie mit anderen Therapiemodalitäten lokal fortgeschrittener Larynxkarzinome – wie z.B. der Radikalchirurgie (Laryngektomie) und adjuvanter Radio(chemo)therapie oder der primären Radiochemotherapie – sind weitere prospektive Erhebungen erforderlich. Insgesamt sollte interdisziplinär, individuell für den jeweiligen Patienten, insbesondere unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der lokalen Tumorausbreitung und des Allgemeinzustandes evaluiert werden, von welcher Therapiemodalität der einzelne Patient wohl am ehesten profitiert.

## 5 Zusammenfassung

---

Organerhaltende Lasermikrochirurgie und adjuvante Radio(chemo)therapie sind an der Universitätsmedizin Göttingen etablierte Behandlungsmethoden lokal fortgeschrittener Larynxkarzinome mit guten onkologischen Ergebnissen und einer hohen Rate an Organerhalt. Bei organerhaltender Therapie sind funktionelle Einschränkungen oft unvermeidbar. Neben der Evaluation der onkologischen Ergebnisse (Gesamtüberleben, loko-regionäre Tumorkontrolle) sollten im Rahmen dieser Arbeit auch das objektive Ausmaß solcher Einschränkungen und deren subjektive Wertung durch die Patienten untersucht werden.

Von 1994 bis 2006 wurden 39 Patienten (10 UICC-Stadium III, 29 UICC-Stadium IVA/B) mit lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinomen mittels Lasermikrochirurgie und adjuvanter Radio(chemo)therapie behandelt. Bei zehn Patienten erfolgte im Rahmen der regulären Tumornachsorge in den Jahren 2006/2007 eine Erhebung von subjektiven Lebensqualitätsdaten sowie der objektiven Kehlkopffunktion. Die Schluckfunktion wurde dabei flexibel endoskopisch überprüft, die Atmung durch eine Bodyplethysmographie und die Objektivierung der Stimmqualität erfolgte durch das Göttinger Heiserkeitsdiagramm.

Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 80,8 Monaten betragen die 5-Jahres-Überlebensrate 46,8% und die lokoregionale Kontrollrate 76,5%. Eine Salvage-Laryngektomie bei Lokalrezidiv erhielten vier Patienten, so dass im Verlauf eine 89,7%ige Rate an Larynxerhalt erreicht werden konnte. Bei der objektiven Untersuchung der Funktionseinschränkungen zeigte sich bei fünf Patienten eine gelegentliche Aspiration bei kräftigem Hustenreflex. Die übrigen fünf Patienten wiesen keine Schluckstörung auf. Eine Normalstimme lag bei keinem Patienten vor. Es bestand jedoch keine signifikante Korrelation der objektivierten Funktionsstörungen mit den Lebensqualitätsfunktionsskalen: Subjektiv schätzten die Patienten ihre Lebensqualität als gut ein.

Zusammengefasst bestätigen die Daten der vorliegenden Arbeit, dass organerhaltende Lasermikrochirurgie und adjuvante Radio(chemo)therapie eine Therapieoption für lokal fortgeschrittene Larynxkarzinome sind, die neben guten onkologischen Ergebnissen eine hohe Rate an Organerhalt ermöglicht. Die Patienten schätzen ihre Lebensqualität im weiteren Verlauf subjektiv als gut ein. Die tatsächlichen funktionellen Einschränkungen werden durch die Lebensqualitätsdaten allerdings nicht sicher abgebildet. Daher ist zur objektiven Beurteilung posttherapeutischer Funktionsergebnisse die klinische Erhebung funktioneller Befunde erforderlich. Die Lebensqualität sowie die Organfunktion sollte bei Patienten mit

lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinomen nach TLM und adjuvanter Radio(chemo)therapie zukünftig weiter prospektiv evaluiert werden, insbesondere im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten wie radikaler Chirurgie und adjuvanter Radio(chemo)therapie oder primärer Radio(chemo)therapie.

