

Aus der Abteilung Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
(Prof. Dr. med. Ch. Matthias)
im Zentrum Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Ergebnisse der transoralen Laserchirurgie
beim Hypopharynxkarzinom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Mary Mardanzai, geb. Mahmoodzada

aus Kabul / Afghanistan

Göttingen 2012

Diese Arbeit ist meinen Eltern,
meinem Sohn Navid, sowie
meinem Ehemann gewidmet,
die mich auf meinem
bisherigen Lebensweg
begleitet und unterstützt haben.

Dekan: Prof. Dr. med. M. P. Schön

I. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Canis

II. Berichtstatter/in: PD Dr. med. Wolff

III. Berichtstatter/in: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. Crozier

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2012

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>5</u>
<u>2</u>	<u>ALLGEMEINES</u>	<u>8</u>
2.1	ANATOMIE.....	8
2.2	TUMORLOKALISATION UND TNM-KLASSIFIKATION.....	10
2.3	UICC/AJCC -STADIENGRUPPIERUNG DES HYPOPHARYNXKARZINOMS	13
2.4	WACHSTUMS- UND METASTASIERUNGSVERHALTEN	14
2.5	ÄTIOLOGIE.....	17
2.6	SYMPTOME UND DIAGNOSTIK	18
<u>3</u>	<u>THERAPIE.....</u>	<u>20</u>
3.1	RADIKALE OPERATIVE THERAPIE	21
3.2	KONVENTIONELLE FUNKTIONSERHALTENDE CHIRURGIE.....	27
3.3	TRANSORALE CO ₂ -LASERMIKROCHIRURGIE (TLM)	28
3.4	DER LASER.....	30
3.5	KONSERVATIVE BEHANDLUNGSMETHODEN.....	34
3.6	TUMORNACHSORGE	35
<u>4</u>	<u>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE</u>	<u>37</u>
4.1	DIAGNOSTIK UND TNM-STAGING ZUR BESTIMMUNG DES LOKALEN TUMORWACHSTUMS SOWIE ERFASSUNG KLINISCH OKKULTER UND MANIFESTER REGIONÄRER LYMPHKNOTEN IN GÖTTINGEN	38
4.2	THERAPIE DES HYPOPHARYNXKARZINOMS IN GÖTTINGEN	39
4.3	ADJUVANTE BESTRAHLUNGS- UND CHEMOTHERAPIE.....	40
4.4	STATISTISCHE METHODEN.....	42
<u>5</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>43</u>
5.1	ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER PATIENTEN.....	43
5.2	VERTEILUNG DER TUMORSTADIEN	44
5.3	DURCHGEFÜHRTE THERAPIE	44

5.4	LOKALISATION.....	45
5.5	ONKOLOGISCHE RESULTATE DES HYPOPHARYNXKARZINOMS (N=172).....	46
5.6	FÜNF-JAHRES-GESAMT-ÜBERLEBENSRADE BEI HYPOPHARYNXKARZINOM (N=172)	46
5.7	DIE FÜNF-JAHRES-ÜBERLEBENSRADE DER PT-KATEGORIE	48
5.8	REZIDIVFREIES FÜNF-JAHRES-ÜBERLEBEN NACH KAPLAN-MEIER.....	48
5.9	TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN	50
5.10	ZWEITTUMOREN.....	51
5.11	KOMPLIKATIONEN UND FUNKTIONELLE ERGEBNISSE.....	52
5.12	SINUS-PIRIFORMIS-PT-VERTEILUNG, N=150	53
6	<u>DISKUSSION.....</u>	54
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	61
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	62

1 Einleitung

Jährlich erkranken in der Bundesrepublik Deutschland ca. 436.000 Menschen an Krebs (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2008). Nach dem Prostata-, Darm-, Lungen-, Harnblasen-, Magen- und Nierenkarzinom liegt die Inzidenz von Malignomen der Kopf-Hals-Region für Männer auf Platz 7 und für Frauen auf Platz 15 der Tumorstatistik (Deutsche Krebsgesellschaft 2006). In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 50 von 100.000 Einwohnern an Krebs im Kopf-Hals-Bereich. Die Häufigkeit der Kopf-Hals-Malignome ist bei Männern ca. 6-7 mal häufiger als bei Frauen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2008).

Zwischen 5-10% der Malignome des oberen Aerodigestivtraktes repräsentieren Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx, welche 0,5% aller bekannten Malignome ausmachen (Schechter und Wadsworth 1998). Als bevorzugte Lokalisation der Hypopharynxkarzinome gilt der Sinus piriformis. Verschiedene Studien zeigten, dass der Anteil der im Sinus piriformis lokalisierten Tumore bei über 70% liegt (Kraus et al. 1997). Weiterhin zeigte sich, dass die Karzinome des Hypopharynx eine besonders schlechte Prognose gegenüber anderen Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege haben. Einerseits tragen die fehlenden Symptome dieser Malignome dazu bei, dass sie lange Zeit unentdeckt bleiben und relativ spät diagnostiziert werden, andererseits bedingt die ausgeprägte Lymphdrainage dieser Malignome eine schnelle Metastasierung (Candela et al. 1990).

Die radikal chirurgischen Therapieansätze mit Organverlust und aufwendigen Lappenplastiken sind mit einer schlechten Überlebensrate verbunden. Eine Option des Organerhaltes stellen die multimodalen Therapieansätze dar. Hierbei wird durch die Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie versucht, eine möglichst hohe Anzahl der Tumore kehlkopferhaltend zu behandeln. Gelingt dies nicht, müsste die operative Behandlung nachgeschaltet werden. Zwar können einige Patienten mit Organerhalt behandelt werden, jedoch gibt es enttäuschende onkologische Resultate (European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Lefebvre et al. 1996). Deshalb stieg das Interesse an der organerhaltenden laserchirurgischen Behandlung mit ggf. adjuvanter Radiochemotherapie.

Der Laser wurde in der Medizin von der Ophthalmologie aufgegriffen, wo er sich in einigen Anwendungsbereichen erfolgreich etabliert hat. Den CO₂-Laser benutzten erstmals Jako und Strong im Jahre 1972 in der Larynx-Chirurgie (Strong und Jako 1972). Zur Behandlung von Krebsfrühstadien des Stimmbands setzten Burian und Höfler den CO₂-Laser ein (Burian und Höfler 1979). Steiner startete 1979 mit der transoralen Laserchirurgie von Tumoren des oberen Aerodigestivtrakts. Mit zunehmender Erfahrung wurde die Indikation auch für fortgeschrittene Tumoren erweitert. Der erste Bericht über die Laserchirurgie vom Hypopharynxkarzinom ist von Steiner W und Herbst (Steiner W und Herbst 1987). Im Vergleich zur radikalen organopfernden Chirurgie ist es bei der Nutzung der transoralen Lasermikrochirurgie möglich, den Verlust des gesunden Gewebes zu minimieren und eine aufwendige plastische Rekonstruktion zu

vermeiden. Bei den meisten Patienten können so funktionell wichtige Strukturen und somit Lebensqualität erhalten werden. Durch den Organerhalt im Vergleich zu anderen Therapieoptionen kann häufig auf eine Tracheotomie oder das Legen von Magensonden verzichtet werden. Der Erhalt der pharyngo-laryngealen Nerven führt zu meist ungestörten Schluckvorgängen und mindert die Morbidität (Bernal-Sprekelsen et al. 2004).

Die Arbeitsgruppe von Steiner zeigte in einer retrospektiven Analyse von 129 Patienten, die von 1981 bis Dezember 1996 mittels CO₂-Laser-Mikrochirurgie am Plattenepithelkarzinom des Sinus piriformis behandelt worden sind, eine vergleichsweise geringe lokale Rezidivrate, ein hohes Rezidiv-freies-Überleben und die Vermeidung von Laryngektomie zugunsten der funktionserhaltenden Operation der Sinus-piriformis-Karzinome (Steiner W et al. 2001). Die Nutzung des CO₂-Lasers setzt das Wissen der endoskopischen Anatomie, Erfahrung in der mikroskopischen Operation sowie Professionalität bei der Nutzung des CO₂-Lasers voraus.

Ziel dieser retrospektiven Auswertung ist die Analyse der Therapieergebnisse nach organerhaltender lasermikrochirurgischer Resektion von Hypopharynxkarzinomen. Die Erfassung aller Patientendaten erfolgt prospektiv.

2 Allgemeines

2.1 Anatomie

Der Hypopharynx, auch als Laryngopharynx bezeichnet, ist einer von drei Bereichen des menschlichen Rachens (Pharynx). Er bildet die Schluckstraße auf der Höhe des Kehlkopfskeletts. Es ist der unterste (gr. hypo = „unten“) Teil des Rachens von der Oberkante der Epiglottis bis zum oberen Ösophagusmund, beziehungsweise einer gedachten Linie auf der Höhe des Ringknorpels des Larynx (Kehlkopfes).

Für den Hypopharynx selbst sind wiederum drei Unterbezirke definiert:

1. Der Sinus piriformis, der beidseitig der aryepiglottischen Falte (Plica aryepiglottica) kaudal bis an den Ösophagusmund reicht.
2. Die Postkrikoidregion, die von der äußeren Hinterwand des Kehlkopfes bis zur Unterkante des Ringknorpels reicht.
3. Die Hypopharynxhinterwand.

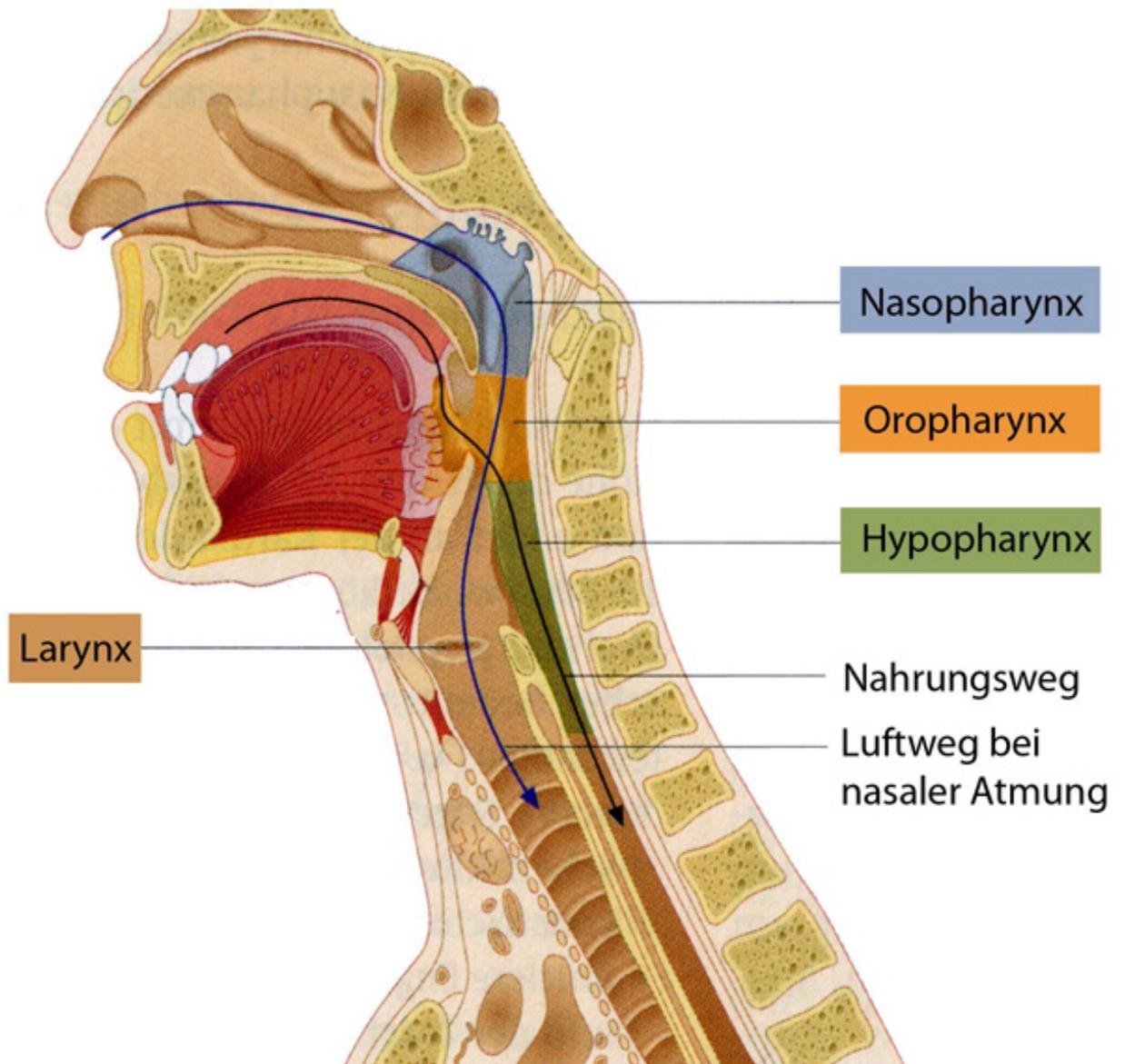


Abb.1 (<http://hno-duesseldorf.eu/index.php>)

Anatomie des Schlundes

(HNO-Klinik, Universitätsklinik Düsseldorf 2008)

2.2 Tumorlokalisation und TNM-Klassifikation

Zur Analyse der Untersuchungs- und Forschungsergebnisse von Krebserkrankungen sind vergleichbare international gültige Regeln nötig, mit denen bösartige Tumoren hinsichtlich der anatomischen Ausbreitung verschiedenen Stadien zugeordnet werden können (Rudert 1989).

1943 - 1952 entwickelten Denoix und Schwartz die TNM-Klassifizierung. Seit dem Jahre 1950 wird die TNM-Klassifikation von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) weitergeführt, mehrfach aktualisiert und ergänzt (Wagner 2005).

Die TNM-Klassifikation ist eine Klassifikation zur Stadienbestimmung von Tumorerkrankungen. Die mehrdimensionale Einteilung gibt unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung des Primärtumors (T), des Halslymphknotenbefalls (N) und des Vorliegens von Fernmetastasen (M) an.

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

Tab. 1 (Wittekind und Meyer 2010)

Das TNM-System des Hypopharynxkarzinoms stützt sich auf folgende drei Parameter (TNM):

T = Tumor, Beschreibung des Tumors entsprechend dem Durchmesser in seiner größten Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors

T1	Tumor auf einen Unterbezirk* begrenzt und maximal 2 cm groß.
T2	Invasion von mehr als einem Unterbezirk*, Invasion eines angrenzenden Bezirks (z. B. Sinus piriformis und aryepiglottische Falte oder Invasion in die Schleimhaut des Ösophagus), oder Tumor größer als 2 cm bis maximal 4 cm
T3	Tumor größer als 4 cm, oder Fixation des Hemilarynx
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Infiltrationen von Nachbarstrukturen (Schil-, Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Halsweichteile
T4b	Infiltration der prävertebralen Faszie, Ummauerung der A. carotis interna, oder Infiltration mediastinaler Strukturen

Tab.2 (Wittekind und Meyer 2010)

*Unterbezirke: Sinus piriformis, postkrikoidal (pharyngeal-ösophageale Verbindung) oder Pharynxwand.

N = Nodes = Lymphknoten, Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Ipsilateral solitär bis 3cm
N2a	Ipsilateral solitär größer 3cm, aber kleiner als 6cm
N2b	Ipsilateral multipel kleiner 6cm
N2c	Bilateral, kontralateral kleiner 6cm
N3	größer als 6cm

Tab. 3 (Wittekind und Meyer)

M = Fernmetastasen, Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen

Mx: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0: keine Fernmetastasen
M1: Fernmetastasen vorhanden

Tab. 4 (Wittekind und Meyer)

2.3 UICC/AJCC -Stadiengruppierung des Hypopharynxkarzinoms

Die TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ist das international am weitesten verbreitete System zur Beschreibung der Krebsprogression (Staging) und zur Einschätzung der individuellen Prognose. Seit der vierten Auflage (Hermanek und Sobin 1987) sind die Kriterien identisch mit denen des Manual for Staging of Cancer des American Joint Committee on Cancer((AJCC) Edge et al. 2010)

Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (dt. Internationale Vereinigung gegen Krebs) ist der Name einer internationalen Organisation mit Sitz in der Schweiz, die sich der Erforschung, Prävention und Behandlung von Krebserkrankungen widmet. Die UICC wurde 1933 gegründet.

Nach Vorgaben der UICC werden Krebserkrankungen nach der TNM-Klassifikation zu fünf Stadiengruppierungen zusammengefasst. Damit lassen sich alle entscheidenden Merkmale der Tumorklassifikation berücksichtigen und mit einer Wichtung versehen. So werden zum Beispiel alle Fälle, bei denen Fernmetastasen diagnostiziert wurden (M1), unabhängig vom Stadium des Primärtumors und des Lymphknotenbefalls dem UICC-Stadium IV C zugeordnet.

TNM-Klassifikation zu fünf Stadiengruppierungen

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IV A	T4	N0, N1	M0
	T1-4	N2	M0
Stadium IV B	T1-4	N3	M0
Stadium IV C	T1-4	N1-3	M1

Tab. 5 (Kaanders et al. 2006, S. 3384)

2.4 Wachstums- und Metastasierungsverhalten

Fehlende anatomische Barrieren ermöglichen dem Hypopharynxkarzinom eine ungehinderte Tumorausbreitung nach kranial bis in den Oropharynx, manchmal sogar bis in den Nasopharynx, nach kaudal bis zum Ösophagusmund oder diesen sogar überschreitend. Die Ausdehnung nach medial mit Infiltration des Larynx und paraglottischen Raumes oder lateral in die Halsweichteile und den Schildknorpel ist ebenfalls nicht selten. Bei ausgedehnten

Tumoren im Bereich der Hypopharynxhinterwand kann es auch gelegentlich zur Tumorausbreitung auf den kontralateralen Sinus piriformis oder die Postkrikoidregion kommen (Kleinsasser 1987).

Eine Fehleinschätzung bei prätherapeutischen Endoskopien ist keine Seltenheit. So kann sich ein zunächst klein erscheinender Tumor intraoperativ als ein fortgeschrittener Tumor herausstellen. Die Bewertung des präoperativen endoskopischen Befundes spielt eine entscheidende Rolle für die Festlegung der Behandlungsstrategie. Die Kenntnisse des behandelnden Arztes über die Ausbreitungsmuster und Metastasierungswege solcher Malignome sind von großer Bedeutung. Eine Metastasierung in die regionalen Halslymphknoten ist sehr häufig. Bedingt durch die ausgeprägte Lymphdrainage aus der Hypopharynxregion werden Tumorzellen oftmals sehr frühzeitig in die korrespondierenden Lymphknotenstationen des Halses abgeleitet und bilden dort Metastasen (Candela et al. 1990). In ca. 75% der Fälle besteht bei der Diagnosestellung bereits eine zervikale Lymphknotenmetastasierung (Marks et al. 1985). In 10% der Fälle liegen bilaterale oder kontralaterale Metastasen vor (Stringer 1992). Oftmals zeigten sich histologisch nach der operativen Ausräumung Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch und Infiltration des umgebenden Weichteilgewebes (Vandenbrouck et al. 1987). Beim Vorliegen eines solchen Metastasierungsmusters ist die Gesamtprognose ungünstig (Kraus et al. 1997).

Einen Metastasenbefall der Lymphknoten entlang der Vena jugularis interna, der sog. Jugulariskette, und bei Ausdehnung nach kaudal, oftmals auch mit Beteiligung der Rekurrenskette, zeigt meistens das Sinus-piriformis-Karzinom. Die kaudal wachsenden

Hypopharynxkarzinome können außerdem zu Metastasen in paratrachealen, paraösophagealen und auch juguloomohyoidalen sowie auch in thyreoidalen Lymphknoten führen (Candela et al. 1990).

In verschiedenen Metaanalysen wurde der Zusammenhang zwischen T-Kategorie und Lymphknoten- bzw. Fernmetastasierung untersucht. In einer retrospektiven Studie einer Gruppe von 244 Patienten über einen 5-jährigen Untersuchungszeitraum konnten Leemans et al. (1994) einen Anstieg der Lokalrezidivrate von 5,3% bei T1/T2- eingestuften Patienten auf 16,2% der T3/T4- eingestuften Patienten nachweisen. Die Auswirkung der T-Einstufung auf die Fernmetastaseninzidenz überprüfte die Arbeitsgruppe Janot (Janot et al. 1996) anhand von 108 Fällen in einer prospektiven Studie mit dem Ergebnis, dass sich die Patientengruppe mit T3/T4-Tumor-Kategorie mit einer Fernmetastasenrate von 30% signifikant ($p=0,01$) von der T1/T2- Kategorie unterschied. Andere Autoren konnten diesen Zusammenhang mit ähnlichen Zahlenwerten ebenfalls bestätigen (Grandi et al. 1985, Snow 1992).

Die Diagnose von Fernmetastasen wird seltener als die von regionalen Metastasen gestellt, wobei allerdings vermutet wird, dass nur wenige Fernmetastasen bei den prätherapeutischen Untersuchungen entdeckt werden (Kleinsasser 1987). Beim Hypopharynxkarzinom besteht die höchste Inzidenz von Fernmetastasen (60%) unter allen Malignomen des oberen Aerodigestivtraktes (Kotwall et al. 1987).

Die hämatogene Streuung ist der typische Ausbreitungsweg für Fernmetastasen. Pulmonale Metastasen werden im Falle einer Fernmetastasierung am häufigsten diagnostiziert. Meist liegen diese

uni- oder bilateral als kleine, multiple Herde vor. Außerdem kommen Leber-, Knochen- sowie Haut- und Hirnmetastasen vor (Merino et al. 1977).

Nicht selten tritt bei Hypopharynxkarzinom-Patienten simultan zum Tumor ein Zweitkarzinom auf. In einer großen multizentrischen Studie wird der Anteil der Hypopharynxkarzinom-Patienten, bei denen ein Zweitkarzinom diagnostiziert wurde, mit ca. 14% angegeben. Im Kopf und Halsbereich fand sich mit 40% der weitaus größte Anteil der Zweitkarzinome. Weiterhin kamen Zweittumoren vor allem in der Lunge und im Ösophagus vor (Haughey et al. 1992).

Das posttherapeutische Auftreten von Lokalrezidiven des Primärtumors variiert ganz erheblich mit der vorangegangenen Behandlungsmethode. Die zervikalen Lymphknotenmetastasen-Rezidive stellen zusammen mit den Lokalrezidiven des Primärtumors die häufigste Todesursache innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Erstdiagnose dar. In den darauffolgenden Jahren gewinnen vor allem Fernmetastasen und Zweitkarzinome prognostisch an Bedeutung (Düring et al. 1987).

2.5 Ätiologie

Mit zunehmendem Konsum erhöhen sowohl der chronische Alkoholkonsum als auch der chronische Tabakkonsum unabhängig voneinander das relative Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes zu erkranken. Kombiniertes Alkohol- und Tabakkonsum wirken eher multiplikativ als additiv auf das

errechnete Krebsrisiko (Maier et al. 1990). Berufliche Schadstoffexposition, genetische Prädisposition, virale Infektionen und Mangelernährung spielen neben Alkohol- und Tabakkonsum eine nicht unwesentliche Rolle. Das Risiko einer beruflichen Krebsexposition gegenüber karzinogenen Schadstoffen ist unterschätzt worden. In den USA geht man davon aus, dass 10% der über 500000 jährlichen Krebstodesfälle durch berufliche Schadstoffeinflüsse verursacht werden. Asbestfeinstaub, Glasfaserstaub, Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Benzindämpfe sind ebenfalls ursächlich im Zusammenhang mit Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinom zu nennen (Maier und Tisch 1999).

2.6 Symptome und Diagnostik

Beim Hypopharynxkarzinom sind die häufigsten Symptome Dysphagie und Schmerzen. Bei zusätzlichem Befall des Kehlkopfs bestehen Dysphonie und im fortgeschrittenen Stadium Dyspnoe.

Eine Erstkonsultation beim Arzt erfolgt oft erst bei an Größe zunehmenden Halslymphknotenmetastasen (Pugliano et al. 1999). Die Diagnosefindung bei Hypopharynxkarzinomen findet oft in einem sehr späten Stadium der Erkrankung statt (Koscielny et al. 1999).

Neben der Inspektion und Palpation stehen zur Feststellung des lokoregionären Tumorwachstums 3 bildgebende Verfahren zur Verfügung: die Sonographie, die Computertomographie und die Kernspintomographie. Zur Beurteilung der Tumorausdehnung und der davon abhängigen Therapie, aber auch zum Ausschluss möglicher

Zweitumoren ist eine Panendoskopie in Narkose erforderlich. Da die rein inspektorisch-palpatorische Tumorbewertung unter dem Operationsmikroskop vor allem beim häufig submukös wachsenden Hypopharynxkarzinom nicht ausreichend ist, muss die Entnahme von großzügigen Biopsien aus den verdächtigen Arealen und deren Nachbarbezirken zur Abschätzung der Tumorausdehnung und Sicherung der Histologie erfolgen (Zenner 1993).

Die Panendoskopie besteht aus einer Nasopharyngoskopie, Oropharyngoskopie, Hypolaryngoskopie mit Ösophagoskopie und Tracheobronchoskopie. Mit Hilfe axialer Computertomographie des Halses mit intravenöser Kontrastmittelgabe können Tumorausläufer in das zervikale Weichteilgewebe und eventuelle Organinfiltrationen sowie das Vorliegen von Halsmetastasen und eine mögliche Infiltration größerer Blutgefäße erkannt werden (Weissman und Holliday 1996).

Zur besseren Darstellung der Weichteile kann zusätzlich eine Kernspintomographie angefertigt werden. Zur Beurteilung des zervikalen Lymphknotenstatus sowie zur Verlaufskontrolle ist die Sonographie der Halsweichteile mit eventueller Feinnadelpunktion verdächtiger Befunde hilfreich (Feldman et al. 1983).