## 6 Literaturverzeichnis

---

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB (1993):

*The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.*

J Natl Cancer Inst 85, 365-376

Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, Tuason L, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M, Van Kirk MA (1997):

*A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results.*

Head Neck 19, 567-575

Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M, Larto MA (2000):

*Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck.*

Cancer 88, 876-883

AJCC, American Joint Committee on Cancer:

Larynx Staging Schema, 6. Edition

633 N. St. Clair Street, Chicago IL 60611-3211 USA, 2008

Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ (1989 a):

*Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 16, 25-36

Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ (1989 b):

*Split-course versus continuous-course irradiation in the postoperative setting for squamous cell carcinoma of the head and neck.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 17, 279-285

American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, Clayman GL, Fisher SG, Forastiere AA (2006):

*American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer.*

J Clin Oncol 24, 3693-3704

Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schweitzer N (1996):

*Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 36, 999-1004

Baumann JL, Cohen S, Evjen AN, Law JH, Vadivelu S, Attia A, Schindler JS, Chung CH, Wirth PS, Meijer CJ, Snijders PJ, Yarbrough WG, Slebos RJ. (2009):

*Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma*

Laryngoscope 119, 1531-7

Bernier J, Cooper JS (2005):

*Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence?*

Oncologist 10, 215-224

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931 (2004):

*Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.*

N Engl J Med 350,1945-1952

Bindewald J, Herrmann E, Dietz A, Wolke C, Meister EF, Wollbrück D, Singer S (2007):

Quality of life and voice intelligibility in laryngeal cancer patients--relevance of the "satisfaction paradox"

Laryngorhinootologie 86, 426-30

Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW (2000):

*A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group*

Eur J Cancer 14, 1796-1807

Boenninghaus HG, Lenarz T :

*Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für Studierende der Medizin*

12. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2004

Brandenburg JH (2001):

*Laser cordotomy versus radiotherapy: an objective cost analysis.*

Ann Otol Rhinol Laryngol 110, 312-8

Bray F, Sankila R, Ferlay J, Ferlay J, Parkin DM (2002):

*Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995.*

Eur J Cancer 38, 99-166

Brinkley D (1985):

*Quality of life in cancer trails.*

Br Med J 291, 685-686 (1985)

Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T (2005):

*Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial.*

J Clin Oncol 23, 1125-35

[Christiansen H](#), [Hermann RM](#), [Hille A](#), [Weiss E](#), [Nitsche M](#), [Martin A](#), [Hess CF](#), [Pradier O](#) (2004)

*Concomitant radiochemotherapy in primary inoperable advanced head and neck cancer with 5-fluorouracil and mitomycin-C.*

Head Neck 26, 845-53

Christiansen H, Hermann RM, Martin A, Florez R, Kahler E, Nitsche M, Hille A, Steiner W, Hess CF, Pradier O (2006):

*Long-term follow-up after transoral laser microsurgery and adjuvant radiotherapy for advanced recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 65, 1067-1074

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup (2004):

*Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.*

N Engl J Med 350, 1937-1944

Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (1991):

*Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group.*

N Engl J Med 324, 1685-1690

Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien:

*Interdisziplinäre Kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*

Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 3. Auflage, DKG, Berlin 2002

Ellies M, Steiner W (2007):

*Peri- and postoperative complications after laser surgery of tumors of the upper aerodigestive tract.*

Am J Otolaryngol. 28, 168-72

EORTC DATA Center QOL Unit:

Lebensqualitätsfragebögen

Ave. E. Mounier 83 B 11, 1200 Brussel Belgium, 2001

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, and on behalf of the EORTC Quality of Life Group:

*The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*

European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels Belgium 2001

Ferrans CE (1990):

*Development of a quality of life index for patients with cancer.*

Onco Nurs Forum 17, 15-21

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA (2003):

*Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer.*

N Engl J Med 349, 2091-2098

Fortin A, Allard J, Albert M, Roy J (2001):