3 Therapie

Die ursprüngliche Prämisse der onkologischen Chirurgie, Radikalität mit kompletter Resektion des Tumors (R0) als Voraussetzung der Heilung, gilt selbstverständlich auch bei den Tumoren im Kopf-Halsbereich. Meist ist aber eine R0-Resektion des Primärtumors allein nicht ausreichend. Eine Reihe von Krebspatienten benötigt eine adjuvante onkologische Behandlung. Interdisziplinarität entwickelte sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einer unverzichtbaren Vorgehensweise in der Behandlung von Tumorpatienten. Dieser Prozess ergibt sich aus der Tatsache, dass bei zahlreichen Tumorerkrankungen eine Chance auf Heilung nur dann besteht oder zumindest nachweislich verbessert wird, wenn multimodale Therapieprinzipien zur Anwendung kommen. Um eine optimale multimodale Therapie festlegen zu können, bedarf es organisatorischer Strukturen, die sicherstellen, dass jeder Patient möglichst frühzeitig von einem interdisziplinären „Tumorboard“ gesehen wird.

Die kurative Therapie des Hypopharynxkarzinoms ist bevorzugt operativ, meist ergänzt durch eine Bestrahlung der Lymphabflusswege und des Primärtumorgebietes. Je nach Tumorausbreitung kommen eine endoskopische Laserresektion oder eine konventionelle Hypopharynx-Larynxteilresektion mit dem Ziel des Organerhalts in Frage. Bei ungünstigem Tumorsitz und/oder fortgeschrittenem Tumorstadium lässt sich häufig eine Laryngektomie mit Hypopharynxteilresektion oder eine Laryngopharyngektomie nicht mehr vermeiden. Letztere muss häufig mit einer freien, mikrovaskulär

anastomosierten oder einer myokutan gestielten Lappenplastik kombiniert werden. Die Indikation zur kurativen oder elektiven Neck-Dissection besteht stets bei Vorliegen verdächtiger Lymphknoten, ansonsten bei fortgeschrittenen Tumoren (T3,T4) ohne verdächtige Halslymphknoten. Die Nachbestrahlung wird bei histologischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen sowie bei fortgeschrittenen nicht sicher im Gesunden resezierten Hypopharynxkarzinomen auch ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen vorgenommen. Bei ausgedehnten Resektionen ist postoperativ mit einer temporären Dysphagie zu rechnen, so dass präoperativ die Anlage einer PEG-Sonde erwogen werden sollte. Bei fortgeschrittenen nicht kurativ resektablen Tumorstadien oder bei nicht unter Organerhalt operablen Primärtumoren kann alternativ zu Radikaloperation eine primäre simultane Radiochemotherapie erfolgen.

3.1 Radikale operative Therapie

Eine derartige Therapie im Sinne einer radikalen Operation mit dem Ziel einer R0-Situation muss erwogen werden, wenn bei ausgedehnten Tumorstadien nach bereits durchgeführter organerhaltender Laserchirurgie eine Tumorfreiheit nicht erreicht werden konnte.

Voraussetzung für den sinnvollen kurativen Einsatz chirurgischer Therapieoptionen ist in der Regel die Erfüllung folgender Bedingungen (Eckel et al. 2008):

- lokal begrenztes Tumorstadium,

- Ausschluss systemischer Metastasierung,
- der Tumor muss operationstechnisch in gesunden Grenzen resezierbar sein (R0-Resektabilität),
- vertretbare Morbidität,
- die Operation darf nicht zu unzumutbaren Verstümmelungen führen und
- Fehlen gleichwertiger und weniger beeinträchtigender therapeutischer Alternativen .

Eine Therapieoption zur Behandlung des Hypopharynxkarzinoms stellt die Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie, kombiniert mit einer oder beidseitigen Neck-Dissection mit anschließender Bestrahlung dar (Bier und Hauser 2000). Die offene radikale Operation war lange Standard und geht mit dem kompletten Verlust des Kehlkopfes einher, die ein dauerhaftes Tracheostoma sowie das Erlernen einer Ersatzstimme notwendig macht. In der Regel werden Stimmprothesen zwischen Trachea und Hypopharynx appliziert.

Eine alleinige Hemipharyngo-Laryngektomie unter radikal-chirurgischen Therapieprinzipien ist nur in seltenen Fällen möglich, da die meisten Patienten in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium vorstellig werden (Kleinsasser et al. 1989). Zur Defektdeckung erfolgt eine Lappenplastik, hierzu wird vorzugsweise ein Jejunumtransplantat eingesetzt. Nachteile bei diesem Verfahren sind erhöhte Entnahmemorbidität, eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Hypoxie und die Neigung zur Stenosierung. Der Magenhochzug ist eine weitere

Methode (Bootz et al. 1998), die immer seltener angewandt wird. Eine weitere Option für die Rekonstruktion des Hypopharynx wird mit einem freien Unterarmklappen zum Wiederaufbau des oberen Speiseweges vorgenommen. Das fasziokutane Transplantat wird an der A. radialis entnommen und u-förmig paramedian an die prävertebrale Faszie angenäht. Zusätzlich müssen sowohl die Oropharynx- als auch die Ösophagushinterwand an die prävertebrale Faszie adaptiert werden. Der Einsatz des Unterarmklappens stellt ein besonders geeignetes bewährtes Verfahren zur Rekonstruktion des Hypopharynx dar (Bootz et al. 2002).

Präoperativ sollte das Vorliegen potentieller Nebenerkrankungen ausgeschlossen werden, da die Mortalität bei derartigen Eingriffen relativ hoch ist (Stell et al. 1983). Eine Hemipharyngo- bzw. Hemilaryngektomie ist nach neueren Studien auch bei größeren Tumoren bezogen auf die 5 Jahres-Überlebenszeit vertretbar (Chilla und Heitmann 1998). Das Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen spielt prognostisch eine wesentliche Rolle.

Die Operation des Primärtumors wird häufig durch Ausräumung verschiedener Lymphknotengruppen begleitet. Art und Umfang der Neck-Dissection sind abhängig von der Anzahl, Größe und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen:

Kurative ND: Diese ist bei präoperativem Nachweis von Metastasen indiziert.

Radikale ND: Resektion aller fünf Lymphknotenregionen des Halses (submental/submandibulär; kraniojugulär; mediojugulär; kaudojugulär; posteriores Halsdreieck) ohne Schonung wichtiger extralymphatischer

Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius, Gl. submandibularis).

Modifiziert radikale ND: Resektion aller fünf Lymphknotengruppen, jedoch unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen.

Funktionelle (konservierende) ND: Erhalt aller genannten nicht-lymphatischen Strukturen.

Selektive ND: Resektion von mindestens zwei, aber weniger als fünf Lymphknotengruppen mit Erhalt von mindestens einer nicht-lymphatischen Struktur.

Erweiterte radikale ND: Radikale ND mit Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen (z. B. intraparotideale Lymphknoten) oder weiterer nicht-lymphatischer Strukturen (z. B. Glandula parotis, Schilddrüse).

Salvage ND: ND unterschiedlicher Radikalität bei persistierenden Lymphknotenmetastasen, nach primärer Bestrahlung.

Elektive ND: Im Tumorstadium N0 kann dennoch in Abhängigkeit von der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors eine Ausräumung von Lymphknotengruppen, die im typischen Metastasierungsweg liegen, indiziert sein. Die elektive ND wird in der Regel als funktionelle (konservierende) ND durchgeführt (s.o.).

Suprahyoidale ND der oberen LK-Stationen.

Die lymphogene Metastasierung ist eines der wichtigsten Malignitätskriterien von Kopf-Hals-Tumoren. Crile erarbeitete 1906 die Grundlagen der operativen Tumorthherapie, die Resektion des Primärtumors im gesunden Gewebe und die radikale Ausräumung der Lymphabflusswege. Von ihm wurde bereits 1906 der Halseingriff mit radikaler Neck-Dissection benannt (Crile 1906). Suarez stellte 1962 die Operationstechnik der heute sogenannten funktionellen Neck-Dissection vor. Bei dieser Operation wurden alle ipsilateralen Lymphknoten ausgeräumt, der M. sternocleidomastoideus, der N. accessorius und die V. jugularis interna blieben aber bei fehlendem Nachweis von Infiltrationen von der Resektion verschont (Suarez 1962).

Die von Steiner eingeführte selektive Neck-Dissection beim Hypopharynxkarzinom (Steiner W und Herbst 1987) Anfang der 80er Jahre beschränkt sich auf die Halsregionen II und III, bei Nachweis von Halslymphknotenmetastasen wird auch Region IV unter Erhalt nicht-lymphatischer Strukturen reseziert. Die Durchführung einer radikalen oder funktionellen Halslymphknotenausräumung beim Hypopharynxkarzinom wird nahezu allerorts empfohlen (Candela et al. 1990, Ganzer et al. 1982). Da bei Diagnosestellung beim Hypopharynxkarzinom die zervikale Metastasierungsrate bei 75% liegt und in etwa 38% klinisch okkulte Metastasen gefunden werden (Rubin 1991), wird in aller Regel, auch bei klinischer N0-Situation, eine Neck-Dissection häufig beidseits durchgeführt (Bier und Hauser 2000).

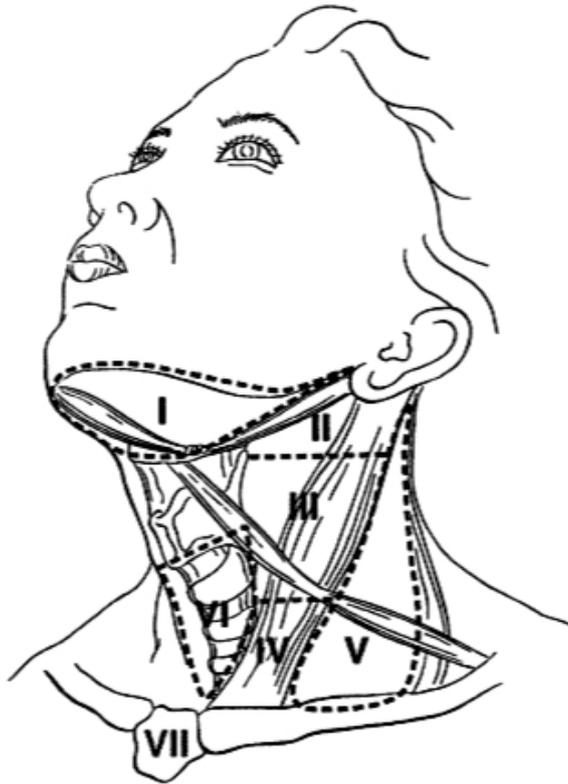


Abb. 2 (Page 2001, S. 19)

Anatomische Einteilung

Die einzelnen Lymphknotengruppen des Halses werden in sechs (nach Robbins) verschiedene Level unterteilt:

1. Submentale/submandibuläre Lymphknotengruppe (Level I)
2. tiefe kraniojuguläre Lymphknotengruppe (Level II)
3. tiefe mediojuguläre Lymphknotengruppe (Level III)
4. tiefe kaudojuguläre Lymphknotengruppe (Level IV)
5. die Akzessoriusgruppe des posterioren Halsdreiecks (Level V)
6. vorderes Kompartiment, para- und retropharyngeale Lymphknotengruppe (Level VI)

Eine adjuvante Strahlentherapie wird insbesondere bei Halslymphknotenbefall angeschlossen. Längere Zeit gab es verschiedene Ansichten, ob eine radikale operative Therapie alleine oder in Kombination mit einer prä- oder postoperativen Bestrahlung erfolgreich sei. Etabliert hat sich die Operation mit nachfolgender Bestrahlung (Kirchner und Owen 1977).

3.2 Konventionelle funktionserhaltende Chirurgie

Während früher die Kehlkopftotalexstirpation mit Pharynxverschluss und Lappenplastiken auch bei T1- und T2-Karzinomen des Hypopharynx aus Gründen der Radikalität zum chirurgischen Standardprogramm gehörte, sind in den letzten Jahren immer wieder Studien veröffentlicht worden, die zeigen, dass sich auch mit geringerer chirurgischer Radikalität, d. h. Hypopharynxteilresektionen, die Prognose der betreffenden Patienten nicht verschlechtert hat (Steiner W 1994).

Das Konzept der minimalinvasiven Laserchirurgie von Karzinomen ist bei Patienten mit entsprechender Tumorausdehnung möglich und sinnvoll. Denn damit kann die Kehlkopftotalexstirpation vermieden werden. Die beschriebenen funktionserhaltenden Operationsmethoden werden heutzutage in der Regel mit einer selektiven Neck-Dissection und einer eventuell postoperativen Bestrahlung kombiniert.

3.3 Transorale CO₂-Lasermikrochirurgie (TLM)

Bei der transoralen Laserchirurgie im Hals-Nasen-Ohren-Bereich ergeben sich Vorteile aus den Hauptcharakteristika des chirurgischen Vorgehens. Dies ist einmal der transorale Zugang, weiterhin die Nutzung des CO₂-Lasers als Schneideinstrument unter Einsatz des Mikroskops sowie das unkonventionelle chirurgische Vorgehen (Resektion in mehreren Blöcken). Der transorale Zugang ermöglicht den Erhalt von extra- und intralaryngealen tumorfreien Strukturen wie Knorpel, Muskeln, Nerven und Gefäßen. Eine sichere Resektion des Tumors wird durch die blutungsarme Präparation unter mikroskopischer Vergrößerung ermöglicht. Durch die Resektion in mehreren Blöcken kann bei größeren Tumoren die Infiltrationstiefe beurteilt und die topographische Beziehung des Tumors zu den Nachbarstrukturen wie Knorpel oder Halsweichteilen dargestellt werden. Jede weitere therapeutische Option ist nach der Laserchirurgie möglich. Intraoperativ kann, falls es dem Operateur eine Erleichterung bringt, von einem transoralen Zugang auf ein transzervikales Vorgehen umgeschaltet werden. Nach der Operation sind endoskopische laserchirurgische Nachresektionen ebenso möglich wie konventionelle Teil- oder Totalresektionen. Zur Behandlung von Lokalrezidiven als auch von Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich ist der laserchirurgische Eingriff jederzeit wiederholbar. Die Laserchirurgie ist in jedes therapeutische Konzept integrierbar. Schon nach zwei bis drei Wochen kann eine adjuvante Radiotherapie beginnen. Die vermehrte Durchblutung im Wundgebiet schafft sehr günstige radiobiologische Voraussetzungen.

Die Rezidivfrüherkennung ist durch den Verzicht auf die Deckung der Wunddefekte günstiger. Selbst wenn Knorpel- oder Knochenanteile freigelegt oder reseziert werden müssen, kommt es sehr selten zu entzündlichen Komplikationen. Der Laser hat offenbar einen antibakteriellen, sterilisierenden Effekt. Nur selten ist eine Tracheotomie erforderlich, selbst dann, wenn sehr ausgedehnt reseziert werden musste. Die funktionelle Rehabilitation der Patienten erfolgt im allgemeinen besser und schneller als nach konventioneller Chirurgie.

Mit Hilfe der von Steiner eingeführten lasermikrochirurgischen organerhaltenden Teilresektion des Hypopharynx/Larynx lässt sich zudem die natürliche Funktion des Kehlkopfes wie Atmung, Schlucken und Stimme oft erhalten (Steiner W und Herbst 1987) ohne die Überlebenschancen der Patienten zu mindern (Steiner W 1996). Patienten mit einer Blutgerinnungsstörung können mit einem minimalen Risiko der Nachblutung operiert werden (Kremer und Schlöndorff 2001). Beim endoskopischen laserchirurgischen Vorgehen richten sich die Resektionen nach den individuellen Tumorgrenzen. Die Lasermikrochirurgie kommt neben der kurativen Resektion von Malignomen der oberen Luft- und Speisewege auch bei der palliativen Behandlung im Sinne eines Tumordebulking zur Anwendung. Oft geht es um die Vermeidung einer Tracheotomie und somit den Erhalt des oberen Luft- und Speiseweges bei multimorbiden Patienten mit infauster Prognose (Rudert 1991). In vielen Kliniken hat sich die Indikation für die transorale Laserchirurgie bei Patienten mit Krebsfrühstadien (T1/T2), aber zum Teil auch in einzelnen Zentren bei

fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4) durchgesetzt (Steiner W et al. 2001).

3.4 Der Laser

Die Bezeichnung LASER steht für, *light amplification by stimulated emission of radiation*, d. h. "Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung". Das Lasermedium kann ein Festkörper (z. B. Nd: Yag-Laser), eine Flüssigkeit oder ein Gas (z. B. CO₂-Laser) sein, welches durch die Zufuhr von Pumpenergie angeregt wird. Durch einen rückwärtigen totalreflektierenden Resonatorspiegel und einen teildurchlässigen Frontspiegel wird die entstehende Strahlung durch vielfaches Hin- und Herlaufen verstärkt. Der Laserstrahl verlässt nach genügender Verstärkung das System durch den Frontspiegel und kann als nutzbarer Laserstrahl angewendet werden (Steiner R 1993). Die entstehende Laserstrahlung des CO₂-Lasers liegt mit einer Wellenlänge von 10,6 mm außerhalb des sichtbaren Spektrums. Daher wird ein sogenannter Pilotstrahl in die Achse des Laserstrahls eingespiegelt, um den Auftreffpunkt der medizinisch genutzten Laserstrahlen zu markieren (Steiner W 1997). Man unterscheidet Dauerstrichlaser (z. B. CO₂-Laser), welche zeitlich nahezu konstant emittieren und gepulste Laser (z. B. Nd: Yag-Laser), welche sehr kurze und intensive Laserimpulse erzeugen. Der CO₂-Laser wird mit einer Leistung von 1 bis 40 Watt angewendet. Direkt korrespondierend mit dem fokussierten Durchmesser des Laserstrahls verhält sich der Schärfentiefenbereich. Die Schärfentiefe hängt

quadratisch von der Fleckgröße ab, d. h. mit halber Fleckgröße verringert sich die Schärfentiefe auf ein Viertel. Somit ist eine genaue Positionierung des zu schneidenden Gewebes nötig. Die unterschiedlichen Absorptionseigenschaften des menschlichen Gewebes sind die Grundvoraussetzungen für die Wirkung des medizinischen Lasers. Stark absorbierende Gewebe lassen kaum noch Licht durch, wodurch sie als erstes von den Auswirkungen der Laserstrahlen erfasst werden und gleichzeitig tiefer liegendes Gewebe abschirmen (Steiner W 1997). Neben der Absorption spielt auch die Lichtstreuung eine Rolle. Je tiefer der Laserstrahl ins Gewebe eindringt, desto mehr wird er gestreut und desto mehr verliert er an Intensität. Der Effekt der Streuung hängt stark von der Wellenlänge des Lichts ab. Je langwelliger das Licht, desto kleiner die Streuung. Durch die geringe Eindringtiefe des CO₂-Lasers ist hier die Streuung fast zu vernachlässigen. Der eigentliche Effekt der Laserenergie besteht in der Erzeugung örtlich begrenzter Wärme auf der bestrahlten Gewebeoberfläche.

Die CO₂-Laser -Chirurgie hat sich bewährt, da seine thermische Schädigungszone sehr klein ist. Das Gewebe weist nach der Einwirkung des CO₂-Lasers eine Karbonisations- und Koagulationszone (zusammen unter ca. 25 Mikrometer auf Histopräparaten) und eine Ödemzone auf. Die Zone der Einwirkung beträgt insgesamt unter 0,5 mm. Somit kann der Laser zur Mikrochirurgie in Form eines „Lichtmessers“ verwendet werden (Rudert 1989). Das exzidierte Tumorgewebe kann histologisch beurteilt werden. Dabei ist die Aussagekraft an den Resektionsrändern durch die Einwirkzone des Lasers leicht eingeschränkt, aber trotzdem

kann die Auswertung Hinweise geben, an welcher Stelle noch entartetes Gewebe belassen wurde. Ein erfahrener Operateur kann mit dem Operationsmikroskop und an der Gewebereaktion während des Schneidens mit dem Laser erkennen, ob es sich um gesundes Gewebe oder Tumoranteile handelt. Entartetes Gewebe lässt sich schlechter schneiden und karbonisiert stärker als gesundes Gewebe. Das Prinzip von Steiner war es, dem Tumor intraoperativ zu folgen und entsprechend seiner tatsächlichen Ausdehnung zu resezieren, individuelle Chirurgie nach Maß (Steiner W 1994).

Mit dem CO₂-Laser wird kontaktlos operiert und die Einwirkung des Lasers verschließt offenbar nicht nur die Blut-, sondern auch die Lymphgefäße (Werner et al. 1992). Große Tumoren werden durchtrennt und anhand der Gewebereaktion auf den Laser wird die Tumorausdehnung mit eventuell vorhandenen submukösen Tumorausläufern ermittelt. Aus den oben genannten Gründen kann diese Durchtrennung vorgenommen werden, da eine operationsbedingte Streuung entarteter Zellen über das OP-Feld oder eine lymphogene Aussaat von Tumorzellen mit der Folge einer Halsmetastasierung nicht begünstigt wird (Shapshay 1989, Rudert 1994, Steiner W 1997). Als weiterer Vorteil des Lasers lässt sich die gute Übersicht des Operationsfeldes durch das weitgehende Fehlen von Blutungen anführen. Beim Schneiden mit dem Laser werden die Blutgefäße bis zu einer Größe von 0,5 mm unmittelbar verödet (Grossenbacher 1985), wodurch eine aufwendige konventionelle Blutstillung entfällt. Gleichzeitig wird der Blutverlust eingeschränkt, die Verwendung von Blutkonserven minimiert bzw. unnötig und gesundes Gewebe wird geschont, welches bei einem Zugang von außen

während einer konventionellen OP geopfert werden müsste (Steiner W 1997, Gstöttner et al. 1998).

Zur präoperativen Beurteilung der Oberflächenausdehnung des Tumors und zur Video- oder Fotodokumentation werden 30° und 70° Optiken eingeführt.

Grossenbacher (1985) und Shapshay (1989) geben als positive Effekte noch die Hitzesterilisation und Infektionsreduktion durch das kontaktlose Arbeiten, die unkomplizierte Wundheilung, die minimale postoperative Ödembildung und eine geringe Schmerzentwicklung an.

Aber auch auf die Nachteile der transoralen Vorgehensweise soll kurz eingegangen werden. Der CO₂-Laserstrahl kann nur geradlinig durch das Laryngoskoprohr geführt werden. Das kann bei einem mikrochirurgischen Vorgehen Schwierigkeiten bereiten. Eine adäquate Exposition ist Voraussetzung für eine vollständige Entfernung des Tumors, sie ist der Schlüssel für die transorale Chirurgie von Tumoren. Ein erfahrener Operateur kann sich durch manipulativen Druck von außen auf den Larynx und den Einsatz von speziellen Laryngoskopen und Instrumenten oft behelfen und den Tumor so exponieren, dass er kurativ sicher entfernt werden kann. Durch die mikrolaryngoskopische mosaikartige Darstellung größerer Karzinome ist die Gefahr gegeben, dass unerfahrene Operateure Tumorreste belassen, was jedoch unter allen Umständen vermieden werden muss, da die komplette Tumorexzision Voraussetzung für die Beherrschung des Tumors ist (Thumfart und Eckel 1990, Steiner W 1997). Grossenbacher (1985) und Thumfart und Eckel (1990) sehen die mikrochirurgische Laseroperation als sinnvolle Ergänzung zur konventionellen Chirurgie.

Steiner geht sogar noch einen Schritt weiter und beschreibt diese von ihm entwickelte organerhaltende Operationsmethode, auch bei größeren Tumoren des oberen Aero-Digestivtraktes, als wichtigen Bestandteil eines Therapiekonzeptes.

3.5 Konservative Behandlungsmethoden

Die Standardtherapie des Hypopharynxkarzinoms ist die radikale Chirurgie kombiniert mit einer postoperativen Bestrahlung. Von der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate (R0-Resektion und N-Stadium) wird die Indikation zur Nachbestrahlung abhängig gemacht (Frank et al. 1994). Sukzedan oder auch simultan kombiniert kommen Radio- und Chemotherapie in palliativen oder kurativen Ansätzen zum Einsatz (Brizel et al. 1998).

Bei fortgeschrittenen Stadien, die nicht unter Organerhalt resektabel sind oder bei Patienten, die aus verschiedenen Gründen (Alter, Allgemeinzustand, Morbidität usw.) inoperabel sind, sowie bei Patienten, die eine Operation ablehnen, ist eine primäre Radiotherapie Methode der Wahl. Diese sollte als simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden, da die begleitende Chemotherapie sowohl das Gesamtüberleben als auch die lokale Kontrolle verbessert (Pignon et al. 2009).

Unter den Zytostatika sind die bislang am besten geeigneten Substanzen Cisplatin, Carboplatin, Bleomycin, Mitomycin, 5-Fluorouracil und auch Methotrexat. Als wirkungsvollste Standardkombination, hat sich Cisplatin mit 5-Fluorouracil

herausgestellt, wobei anstelle von Cisplatin auch das besser verträgliche Carboplatin verwendet werden kann (Forastiere et al. 1992). Die genannten zytostatischen Substanzen werden in Kombination mit einer Bestrahlungsbehandlung als adjuvante Therapie nach Operation oder als grundsätzlich konservativer Therapieansatz bei Inoperabilität eingesetzt. Die simultane Verabreichung der Radiochemotherapie hat erfolgversprechende Ergebnisse geliefert (Wustrow et al. 1987). Taxane sind sehr wirksame Substanzen in der Monotherapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (Schrijvers und Vermorken 2000). Als Nebenwirkungen können vor allem eine Mukositis, eine Myelosuppression sowie unter der Therapie von Cisplatin eine Niereninsuffizienz auftreten.

3.6 Tumornachsorge

Bei der Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich kommt es insbesondere bei organerhaltender Chirurgie nicht nur auf die Therapie an sich an, sondern es muss auch eine regelmäßige Tumornachsorge erfolgen. Die Ziele sind die Evaluierung der Therapieeffizienz, die Handhabung von funktionellen Beeinträchtigungen, die Erkennung von Lokal- und Lymphknotenrezidiven und eine psychosoziale Betreuung der Patienten (Haas et al. 2001).