*Outcome of patients treated with cobalt and 6 MV in head and neck cancers.*

Head Neck 23, 181-188

Fröhlich M, Michaelis D, Strube HW, Kruse E (2000):

*Acoustic voice analysis by means of the hoarseness diagram.*

J Speech Lang Hear Res 43, 706-720

Fujii T, Sato T, Yoshino K, Inakami K, Nagahara M, Okita J. (1997):

*A clinical study of 1079 patients with laryngeal cancer.*

Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 100, 856-63

Garas J, McGuirt WF Sr (2006):

*Squamous cell carcinoma of the subglottis*

Am J Otolaryngol. 27, 1-4

Grégoire V. (2004):

*Implementation of intensity-modulated radiation therapy in head and neck tumors: what are the important data for biological optimization?*

Rays 29, 271-4

Haug MH, Moller P, Olofsson J (1993):

*Laser surgery in Otorhinolaryngology: A 10-year experience*

ORL J Otolaryngol 22, 42-45

Hauser A, Kramp B, Richter J, Däßler U (2001):

*Die Lebensqualität von Patienten mit bösartigen Tumoren im Kopf-Halsbereich unter besonderer Berücksichtigung der Laryngektomierten.*

Laryngorhinootologie 80, 458-463

Herranz-González J, Gavilán J, Martínez-Vidal J, Gavilán C (1996):

*Supraglottic laryngectomy: functional and oncologic results.*

Ann Otol Rhinol Laryngol 105, 18-22

Herschbach P (2002):

The "Well-being paradox" in quality-of-life research

Psychother Psychosom Med Psychol 52, 141-50

Hinni ML, Salassa JR, Grant DG, Pearson BW, Hayden RE, Martin A, Christiansen H, Haughey BH, Nussenbaum B, Steiner W. (2007):

*Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer.*

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 133, 1198-204

IARC International Agency for Research on Cancer:

*Tobacco Smoking. Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. vol. 38*

IARC Press, Lyon 1986

IARC International Agency for Research on Cancer:

*Alcohol Drinking. Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. vol. 44*

IARC Press, Lyon 1988

International Commission on Radiation Units and Measurements:

*ICRU report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy.*

International Commission on Radiation Units and Measurements Washington, DC, 1993

Kaplan E, Meier P (1958):

*Nonparametric estimation from incomplete observations.*

J Am Stat Assoc 58, 457-481

Kessler P, Grabenbauer G, Leher A, Bloch-Birkholz A, Vairaktaris E, Neukam FW, Sauer R (2007):

*Five year survival of patients with primary oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study.*

Strahlenther Onkol 183, 184-9

Krome, S (2005):

*Behandlung früher Larynxkarzinome - Operation oder Bestrahlung?*

Laryngo-Rhino-Otol 84, 641-643

Laccourreye O, Hans S, Borzog-Grayeli A, Maulard-Durdux C, Brasnu D, Housset M (2000):  
*Complications of postoperative radiation therapy after partial laryngectomy in supraglottic cancer: A long-term evaluation.*

Otolaryngol Head Neck Surg 122, 752-7

Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud T (1996) :

*Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group.*

J Natl Cancer Inst 88, 890-899

Maune S, Schmidt C, K uchler T (2000):

*Messung der Ergebnisqualit at als Ansatz zum Qualit atsmanagement in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.*

Laryngorhinootologie 79, 101-108

Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A (2006):

*Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma.*

Cancer Treat Rev. 2006 32, 504-15

National Cancer Institute (NCI):

*Common toxicity criteria.*

Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland/USA, 1988

National Cancer Institute (NCI):

*Investigator's Handbook. A manual for participants in clinical trials of investigational agents. Cancer therapy evaluation program.*

Division of cancer treatment, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland/USA, 1993

Nawka T, Anders LC, Wendler J (1994):

*Die auditive Beurteilung heiserer Stimmen nach dem RBH-System.*

Sprache Stimme Gehör 18, 130

Nawka T, Wiesmann U, Gonnermann U (2003):