Die Erfahrung zeigt, dass mehr als zwei Drittel der Rezidive bei Kopf-Hals-Tumoren in den ersten zwei Jahren nach der Erstbehandlung

auftreten und durch den HNO-Arzt im Zuge einer Routinenachsorge entdeckt wurden (Leemans et al. 1994, Haas et al. 2001). In den ersten zwei Jahren nach der Behandlung besteht ein besonders hohes Risiko für Rezidivtumore deshalb sollen entsprechend den Leitlinien für die Onkologie im HNO-Bereich engmaschige Kontrollen erfolgen, wobei das Hauptaugenmerk denjenigen Patienten gilt, bei denen eine zweite Chance auf eine kurative Therapie gegeben ist (Haas et al. 2001).

4 Patienten, Material und Methode

Zwischen August 1986 und Dezember 2003 stellten sich 472 Patienten in der HNO-Abteilung der Universitätsklinik der Georg-August-Universität Göttingen mit einem Hypopharynxkarzinom vor. Die Patientendaten wurden prospektiv erfasst. Die Krankenakten dieser Patienten wurden ausgewertet. Ausschlusskriterien für diese retrospektive Studie waren vorherige Tumore (n=65), gleichzeitige primäre Zweittumore (n=32), vorherige Radio- und/oder Chemotherapie (n=54), eine Laryngektomie oder Laryngopharyngektomie (n=13), ein N3-Halslymphknotenbefall (n=55), Vorliegen von Fernmetastasen (n=14), andere Tumorentitäten außer Plattenepithelkarzinomen (n=11), Tumoren, die extern behandelt worden sind (n=18), sowie vorherige palliative Therapie oder inkomplette Therapie (n=31). In weiteren sieben Fällen konnte der Grund des Ausschlusses nicht ermittelt werden. Die meisten dieser ausgeschlossenen Patienten wurden dennoch mittels CO₂-Laser-Operation behandelt.

Von den 472 Patienten kamen 172 Patienten für diese Studie, bei der es sich um eine Therapie in kurativer Intention handelte, in Frage. 153 waren Männer und 19 waren Frauen.

Die Daten waren zum Teil schon dokumentiert, mussten jedoch ausgewertet und nochmals auf Fehler kontrolliert werden. Es wurden die Stadieneinteilung und die pT-Kategorie überprüft. Die T4 Patienten mussten laut UICC 2002 in 4a und 4b klassifiziert werden. Weitere

Daten wie z. B. Art der Todesursache, Liegedauer der PEG-Sonde und postoperative Komplikationen wurden aus den Akten erhoben.

4.1 Diagnostik und TNM-Staging zur Bestimmung des lokalen Tumorwachstums sowie Erfassung klinisch okkult und manifester regionärer Lymphknoten in Göttingen

Im Rahmen der Erstkonsultation wurde bei den Patienten eine starre laryngoskopische Untersuchung mit 70°- oder 90°- Optiken durchgeführt. So ist es möglich gewesen die Mobilität der Stellknorpel und Stimmbänder zu beurteilen, von denen mindestens einer beweglich sein musste als Voraussetzung für eine CO₂-Laseroperation.

Zur prätherapeutischen Diagnostik gehörten ebenfalls eine unter Anästhesie durchgeführte Mikro-laryngo-pharyngo-skopie zur Bestimmung der oberflächlichen Ausdehnung des Tumors und zum Ausschluss von Zweittumoren, sowie eine endoskopische Untersuchung von Lunge und Ösophagus. Zu den bildgebenden Verfahren gehörten die konventionelle Röntgendiagnostik, die sonographische Untersuchung, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Sie halfen zur Bestimmung von z. B. lateralen Halsinfiltrationen oder beim Nachweis von klinisch okkult und manifesten Halslymphknotenmetastasen.

Zum Ausschluss der Fernmetastasierung gehörten eine Röntgen-Thorax-Aufnahme sowie eine Sonographie des Abdomens zu den

Standarduntersuchungen. Bei unklaren oder verdächtigen Befunden wurde ein CT-Thorax veranlasst.

Bei allen Patienten wurde präoperativ eine sonographische Untersuchung durchgeführt. Patienten ohne Verdacht auf das Vorliegen von Halslymphknotenmetastasen N0 wurden beobachtet. In den ersten 2 Jahren erfolgten alle zwei bis drei Monate sonographische Verlaufskontrollen danach alle 6 Monate. Wurden bei der präoperativen Sonographie verdächtige Lymphknoten N+ detektiert, erfolgte abhängig vom sonographischen Befund eine uni- oder bilaterale Neck-Dissection. Die Neck-Dissection wurde meist als eine selektive Neck-Dissection (Level II, III und oft IIII) oder in einigen Fällen als eine modifizierte radikale Neck-Dissection zeitlich versetzt ca. 6 bis 10 Tage nach der CO₂-Laserchirurgie durchgeführt. Falls bei der ersten Operation keine R0-Resektion erzielt werden konnte oder eine fragliche Resektion im Gesunden vorlag, erfolgte eine Nachresektion. Bei Patienten im Tumorstadium T3 oder T4 wurde je nach Lokalisation des Tumors eine ein- oder beidseitige Neck-Dissection auch ohne präoperativ sonographischen Nachweis von befallenen Lymphknoten vorgenommen.

4.2 Therapie des Hypopharynxkarzinoms in Göttingen

Der Primärtumor wurde unter Allgemeinanästhesie transoral unter mikroskopischer Sicht mit dem CO₂-Laser in Scheiben in der Art herausgeschnitten, dass tumoröses Gewebe gut sichtbar vom gesunden Gewebe zu trennen war. So konnte der Tumor sehr

gewebssparsam, dennoch onkologisch korrekt reseziert werden. Das Ziel war organerhaltend zu operieren. Nach der Operation war eine frühe Strahlentherapie möglich. Zeitlich versetzt fand die selektive Neck-Dissection statt, bei der möglichst alle nicht-lymphatischen Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius) erhalten blieb.

4.3 Adjuvante Bestrahlungs- und Chemotherapie

Eine adjuvante Strahlen- und Chemotherapie wurde bei fortgeschrittenen Lymphknotenbefall (N2a, N2b) oder wenn die histopathologische Untersuchung eine extrakapsuläre Ausbreitung und/oder eine Lymphangiosis carcinomatosa erbrachte, eingeleitet. Die in der Strahlenklinik oder andernorts durchgeführte postoperative Radiotherapie/Radiochemotherapie umfasste die Primärtumorregion sowie die Abflussgebiete der regionären Lymphknoten beidseits des Halses einschließlich der supraklavikulären Lymphknotenregion. Aufgrund der medizinischen Weiterentwicklung und des technischen Fortschritts über die Jahre sind folgende Therapieentwicklungen bezüglich der Strahlentherapiedosierung und der begleitenden Chemotherapie zu verzeichnen:

Vor dem Jahr 1994 wurde eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt, sie bestand aus zwei Fraktionen pro Tag, an vier Tagen in der Woche (Einzeldosis pro Fraktion: 2,1 Gray, hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie). Der Abstand zwischen den Fraktionen betrug dabei mindestens sechs Stunden, parallel wurde vier mal

täglich Carboplatin appliziert, wöchentliches Ziel 4 AUC (Area under the curve).

Die AUC ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve eines Pharmakons im Blut, durch welche die Bioverfügbarkeit eines Pharmakons ausgedrückt wird.

Die regionären Halslymphknoten sowie der Primärtumor wurden diesem Fraktionierungsschema bis zu einer Gesamtdosis von 56,7 Gy bestrahlt. Dabei wurde die Behandlung zwischen den ersten zwei Wochen und den letzten zwei Wochen der Behandlung planmäßig pausiert. Das Zielvolumen umfasste die Primärtumorregion sowie die regionären zervikalen Lymphabflussgebiete beidseits. Im Bereich des Rückenmarks wurde maximal eine Dosis von 25,6 Gy akzeptiert.

Ab 1994 wurde eine normofraktionierte Strahlentherapie durchgeführt (2 Gy Einzeldosis an 5 Tagen in der Woche). Zunächst wurden die Primärtumorregion und die regionären zervikalen Lymphknoten bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt. Es schloss sich eine Boostbestrahlung der Primärtumorregion sowie Lymphknotenregionen mit histopathologisch bewiesenem Kapseldurchbruch bis 60 Gy (ab 2001 bis 64 Gy) an.

Von 1994-2000 wurde dabei eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt, ab 2001 standardmäßig eine kombinierte Cisplatin-basierte Radiochemotherapie. Im Bereich des Rückenmarks wurde maximal eine Dosis von 45 Gy akzeptiert.

Bis 1995 wurde die Behandlung durch eine Cobalt-60-Bestrahlungsvorrichtung vorgenommen, diese wurde nach 1995 durch einen Linearbeschleuniger (Varian, Palo Alto, USA) ersetzt.

4.4 Statistische Methoden

Alle Überlebensraten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Kaplan-Meier-Kurve ist hilfreich zum Ablesen spezifischer Überlebensraten oder Überlebenszeiten.

Folgende Ereignisse wurden dokumentiert: das Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben (lokale oder loko-regionale Rezidive, späte Metastasen, Rezidivmetastasen, Fernmetastasen oder Tod durch Tumor), krankheitsspezifisches Überleben (TNM- bezogene Sterbefälle), lokale Kontrolle (lokale oder loko-regionale Rezidive), Organerhalt, Fernmetastasen und Zweittumor.

5 Ergebnisse

5.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

172 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und konnten so in die Studie aufgenommen werden. Davon waren 153 Männer und 19 Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis von 8:1. Das mittlere Alter lag bei 56,7 Jahren mit einer Ausdehnung von 34 bis 92 Jahren. Die jüngste Frau war 34 und die älteste 74 Jahre alt. Der jüngste Mann war 36 und der älteste 92 Jahre alt.

Altersverteilung des Hypopharynxkarzinoms (n=172)

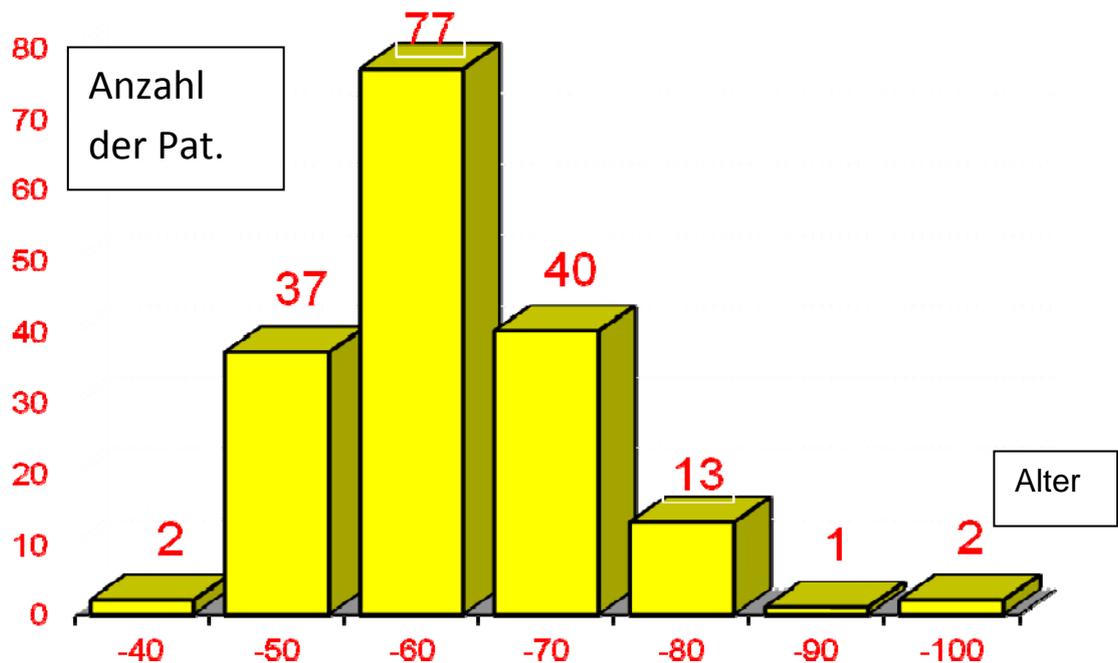


Abb. 3 (Martin et al. 2008)

Die mediane Beobachtungszeit liegt bei 44,75 Monaten.

5.2 Verteilung der Tumorstadien

Alle 172 Patienten wurden entsprechend der Vorgaben der UICC/AJCC (Union Internationale Contre le Cancer 2002/American Joint Commission on Cancer) wie folgt klassifiziert:

Hypopharynxkarzinom (n=172)

n=172	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
Stadium I	7	4
Stadium II	19	11
Stadium III	52	30
Stadium IVa	94	55

Tab. 6 (Martin et al. 2008)

5.3 Durchgeführte Therapie

Zehn Patienten (6%) wurden ausschließlich mittels CO₂-Laseroperation behandelt. 73 Patienten (42%) mittels Laseroperation und Neck-Dissection. Sechs Patienten (4%) bekamen eine Laseroperation mit adjuvanter Radiotherapie. 83 Patienten (48%) wurden mittels Laseroperation, Neck-Dissection und anschließender Radio- oder Radiochemotherapie behandelt.

Therapie	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
Laseroperation	10	6
Laseroperation mit Neck-Dissection	73	42
Laseroperation mit Radiotherapie	6	4
Laseroperation mit Neck-Dissection und Radiotherapie oder Radiochemotherapie	83	48

Tab. 7 (Martin et al. 2008)

Somit wurde jeder zweite Patient nachbestrahlt, 18% erhielten eine Chemotherapie und 91 % erhielten eine einseitige (n=108) oder beidseitige (n=48) Neck-Dissection.

5.4 Lokalisation

Bei den meisten Patienten lag ein Karzinom des Sinus piriformis vor (n=150, 87%). Lokalisation

Sinus piriformis	150
Postkrikoidregion	10
Pharynxhinterwand	12

Tab. 8 (Martin et al. 2008)

5.5 Onkologische Resultate des Hypopharynxkarzinoms (n=172)

Von 172 Patienten lebten bis Ende der Beobachtungszeit von 1986 bis 2003 63 (37%) Patienten tumorfrei und 5 (3%) lebten mit Tumor. 46 Patienten (27%) starben TNM-anhängig, 30 (17%) starben interkurrent und 28 (16%) starben aufgrund eines Zweittumors.

n=172	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
Lebt ohne Tumor	63	37
Lebt mit Tumor	5	3
TNM-abhängig verstorben	46	27
interkurrent verstorben	30	17
Verstorben an Zweittumor	28	16

Tab. 9 (Martin et al. 2008)

5.6 Fünf-Jahres-Gesamt-Überlebensrate bei Hypopharynxkarzinom (n=172)

Nach Kaplan-Meier ist die Fünf-Jahres-Gesamt-Überlebensrate bei 68% für das Stadium I und II (n= 26). Beim Stadium III lag sie bei 64% (n=52) und beim Stadium IVa bei 41% (n=94).

Gesamt-Überleben

n=172	Stadium I / II (n=26)	Stadium III (n=52)	Stadium IV (n=94)
Monate	Prozentualer Anteil	Prozentualer Anteil	Prozentualer Anteil
24	85	89	68
36	81	83	56
48	68	69	50
60	68	64	41

Tab. 10 (Martin et al. 2008)

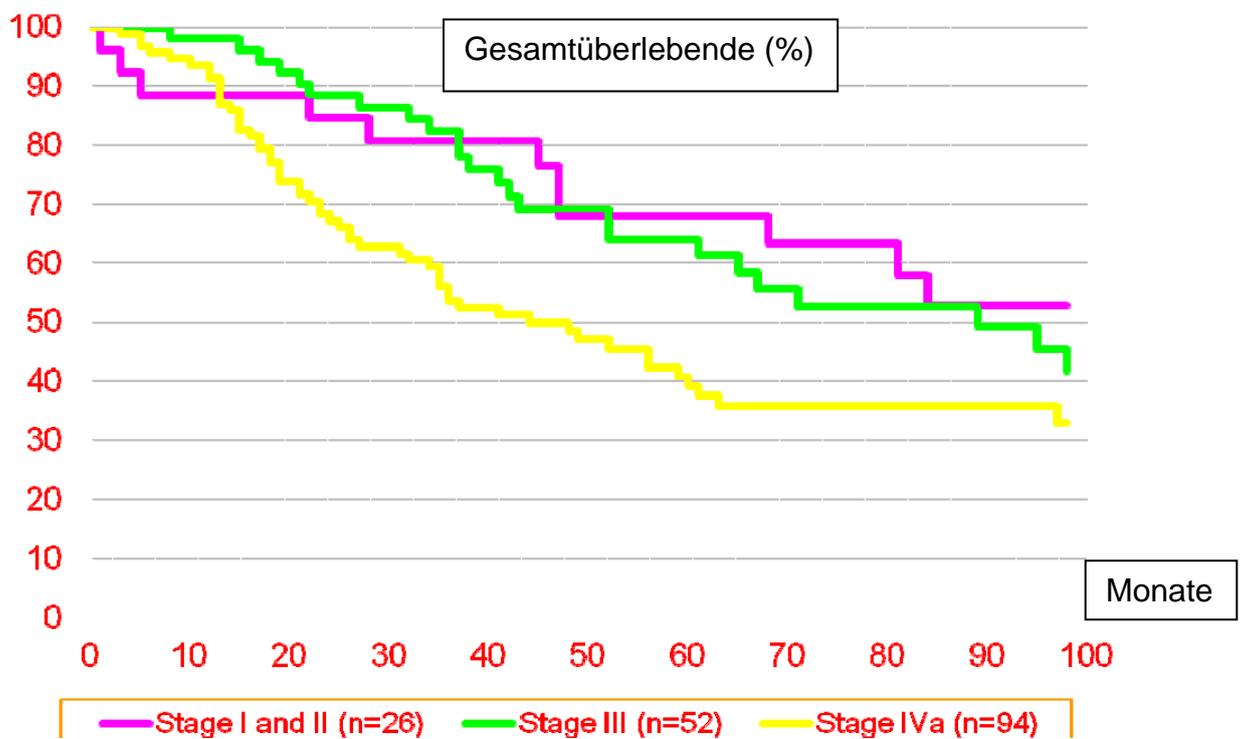


Abb. 3 (Martin et al. 2008)

5.7 Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der pT-Kategorie

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der pT-Klassifikation lag bei 75% (pT1-Tumoren), bei 53% (pT2 Tumoren), bei 53% (pT3-Tumoren) und bei 30% (pT4-Tumoren).

T = Tumorausdehnung, n=172	Prozentualer Anteil
pT1 (n=21)	75 %
pT2 (n=48)	53 %
pT3 (n=75)	53 %
pT4 (n=28)	30 %

Tab. 11 (Martin et al. 2008)

5.8 Rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier

Die Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit für das Stadium I und II lag bei 73%, für das Stadium III bei 59% und für das Stadium IVa bei 47%.

Hypopharynxkarzinom (n=172)

n=172	Stadium I / II (n=26)	Stadium III (n=52)	Stadium IVa (n=94)
Monate	Prozentualer Anteil	Prozentualer Anteil	Prozentualer Anteil
24	88	73	57
36	78	65	52
48	73	62	47
60	73	59	47

Tab. 12 (Martin et al. 2008)

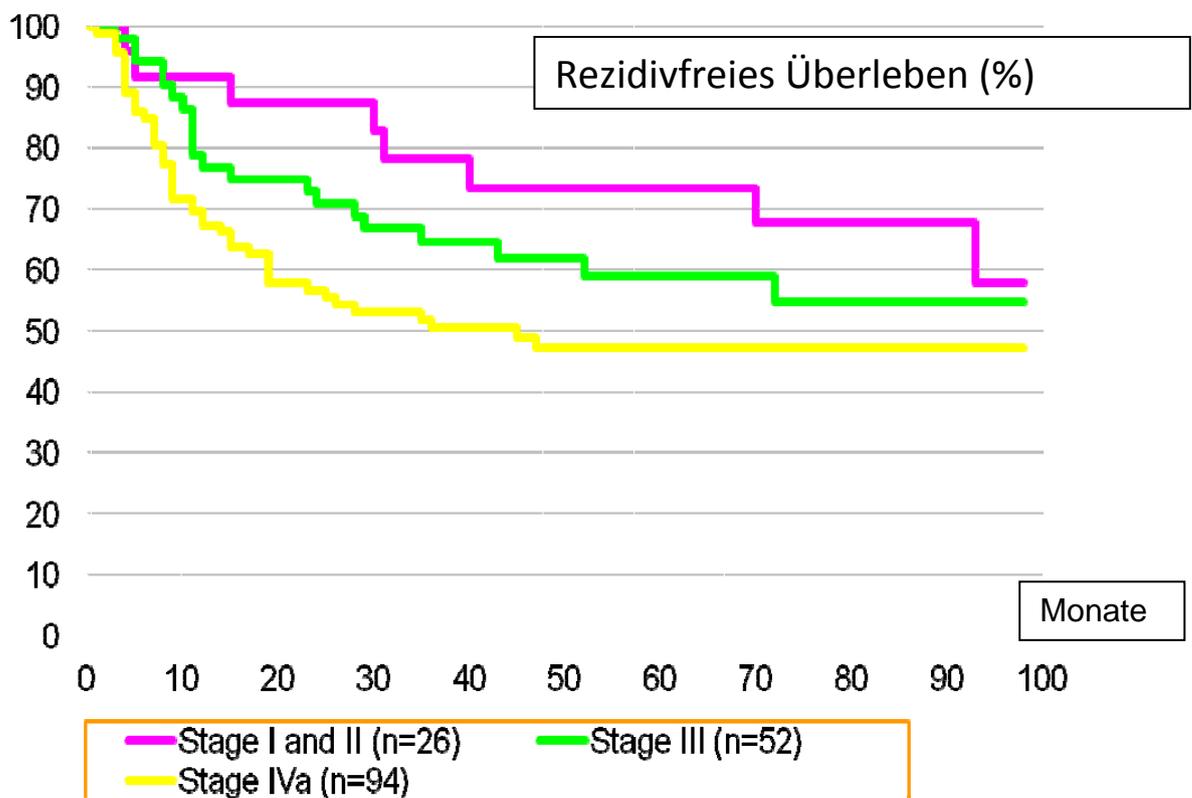


Abb. 4 (Martin et al. 2008)

Rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate: Stadium I und II: 73,4%, Stadium III: 58,9%, Stadium IVa: 47,3%

5.9 Tumorspezifisches Überleben

Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebenszeit lag bei 96% im Stadium I und II, bei 86% im Stadium III beziehungsweise bei 57% im Stadium IVa.

Tumorspezifisches Überleben

n=172	Stadium I / II (n=26)	Stadium III (n=52)	Stadium IVa (n=94)
Monate	Prozentualer Anteil	Prozentualer Anteil	Prozentualer Anteil
24	96	92	77
36	96	88	68
48	96	86	62
60	96	86	57

Tab. 13 (Martin et al. 2008)

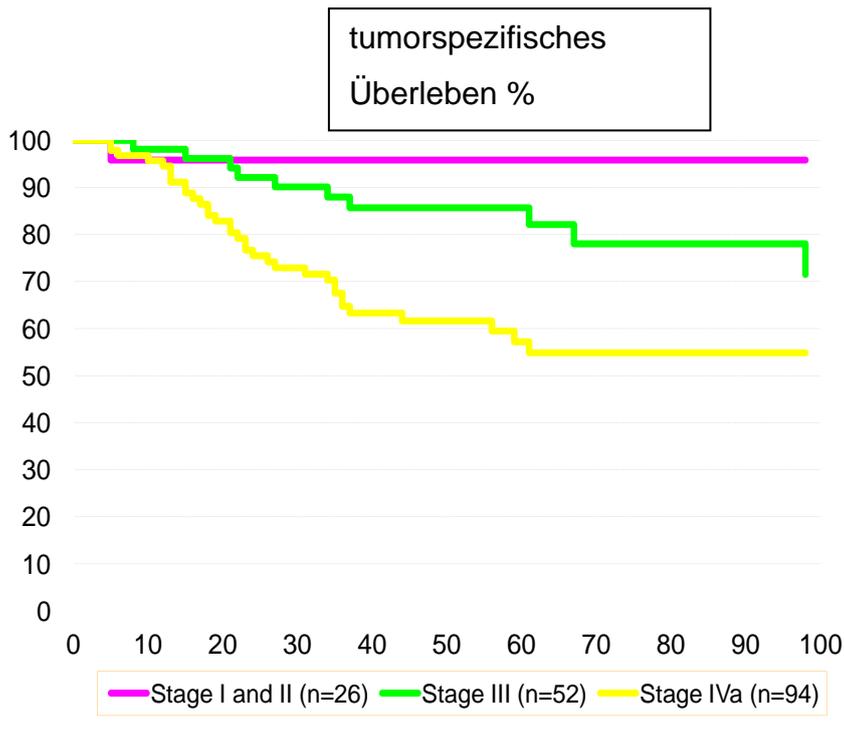


Abb.5 (Martin et al. 2008)

5.10 Zweittumoren

44 (26%) von den 172 Patienten entwickelten einen Zweittumor, 32% davon im Kopf-Halsbereich, 34% in der Lunge und 14% im Ösophagus. 28 (44%) dieser 44 Patienten verstarben infolge ihres Zweittumors. 33 (19%) von den 172 Patienten entwickelten Fernmetastasen, die meisten pulmonal.