*Validation of the German version of the Voice Handicap Index.*

HNO 51, 921-930

Olthoff A, Mrugalla S, Laskawi R, Frohlich M, Stuermer I, Kruse E, Ambrosch P, Steiner W (2003):

*Assessment of irregular voices after total and laser surgical partial laryngectomy.*

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129, 994-999

Olthoff A, Zeiss D, Laskawi R, Kruse E, Steiner W (2005):

*Laser microsurgical bilateral posterior cordectomy for the treatment of bilateral vocal fold paralysis.*

Ann Otol Rhinol Laryngol 114, 599-604

Olthoff A, Steuer-Vogt MK, Licht K, Sauer-Goenen M, Werner C, Ambrosch P (2006):

*Quality of life after treatment for laryngeal carcinomas.*

ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 68, 253-258

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005):

*Global cancer statistics, 2002.*

CA Cancer J Clin 55, 74-108

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR (1997):

*An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 39, 137-148

Perez CA, Brady LW:

Acute radiation morbidity scoring criteria.

Principles and practice of radiation oncology (2nd ed.) Lippincott, Philadelphia 1993a

Perez CA, Brady LW:

Late radiation morbidity scoring criteria.

Principles and practice of radiation oncology (2nd ed.) Lippincott, Philadelphia 1993b

Perez CA, Brady LW:

*Principles and Practice of Radiation Oncology*

Principles and practice of radiation oncology 5. Auflage, Lippincott Philadelphia 2008

Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, Morrison WH, Weber RS, Garden AS, Frankenthaler RA, et al. (1993):

*Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 26, 3-11

Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group (2009) :

*Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients.*

Radiother Oncol 92, 4-14

Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H, Martin A, Jäckel MC, Steiner W, Ambrosch P, Kahler E, Hess CF (2005):

*Adjuvant radiotherapy after transoral microlasersurgery for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 63, 1368-1377

Probst R, Greves G, Iro H:

*Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*

Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2004

Rades D, Stoehr M, Meyners T, Bohlen G, Nadrowitz R, Dunst J, Schild SE, Wroblewski J, Albers D, Schmidt R, Alberti W, Tribius S (2008):

*Evaluation of prognostic factors and two radiation techniques in patients treated with surgery followed by radio(chemo)therapy or definitive radio(chemo)therapy for locally advanced head-and-neck cancer.*

Strahlenther Onkol 184, 198-205

Regine WF, Valentino J, Sloan DA, Patel P, Pittard MQ, Kenady DE, Mohiuddin M (1999):  
*Postoperative radiation therapy for primary vs. recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a comparative analysis.*

Head Neck 21, 554-559

Reichel O, Panzer M, Wimmer C, Dühmke E, Kastenbauer E, Suckfüll M (2003):

*Prognostic implications of hemoglobin levels before and after surgery as well as before and after radiochemotherapy for head and neck tumors.*

Eur Arch Otorhinolaryngol 260, 248-53

Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, Stromboni-Luboinski M, Hill C (1998):

*Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma.*

Oral Oncol 34, 224-228

Riede UN, Werner M, Schäfer HE:

*Allgemeine und spezielle Pathologie*

Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2004

Rubin P, Constine LS 3rd, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH (1995):

*EORTC Late Effects Working Group. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system.*

Radiother Oncol 35, 9-10

Rudert H (1988):

*Laser-Chirurgie in der HNO-Heilkunde.*

Laryngol Rhinol Otol 67, 261-268

Rudert H, Werner JA (1994):

*Endoskopische Teilresektionen mit dem CO<sub>2</sub>-Laser bei Larynxkarzinomen.*

*I. Resektionstechniken.*

Laryngol Rhinol Otol 73, 71-77

Schröter-Morasch H:

*Klinische Untersuchung des Oropharynx und videoendoskopische Untersuchung der Schluckfunktion.*