Zweittumore	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
Gesamtzahl	44	26
Kopf-Halsbereich	14	32
Lunge	15	34
Ösophagus	6	14
Unterer GI-Trakt	3	7
Prostata / Harnwege	2	5
andere	4	9

Tab. 14 (Martin et al. 2008)

5.11 Komplikationen und funktionelle Ergebnisse

Eine Ernährungssonde wurde bei 138 (80%) der Patienten benötigt mit einer mittleren Verweildauer von 6,5 Tagen. Dreizehn perkutane endoskopische Gastrostomien (PEG) wurden gelegt, sechs von diesen permanent (3,5%) und ein Patient (0,6%) bekam eine Magensonde aufgrund einer Aspirationspneumonie. Es traten bei 18 Patienten postoperative Blutungen auf, 11 (6,4%) im Hypopharynxbereich, welche eine endoskopische Koagulation erforderten und 7 (4%) nach Neck-Dissection. Sechs Mikrolaryngoskopien (3,5%) waren erforderlich aufgrund von Ödemen, Narbenbildungen, zur Abtragung von Granulationsgewebe und aufgrund einer Stenose des Ösophaguseingangs. Sieben Tracheotomien (3,5%) waren nötig aus

prophylaktischen Gründen oder wegen funktioneller Beeinträchtigung, z. B. Aspiration.

5.12 Sinus-piriformis-pT-Verteilung, n=150

13% Patienten gehörten der Kategorie pT1 (n=20), 27% der pT2 (n=41), 45 % der pT3 (n=67) und 15 % der pT4a (n=22).

n=150	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
pT1	20	13
pT2	41	27
pT3	67	45
pT4a	22	15

Tab. 15 (Martin et al. 2008)

Hier war die Verteilung folgende: 5% Stadium I (n=7), 10% Stadium II (n=15), 29% Stadium III (n=44), und 56% Stadium IVa (n=84).

Die Fünf-Jahres-Gesamt-Überlebenszeit lag bei 66% im Stadium I und II, bei 50% im Stadium III und bei 45 % im Stadium IVa.

Das Rezidivfreie Fünf-Jahres-Überleben betrug 79% im Stadium I und II, bei 53% im Stadium III und bei 49% im Stadium IVa.

Das spezifische Fünf-Jahres-Überleben lag bei 100% im Stadium I und II, bei 81% im Stadium III und bei 58% im Stadium IVa.

6 Diskussion

Das Ziel jeder CO₂-Laserchirurgie ist immer die tumorfreie Resektion mit negativem histologischem Nachweis im Schnellschnitt (R0-Resektion). Falls nötig, sollten keine Reeingriffe gescheut werden, um dieses Ziel zu erreichen. Ist allerdings eine R0-Resektion auch nach maximaler chirurgischer Behandlung nicht zu erzielen, sollte mit dem Patienten die Option einer Radiochemotherapie oder einer offenen radikalen Operation diskutiert werden.

Die Methode der Laserchirurgie ermöglicht dem Operateur das Gewebe so unter dem Mikroskop zu präparieren, dass tumoröses Gewebe gut sichtbar vom gesunden Gewebe zu trennen ist. So kann der Tumor sehr gewebssparsam, dennoch onkologisch korrekt reseziert werden.

Hypopharynxkarzinome neigen zu submukösem Wachstum und zu perineuraler Infiltration (Bier et al. 1999) und können daher den paraglottischen Bezirk sowie den Ösophagus infiltrieren. Dies sollte man im Rahmen der Staginguntersuchung endoskopisch berücksichtigen.

Die Prognose des Hypopharynxkarzinoms ist sehr ungünstig, unabhängig von der gewählten Therapieoption.

Carpenter und seine Mitarbeiter beobachteten bei einer Studie mit 162 Patienten eine Fünf-Jahres-Überlebenszeit von 47%. 126 (78%) Patienten hatten T3-Tumore, 108 Patienten (67%) hatten zervikale Metastasen. Behandelt wurden diese Patienten operativ mit oder ohne

prä- oder postoperativer Radiotherapie. Nach alleiniger Strahlentherapie sah man noch ungünstigere Überlebensraten. Dabei entwickelten ca. 43% ein Rezidiv (Carpenter et al. 1976).

Es zeigte sich in Übereinstimmung mit anderen Studien keine signifikante Verbesserung der onkologischen Resultate durch eine primäre Strahlentherapie. Das spezifische Fünf-Jahres-Überleben lag bei 28%. Das Rezidivfreie Fünf-Jahres-Überleben lag bei 17% in einer Serie von 101 Patienten, die primär eine Radiotherapie bekamen (Godballe et al. 2002).

Eine weitere Studie zeigte einen Rezidivanteil von 55% bei 138 Patienten, die ebenfalls eine alleinige Radiotherapie erhielten. Die absolute Überlebensrate lag bei 19% (Johansen et al. 2000).

Von 1977 bis 1983 wurden in der HNO-Klinik in Bremen 49 Patienten mit Hypopharynxkarzinom behandelt. Bei hinsichtlich der Tumorstadien vergleichbaren Gruppenzusammensetzungen wurden davon 19 Patienten kombiniert radikalchirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt und 30 Patienten wurden mittels Strahlentherapie und/oder Chemotherapie behandelt. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 33 bzw. 11 % und zeigten somit auf insgesamt niedrigem Niveau eine Überlegenheit des kombiniert radikalchirurgischen und strahlentherapeutischen Vorgehens. Die Empfehlung der Radikaloperation eines Hypopharynxkarzinoms muss daher individuell und mit Zurückhaltung erfolgen. Kompromisse, wie die chirurgische Versorgung der Lymphknotenmetastasen unter Verzicht auf die Exstirpation des Primärtumors, der dann bestrahlt wird, oder die Exzision des Primärtumors im Rahmen einer

Kehlkopfteilresektion, sollten nach Meinung der Autoren in die therapeutischen Überlegungen mit einbezogen werden (Chilla et al. 1990).

Die radikale Operation bei hypopharyngealen Karzinomen ist oft mit einem Organverlust und permanentem Tracheostoma verbunden. Wang und seine Mitarbeiter behandelten eine Serie von 305 Patienten operativ, wobei 206 Patienten (davon n=18 Stadium I/II, n=65 Stadium III und n=123 Stadium IV) organerhaltend mittels partieller Laryngo-Pharyngektomie therapiert worden sind. Diese Gruppe hatte eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 48%. 67 Patienten lebten mit einem permanenten Tracheostoma. Die verbliebenen 99 Patienten (n=17 Stadium III und n=82 Stadium IV) der 305 Patienten wurden radikal operiert ohne Erhalt der laryngealen Funktion mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 37% (Wang et al. 2002).

In einem stark selektierten Patientengut von 34 Patienten mit einem pT2-Tumor des Sinus piriformis wurde durch die Behandlung mittels einer suprakrikoiden Hemilaryngopharyngektomie und einer Nachbestrahlung eine Fünf-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von 56% erreicht (Laccourreye et al. 1993).

Über Ergebnisse der laserchirurgischen Behandlung von 28 Patienten mit selektiertem Hypopharynxkarzinom berichteten Vilaseca et al. (2004). Es konnte eine 43,4%ige Vier-Jahres-Gesamt-Überlebensrate sowie eine 59%ige spezifische Überlebensrate erzielt werden.

Die Einführung der Chemotherapie mit zusätzlicher Bestrahlung hat ebenfalls das Ziel, die laryngeale Funktion zu erhalten.

Bedauerlicherweise waren die Überlebensraten nicht ermutigend.

Beauvillain und seine Mitarbeiter beobachteten eine Fünf-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von 19% sowie ein loko-regional rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben von 39% unter Chemotherapie mit nachfolgender Bestrahlung (Beauvillain et al. 1997).

Die laserchirurgische Behandlungsergebnisse in Göttingen zeigen eine Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten (n=172) von 68% für frühe Stadien (I+II) und von 64% für das Stadium III sowie 41% für das Stadium IVa. Dies verdeutlicht die klare Überlegenheit des laserchirurgischen Vorgehens (Martin et al. 2008).

In einer Gruppe von 89 Patienten (n=55 Oropharynx, n=34 Hypopharynx) präsentierten Urba und seine Mitarbeiter eine Vier-Jahres-Überlebensrate von 24% für Oropharynx- und 29% für Hypopharynxkarzinom. Dazu wurden zwei klinische Studien nacheinander an der University of Michigan durchgeführt. 52 Patienten der ersten Studie wurden mit drei Zyklen Carboplatin und 5-Fluorouracil behandelt. Patienten, die mindestens 50% Regress der Größe des Primärtumors erreichten, wurden anschließend einer Strahlentherapie mit einer Dosis von 66 bis 73 Gy unterzogen. Patienten mit Progress erhielten eine Salvage-Operation. Bei 37 Patienten der zweiten Studie wurde eine Chemotherapie aus Carboplatin, 5-Fluorouracil und Leukovorin durchgeführt. Diese Patienten wurden ebenfalls mit einer Gesamtdosis von 71 Gy in 41 Fraktionen über 5,5 Wochen bestrahlt (Urba et al. 2000).

Eine weitere Studie wurde von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entworfen, um die Gleichwertigkeit der zweier Behandlungsgruppen zu überprüfen, d. h.

Induktionsradiochemotherapie mit Kehlkopferhalt versus totale Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie und radikaler Neck-Dissection mit postoperativer Bestrahlung. Die mediane Überlebenszeit betrug 25 Monate in der chirurgischen Gruppe und 44 Monate in der Gruppe nach Induktionsradiochemotherapie.

Zwischen 1988 und 2000 wurden 37 Patienten mit Lokalrezidiven (23 mit lokalen und 14 lokoregionären Rezidiven) der Halskopftumoren ohne Fernmetastasen in kurativer Intention mit organerhaltender transoraler Laser-Mikrochirurgie und adjuvanter Strahlentherapie behandelt. Initial wurde bei den lokalen und lokoregionären Rezidiven (Larynx 43,3%, Oropharynx 35,1%, Hypopharynx 13,5%, Mundhöhle 8,1%) die organerhaltende transorale Lasermikrochirurgie ohne adjuvante Strahlentherapie eingesetzt. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 21,3% bei den lokalen und 48,3% bei den lokoregionären Rezidiven.

Diese Daten zeigen, dass organerhaltende transorale Laser-Mikrochirurgie mit adjuvanter Strahlentherapie eine kurative Option für Patienten mit fortgeschrittenem Rezidiven ist und eine Alternative zur radikalen Behandlung darstellt (Christiansen et al. 2006).

Die Göttinger Resultate zeigen, dass bei ausgewähltem Patientenkollektiv alle Tumorkategorien T1-T4 mittels transoraler Laserchirurgie mit hoher Rate an Organ- und Funktionserhalt, erfolgreich therapiert werden können, ohne Kompromisse bezüglich des onkologischen Ergebnisses machen zu müssen. Die Fünf-Jahres-Gesamt-Überlebensrate der 172 Patienten lag bei 68% für frühe Stadien (I+II) und bei 64% für das Stadium III sowie bei 41 % für das

Stadium IVa. Die krankheitsspezifische Überlebensrate lag bei 96% für die Stadien I und II und bei 86% für das Stadium III sowie 57% für das Stadium IVa.

Die postoperative Bestrahlung spielt bei den fortgeschrittenen Tumorstadien eine wichtige Rolle, um eine gute lokoregionäre Kontrolle zu erreichen (Pradier et al. 2005). Durch den Organerhalt ist die transorale Laserchirurgie anderen therapeutischen Optionen überlegen, da es zu keiner Verschlechterung der Überlebenszeit kommt. Das Vorliegen von Fernmetastasen (19%) entspricht den Daten einer großen Studie von Spector (Spector et al. 2001), während im Göttinger Krankengut eine höhere Rate an Zweittumoren (26% vs. 6%) beobachtet wurde. Die intra- und postoperativen Komplikationen sind bei der CO₂-Laserchirurgie im Vergleich zu anderen Therapieoptionen geringer, Chemotherapie eingeschlossen. Wir beobachteten bei 11 Patienten postoperative Blutungen (6,4%), welche eine mikrolaryngoskopische Intervention erforderten und Blutungen nach einer Neck-Dissection. Dies ist vergleichbar mit den Resultaten der Arbeitsgruppe von Vilaseca et al. (2004). Bei einem Patienten kam es zu einer Aspirationspneumonie.

6 mikrolaryngoskopische Behandlungen waren aufgrund laryngealer Ödeme sowie von Narben und Granulationsgewebe im Operationsgebiet notwendig. Aufgrund der geringen Mortalität und Morbidität nach einer CO₂-laserchirurgischen Therapie sollte dem Göttinger Therapiekonzept der Vorzug gegeben werden. Bei älteren Patienten mit Komorbidität, denen ein radikales Vorgehen nicht zugemutet werden kann, hat die Laserchirurgie eine besondere Stellung. 17 Patienten (10%) waren 70 Jahre alt und älter. Der relativ

niedrige Einsatz der Ernährungssonden (3,5%) und Tracheotomien (3,5%) sowie die große Rate an Organerhalt führen zu einer guten Lebensqualität. Der Erhalt der sensorischen Innervation vermindert die postoperative Morbidität, dies vor allem bei älteren Patienten (Bernal-Sprekelsen et al. 2004).

Weitere Vorteile der Behandlung des Hypopharynxkarzinoms mittels Laserchirurgie gegenüber der Standardtherapie sind der sterilisierende antibakterielle Effekt des Lasers auf die Knorpeloberfläche, die maximale Schonung des Gewebes durch präzise intraoperative Schnittführung und die niedrige Mortalität und Morbidität. Seltener kommt es zu einer starken Ödembildung, die eine passagere Tracheotomie oder das Legen einer Magensonde erfordern würde.