Schluckstörungen, Diagnostik und Rehabilitation, Urban & Fischer 2.Auflage, München, Jena; 1999

Scola B, Fernández-Vega M, Martínez T, Fernández-Vega S, Ramirez C (2001):

*Management of cancer of the supraglottis.*

Otolaryngol Head Neck Surg 124, 195-8

Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. (2009):

*Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery.*

Eur Arch Otorhinolaryngol. 266, 1333-52

Sobin LH, Wittekind C:

*TNM classification of malignant tumours.*

Wiley-Liss 6th ed, New York, 2002

Steiner R (1993):

*Grundlagen der Laserchirurgie in der Medizin.*

Fortschr Kiefer Gesichts Chir 38, 152-155

Steiner W (1994):

*Therapie des Hypopharynxkarzinoms. Teil III.: Das Konzept der minimal invasiven Therapie von Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes unter besonderer Berücksichtigung des*

*Hypopharynxkarzinoms und der transoralen Lasermikrochirurgie*

HNO 42, 104-112

Steiner W:

Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege

Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1997

Steiner, W (2005):

*Laserchirurgie des Rachen- und Kehlkopfkarcinoms: Ein Weg zur Vermeidung der Laryngektomie*

Dtsch Arztebl 102, A 41–44

Steiner W, Ambrosch P:

*Endoscopic laser surgery of the upper aerodigestive tract. With special emphasis on cancer surgery.*

Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2000

Steiner W, Martin A, Ambrosch P (2004):

*Results of transoral laser microsurgery for supraglottic carcinoma. Presented at the Annual Meeting of the American Laryngological Society.*

Ann Otol Rhinol Laryngol In Press

Strong MS, Jako GJ (1972):

*Laser surgery in the larynx. Early clinical experiences with continuous CO2 laser.*

Ann Otol Rhinol Laryngol 81, 791-798

Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, Shipley W, Curran W (2000):

*Common toxicity criteria: version 2.0 an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 47, 13-47

Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P (2003):

*CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment.*

Semin Radiat Oncol 13, 176-181

Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, Stetz J, Davis LW, Snow JB, Chandler R, et al. (1991):

*Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 20, 21-28

TZSON = Tumorzentrum Süd-Ost-Niedersachsen

TZSON-Leitlinien Kopf-Hals-Tumoren 2002

[www.tumorzentrum-son.de/leitlinien/documents/TZSON-Leitlinien\\_Kopf-Hals-Tumoren.pdf](http://www.tumorzentrum-son.de/leitlinien/documents/TZSON-Leitlinien_Kopf-Hals-Tumoren.pdf)

Union Internationale Contre le Cancer (UICC):

62 route de Frontenex, 1207 Geneva, Switzerland 2009

Werner JA, Lippert BM, Schünke M, Rudert H (1995):

*Animal experiment studies of laser effects on lymphatic vessels. A contribution to the discussion of laser surgery segmental resection of carcinomas*

Laryngorhinootologie 74, 748-55

WHOQOL (1998):

*The world health organisation quality of life assessment (WHOQOL): developement and general psychometric properties.*

Soc Sci Med 46, 1569-1585

Zbären P, Becker M, Läng H (1996):

*Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology.*

Cancer 77, 1263-73

## 7 Abkürzungsverzeichnis

---

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Appetite loss
B	Behauchtheit
CF	Cognitive functioning
CO	Coughing (aus H&N 35)
CO	Constipation (aus QLQ-C30)
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
DAT	Digital Audio Tape
DI	Diarrhoea
DR	Dry mouth
DY	Dyspnoea
EF	Emotional functioning
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FA	Fatigue
FE	Feeding tube
FEES	Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing
FI	Felt ill
FI	Financial difficulties
FU	Fluoruracil
GHD	Göttinger Heiserkeits Diagramm
Gy	Gray
H	Heiserkeit
Hb	Hämoglobin
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HNSCC	Head and Neck Squamosa Cell Carcinom
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	not shown
NCI	National Cancer Institut
NU	Nutritional supplements

NV	Nausea and vomiting
OM	Opening mouth
PA	Pain (aus H&N 35)
PA	Pain (aus QLQ-C30)
PET	Positronenemissionstomographie
PF2	Physical functioning
PK	Pain killers
QL2	Global health status
QLQ –C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ H&N 35	Quality of Life Questionnaire Head & Neck 35
R	Rauigkeit
R0	Resektionsrand mikroskopisch tumorfrei
R1	Resektionsrand makroskopisch tumorfrei
R2	Resektionsrand mit makroskopisch verbliebenen Tumorresten
RAW	Airway Resistance
RF2	Role functioning
RS	Raw score
RT	Radiotherapie
SC	Trouble with social contact
SE	Senses problems
SF	Social functioning
SL	Insomnia
SO	Trouble with social eating
SP	Speech problems
SS	Sticky saliva
SW	Swallowing
SX	Less sexuality
TE	Teeth
TLM	Transorale Laser Mikrochirurgie
TNM	Tumor, Nodes, Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VHI	Voice Handicap Index
WG	Weight gain

WHOQOL            The World Health Organization Quality of Life

WL                 Weight loss

## 8 Anhang

---

### 8.1 TNM-Klassifizierung nach UICC

T-Klassifizierung nach UICC

#### **supraglottisch**

- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
- T2 Tumor infiltrierte Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (z.B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), ohne Fixation des Larynx
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks oder des präepiglottischen Gewebes
- T4 Tumor infiltrierte den Schildknorpel und/oder breitet sich in die Weichteile des Halses, der Schilddrüse und/oder des Ösophagus aus

#### **glottisch**

- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor auf Stimmlippe (Stimmlippen) begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit.
- T1a Tumor auf ein Stimmlippe begrenzt
- T1b Tumorbefall beider Stimmlippen
- T2 Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit.
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt mit Stimmlippenfixation
- T4 Tumor infiltrierte durch den Schildknorpel durch und/oder breitet sich über andere Gewebe außerhalb des Larynx aus, so z.B. Trachea, Weichteile des Halses, Schilddrüse oder Pharynx

#### **subglottisch**

- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor auf die Subglottis begrenzt

- T2 Tumor breitet sich auf Stimmlippe oder beide Stimmlippen aus, diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
- T4 Tumor infiltriert durch den Ring- oder Schildknorpel und/oder breitet sich auf anderes Gewebe außerhalb des Larynx, z.B. Trachea, Weichteile des Halses, Schilddrüse oder Ösophagus, aus

**N-Klassifizierung nach UICC**

- N 1 solitäre ipsilaterale Metastase, bis 3 cm
- N 2 N 2a solitäre ipsilaterale Metastase, größer 3 cm, kleiner gleich 6 cm  
N 2b multipole ipsilaterale Metastase, keine größer als 6 cm  
N 2c kontralaterale oder bilaterale Metastase, keine über 6 cm
- N 3 Metastase über 6 cm

**M-Klassifizierung nach UICC**

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen vorhanden

**Grading**

- G1 = gut differenziertes bösartiges Gewebe (low grade), hohe Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe
- G 2 = mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
- G 3 = schlecht differenziertes bösartiges Gewebe

(AJCC, American Joint Committee on Cancer)

## 8.2 QLQ-C30-Fragebogen

GERMAN



### EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke assen Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

### Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden



### 8.3 H&N 35-Fragebogen

GERMAN



#### EORTC QLO - H&N35

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
31. Hatten Sie Schmerzen im Mund?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Schmerzen im Kiefer?	1	2	3	4
33. Hatten Sie wunde Stellen im Mund?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Halsschmerzen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Probleme, Flüssiges zu schlucken?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Probleme, weiche (pürierte) Kost zu schlucken?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Probleme, feste Kost zu schlucken?	1	2	3	4
38. Haben Sie sich verschluckt?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Probleme mit den Zähnen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen?	1	2	3	4
41. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
42. Hatten Sie klebrigen Speichel?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geruchssinn?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
45. Mussten Sie husten?	1	2	3	4
46. Waren Sie heiser?	1	2	3	4
47. Fühlten Sie sich krank?	1	2	3	4
48. Hat Sie Ihr Aussehen gestört?	1	2	3	4

Bitte wenden

**Während der letzten Woche:**

		<b>Überhaupt</b>			
		<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
49.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein Ihrer Familie zu essen?	1	2	3	4
51.	Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Leute zu essen?	1	2	3	4
52.	Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu geniessen?	1	2	3	4
53.	Hatten Sie Schwierigkeiten, mit anderen Leuten zu sprechen?	1	2	3	4
54.	Hatten Sie Schwierigkeiten, am Telefon zu sprechen?	1	2	3	4
55.	Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihrer Familie?	1	2	3	4
56.	Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihren Freunden?	1	2	3	4
57.	Hatten Sie Schwierigkeiten, unter die Leute zu gehen?	1	2	3	4
58.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt in der Familie oder mit Freunden?	1	2	3	4
59.	Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?	1	2	3	4
60.	Konnten Sie Sexualität weniger geniessen?	1	2	3	4

**Während der letzten Woche:**

		<b>Nein</b>	<b>Ja</b>
61.	Haben Sie Schmerzmittel eingenommen?	1	2
62.	Haben Sie Ihre Nahrung durch Zusatzstoffe ergänzt (außer Vitamine)?	1	2
63.	Haben Sie eine Ernährungssonde verwendet?	1	2
64.	Haben Sie an Gewicht abgenommen?	1	2
65.	Haben Sie an Gewicht zugenommen?	1	2

## 8.4 VHI-Fragebogen

*Voice Handicap Index, Konsensfassung der deutschen Übersetzung*

	<i>Original</i>	<i>Deutsche Übersetzung</i>
1	<i>My voice makes it difficult for people to hear me.</i>	<i>Man hört mich wegen meiner Stimme schlecht.</i>
2	<i>I run out of air when I talk.</i>	<i>Beim Sprechen geht mir die Luft aus.</i>
3	<i>People have difficulty understanding me in a noisy room.</i>	<i>Anderen fällt es schwer, mich in einem lauten Raum zu verstehen.</i>
4	<i>The sound of my voice varies throughout the day.</i>	<i>Der Klang meiner Stimme ändert sich im Laufe des Tages.</i>
5	<i>My family has difficulty hearing me, when I call them throughout the house.</i>	<i>Meine Familie hört mich kaum, wenn ich zuhause nach ihnen rufe.</i>
6	<i>I use the phone less often than I would like.</i>	<i>Ich benutze das Telefon seltener, als ich eigentlich möchte.</i>
7	<i>I'm tense when talking with others because of my voice.</i>	<i>Wegen meiner Stimme bin ich angespannt, wenn ich mich mit anderen unterhalte.</i>
8	<i>People seem irritated with my voice.</i>	<i>Vielen Leuten geht meine Stimme anscheinend auf die Nerven.</i>
9	<i>I tend to avoid groups of people because of my voice.</i>	<i>Ich meide größere Gruppen wegen meiner Stimme.</i>
10	<i>People ask, "What's wrong with your voice?"</i>	<i>Ich werde gefragt, was mit meiner Stimme los sei.</i>
11	<i>I speak with friends, neighbours, or relatives less often because of my voice.</i>	<i>Wegen meiner Stimme spreche ich seltener mit Freunden, Nachbarn und Verwandten.</i>
12	<i>People ask me to repeat myself when speaking face-to-face.</i>	<i>Im direkten Gespräch werde ich gebeten zu wiederholen, was ich gesagt habe.</i>
13	<i>My voice sounds creaky and dry.</i>	<i>Meine Stimme klingt unangenehm kratzig und rau.</i>
14	<i>I feel as though I have to strain to produce voice.</i>	<i>Ich habe das Gefühl, dass ich mich anstrengen muss, wenn ich meine Stimme benutze.</i>
15	<i>I find other people don't understand my voice problem.</i>	<i>Ich glaube, dass andere mein Stimmproblem nicht verstehen.</i>
16	<i>My voice difficulties restrict my personal and social life.</i>	<i>Meine Stimmschwierigkeiten schränken mich in meinem Privatleben ein.</i>
17	<i>The clarity of my voice is unpredictable.</i>	<i>Bevor ich spreche, weiß ich nicht, wie klar meine Stimme</i>

		<i>klingen wird.</i>
18	<i>I try to change my voice to sound different.</i>	<i>Ich versuche meine Stimme so zu verändern, dass sie anders klingt.</i>
19	<i>I feel left out of conversations because of my voice.</i>	<i>Ich fühle mich bei Unterhaltungen wegen meiner Stimme ausgeschlossen.</i>
20	<i>I use a great deal of effort to speak.</i>	<i>Ich muss mich beim Sprechen sehr anstrengen.</i>
21	<i>My voice is worse in the evening.</i>	<i>Abends ist meine Stimme schlechter.</i>
22	<i>My voice problem causes me to lose income.</i>	<i>Wegen meines Stimmproblems habe ich Einkommensverluste.</i>
23	<i>My voice problem upsets me.</i>	<i>Mein Stimmproblem bedrückt mich.</i>
24	<i>I am less outgoing because of my voice problem.</i>	<i>Ich bin weniger kontaktfreudig wegen meines Stimmproblems.</i>
25	<i>My voice makes me feel handicapped.</i>	<i>Ich empfinde mein Stimmproblem als Behinderung.</i>
26	<i>My voice "gives out" on me in the middle of speaking.</i>	<i>Meine Stimme versagt mitten im Sprechen.</i>
27	<i>I feel annoyed when people ask me to repeat.</i>	<i>Ich ärgere mich, wenn man mich bittet, etwas zu wiederholen.</i>
28	<i>I feel embarrassed when people ask me to repeat.</i>	<i>Es ist mir peinlich, wenn Leute mich bitten, etwas zu wiederholen.</i>
29	<i>My voice makes me feel incompetent.</i>	<i>Wegen meiner Stimme fühle ich mich unfähig.</i>
30	<i>I'm ashamed of my voice problem.</i>	<i>Ich schäme mich wegen meines Stimmproblems.</i>

## **Danksagung**

---

Ich möchte allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, vor allem PD Dr. H. Christiansen und PD Dr. A. Olthoff für die gute Betreuung, sowie meinen Eltern für die Unterstützung während des Studiums und der Korrekturlesung dieser Arbeit.

## Lebenslauf

---

Am 20.11.1980 wurde ich als drittes Kind meiner Eltern, Wilhelm Ewen (Mechaniker), geboren am 04.04.1935 und Irmgard Ewen (Krankenschwester), geborene Krämer 02.10.38, in Prüm geboren.

Ich besuchte von 1986 bis 1990 die Grund- und Hauptschule Schönecken und anschließend das Regino-Gymnasium Prüm, wo ich am 08.06.2000 das Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife erlangte.

Am 01.10.2000 trat ich meinen elfmonatigen Zivildienst am Universitätsklinikum Freiburg auf einer kardiopulmonalen Intensivstation an.

Zum Wintersemester 2001/2002 begann ich das Studium der Sportwissenschaften an der Humboldt-Universität zu Berlin, welches ich nach einem Semester beendete und zum Sommersemester 2002 das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen aufnahm. Dort legte ich nach 4. Semestern die 1.ärztliche Prüfung ab. Die 2. ärztliche Prüfung folgte erfolgreich am 26.11.2008.

Am 15.06.2009 trat ich meine Assistenzarztstelle für Innere Medizin am städtischen Klinikum Oldenburg an.

Oldenburg im Mai 2010