7 Zusammenfassung

Die CO₂-Laserchirurgie ggf. mit selektiver Neck-Dissection und adjuvanter Bestrahlung sowie mit oder ohne Chemotherapie ist eine therapeutische Alternative zu jeder anderen operativen oder nicht operativen Therapie des frühen und fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinoms. Dabei kann eine hohe Rate an Organ- und Funktionserhalt bei geringer Komorbidität erreicht werden. Eine adäquate Selektion von Patienten mit Tumoren, die organerhaltend transoral operiert werden können, ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie.

8 Literaturverzeichnis

Beauvillain C, Mahe´ M, Bourdin S (1997): Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. *Laryngoscope* 107, 648–653

Bernal - Sprekelsen M, Vilaseca - Gonzalez I, Blanch-Alejandro JL (2004): Predictive values for aspiration after endoscopic laser resections of malignant tumors of the hypopharynx and larynx. *Head Neck* 26, 103–110

Bier H, Hauser U: Operation des Oro-und Hypopharynxkarzinoms. In: Roth SL, Ackermann R, Bock WJ, Gabbert HE, Ganzer U, Göbel U, Häussinger D, Haas R, Röher HD, Schulte KW (Hrsg.), *Klinische Onkologie 2000/01 Kongressband*, Fortbildungsveranstaltung der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, 27.6-1.7.2000, Univ. Düsseldorf, Düsseldorf 2000, 25-33

Bier H, Ganzer U, Schnabel T: Hypopharynxkarzinom. In: Schmitt G. (Hrsg.): *Onkologie systematisch*. Uni-med. Bremen 1999, 262-265

Bootz F, Keiner S (1998): Rekonstruktionsverfahren zum Wiederaufbau des Hypopharynx nach Tumorexstirpation. HNO 46, 87-92

Bootz F, Weber A, Oeken J, Keiner S (2002): Reconstruction of Hypopharynx after Pharyngolaryngectomy with U-shaped Radial Forearm Flap. Laryngo-Rhino-Otologie 81, 17–21

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR (1998): Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 338, 1798-1804

Burian K, Höfler H (1979): Zur mikrochirurgischen Therapie von Stimmbandkarzinomen mit dem CO₂-Laser. Laryngol Rhinol Otol 58, 551-556

Candela FC, Kothari K, Shah JP (1990): Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. Head Neck 12, 197

Carpenter RJ, DeSanto LW, Devine KD, Taylor WF (1976): Cancer of the hypopharynx analysis of treatment and results in 162 patients. Arch Otolaryngol 102, 716–721

Chilla R, Heitmann B (1998): Hypopharyngeal carcinomas and radical operation--can one refrain from total laryngeal excision?

Laryngorhinootologie 77(2), 85-8

Chilla R, Nies J, Bieber J (1990): Hypopharyngeal carcinoma and radical surgery--does such a therapeutic procedure make sense?

Laryngorhinootologie 69(7), 352-5

Christiansen H, Hermann RM, Florez R, Kahler E, Martin A, 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(4), 1067-74

Crile GW (1906): Excision of cancer of the head and neck with a special reference to the plan of dissection based upon one hundred thirtytwo operations. J Am Med Assoc 47, 1780±1786

Deutsche Krebsgesellschaft Krebshäufigkeit – die aktuellen Zahlen; Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2006. Homepage der Deutschen Krebsgesellschaft 2006

<http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html>

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Homepage der deutschen Krebsgesellschaft 2008

http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_kopf_hals_tumor_definition,108162.html

Düring A, Sauer R, Steiner W, Herbst M, Reul H (1987): Die Kombinationsbehandlung des Hypopharynxkarzinoms. Strahlenther und Onkol 163, 764-773

Eckel E, Schröder U, Jungehülsing M, Guntinas-Lichius O, Markitz M, Raunik (2008): Surgical treatment options in laryngeal and hypopharyngeal cancer. Wien Med Wochenschr 158, 255-263

Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A, American joint committee on cancer: AJCC Cancer staging handbook, 7. Auflage. Springer Verlag, New York 2010

Feldman PS, Kaplan MJ, Johns ME, Cantrell RW (1983): Fine-needle aspiration in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol 109, 735-742

Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, v.Feldt E, Williamson SK (1992): Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus

fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10, 1245-1251

Frank JL, Garb JL, Kay S, McClish DK, Bethke KP, Lind DS, Mellis M, Slomka W, Sismanis A, Neifeld JP (1994): Postoperative radiotherapy improves survival in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg* 168, 476-480

Ganzer U, Meyer-Breiting E, Ebbers J, Vosteen K-H (1982): Der Einfluß von Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Behandlungsart auf die Prognose des Hypopharynxkarzinoms. *Laryngol Rhinol Otol* 61, 622-628

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(2008). Online unter www.gekid.de, Stichwort "Krebs in Deutschland"

Godballe C, Jørgensen K, Hansen O, Bastholt L (2002): Hypopharyngeal cancer: results of treatment based on radiation therapy and salvage surgery. *Laryngoscope* 112, 834–838

Grandi C, Alloisio M, Moglia D, Podrecca S, Sala L, Salvatori P, Molinari R (1985): Prognostic significance of lymphatic spread in head

and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg* 8(2), 67-73

Grossenbacher R: Laserchirurgie in der Oto-Rhino-Laryngologie. In: Becker W, Boenninghaus HG, Naumann HH (Hrsg.): Aktuelle Oto-Rhino-Laryngologie, Heft 9. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1985, 1-88

Gstöttner W, Hamzavi J, Aloy A, Kornfehl J (1998): Die funktionserhaltende chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Tumoren mit dem CO₂-Laser. *Radiologe* 38, 106-108

Haas I, Hauser U, Ganzer U (2001): The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258(4), 177-83

Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J (1992): Meta-analysis of second malignant Tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101,105-112

Hermanek P, Sobin L: TNM Classification of Malignant Tumours (Uicc International Union Against Cancer). 4 Auflage, Springer Verlag, Berlin 1987

HNO-Klinik, Universitätsklinik-Düsseldorf 2008,
(<http://hnoduesseldorf.eu/index.php>)

Janot F, Klijanienko J, Russo A, Mamet JP, de Braud F, El-Naggar AK, Pignon JP, Luboinski B, Cvitkovic E (1996): Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *Br J Cancer* 73 (4), 531-8

Johansen LV, Grau C, Overgaard J. (2000): Hypopharyngeal squamous cell carcinoma—treatment results in 138 consecutively admitted patients. *Acta Oncol* 39, 529–536

Kaanders J, Werner J, Wendt T, Marres M, Pop L, de Mulder P und Schmoll H: *Kompendium Internistische Onkologie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2006

Kirchner JA, Owen JR (1977): Fivehundred cancers of the larynx and pyriform sinus. Results of treatment by radiation and surgery. *Laryngoscope* 87, 1288-1303

Kleinsasser O: *Tumoren des Larynx und des Hypopharynx*. Thieme, Stuttgart 1987

Kleinsasser O, Glanz H, Kimmich T (1989): Zur Behandlung der Karzinome des Sinus pyriformis. HNO 37, 460-464

Koscielny S, Wagner C and Beleites E (1999): (Interval between initial symptoms and first treatment in patients with head-neck tumors), HNO, 47, 551-555

Kotwall C, Sako K, Razack MS (1987): Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. Am J Surg 154, 439-442

Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HAJ, Huo J, Harrison LB, Shah JP (1997): Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. Otolaryngol Head Neck Surg 116, 637-641

Kremer B, Schlöndorff G(2001): Late Lethal Secondary Hemorrhage After Laser Supraglottic Laryngectomy Archives of Otolaryngology. Head Neck Surg 127, 203-205

Laccourreye O, Merite-Drancy A, Brasnu D (1993): Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in selected pyriform sinus carcinoma staged as T2. Laryngoscope 103, 1373–1379

Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, Snow GB (1994): Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Br J Cancer* 73(1), 187-90

Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud 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, 890-9

Maier H, Tisch M (1999): (Occupation and cancer of the head-neck area) *HNO*, 47, 1025-1037

Maier H, Dietz A, Zielinski D, Jünemann H u. Heller D (1990): Risk factors associated with squamous epitheliomas of the mouth, oropharynx, hypopharynx and larynx. *Dtsch Med Wochenschr* 115, 843-850

Marks JE, Smith PG, Sessions DG (1985): Pharyngeal wall cancer. A reappraisal after comparison of treatment methods. *Arch Otolaryngol* 111, 79-85

Martin A, Jäckel MC, Christiansen H, Mahmoodzada M, Kron M, Steiner W (2008): Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope*. 118(3), 398-402

Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH (1977): An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 40, 145-151

Page L, Greene F, Fleming I: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6. Auflage; Springer Verlag, New York 2001

Pignon T, Salas S, Baumstarck-Barrau K, Alfonsi M, Digue L, Bagarry D, Feham N, Bensadoun RJ, Loundon A, Deville JL, Zanaret M, Favre R, Duffaud F, Auquier P (2009): Impact of the prophylactic gastrostomy for unresectable squamous cell head and neck carcinomas treated with radio-chemotherapy on quality of life: Prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 93(3), 503-9

Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H (2005): Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63, 1368–1377

Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Fredrickson JM, Perez CA Simpson JR (1999): Symptoms as an index of biologic behavior in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120, 380-386

Rubin JS: Pyriform sinus carcinoma. In: Silver CE (ed), *Laryngeal cancer*. Thieme, Stuttgart New York 1991, 224-231

Rudert H (1989): Laser-Chirurgie in der HNO-Heilkunde. *Laryngol Rhinol Otol* 67, 261-268

Rudert H (1991): Larynx- und Hypopharynxkarzinome – Endoskopische Chirurgie mit dem Laser: Möglichkeiten und Grenzen. *Arc Oto Rhino Laryngol Suppl.*1, 3-18

Rudert H, Werner JA (1994): Endoskopische Teilresektionen mit dem CO₂-Laser bei Larynxkarzinomen. I. Resektionstechniken. *Laryngol Rhinol Otol* 73, 71-77

Schechter GL, Wadsworth JT: Hypopharyngeal cancer. In: Byron J. Bailey (ed): *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*; 2nd edition, Lippincott-Raven, Philadelphia 1998, 1655-1671

Schrijvers D, Vermorken JB (2000): Role of taxoids in head and neck cancer. *Oncologist* 5,199–208

Shapshay SM (1989): Laser technology in the diagnosis and treatment of head and neck cancer. *Semin Surg Oncol* 51, 61-66

Snow JB: Malignant neoplasms of the hypopharynx. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ (eds). – *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Mosby St. Louis 1986, 2017

Snow JB (1992): Jr. From the National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 106(3), 311-4

Spector JG, Sessions DG, Haughey BH (2001): Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 111, 1079–1087.

Steiner R (1993): Grundlagen der Lasertechnik für die Medizin. *Fortschr Kiefer Gesichts-Chir* 38, 152-155

Steiner W (1994a): Die Therapie des Hypopharynxkarzinomes, Teil III: Das Konzept der minimalen invasiven Therapie von Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes unter besonderer Berücksichtigung der Tumorausdehnung und -lage, die Kehlkopftotalexstirpation des Hypopharynxkarzinomes und der transoralen Lasermikrochirurgie. HNO 42, 104-112

Steiner W (1994b): Therapie des Hypopharynxkarzinoms. Teil I – V HNO 42, 4-13, 84-88, 104-112, 147-156, 157-165

Steiner W (1996): Der Laser in der Chirurgie von Kehlkopftumoren. HNO-Highlights 6, 26-36

Steiner W: Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997

Steiner W, Herbst M (1987): [Combination treatment of hypopharyngeal cancer using endoscopic laser surgery and radiation follow-up.] Sonderb Strahlenther Onkol 81, 108–113

Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M (2001): Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 124, 58-67

Stell PM, Missotten F, Singh SD, Ramadan MF, Morton RP (1983): Mortality after surgery for hypopharyngeal cancer. *Br J Surg* 70, 713-718

Stringer SP: Neoplasms and cysts of larynx and cervical esophagus. In: Meyerhoff, Rice (Ed) *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, W.B. Saunders, Philadelphia 1992, 754-758

Strong MS, Jako GJ (1972): Laser surgery in the larynx – early clinical experience with continuous CO₂ laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81, 791-798

Suarez O (1962): Le probleme chirurgical du cancer du larynx. *Ann Oto- Laryngol* 79, 22-34

Thumfart WF, Eckel HE (1990): Endolaryngeale Laserchirurgie zur Behandlung von Kehlkopfkarcinomen – Das aktuelle Kölner Konzept. *HNO* 38, 174-178

Urba SG, Wolf GT, Bradford CR (2000): Neoadjuvant therapy for organ preservation in head and neck cancer. *Laryngoscope* 110, 2074–2080.

Vandenbrouck C, Eschwege F, de la Rochfordiere A, Sicot H, Mamelle G, le Ridant AM, Bosq J, Domenge C (1987): Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the institut Gustave-Roussy. *Head Neck Surg* 10, 4-13

Vilaseca I, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M, Moragas M (2004): CO2 laser surgery: a larynx preservation alternative for selected hypopharyngeal carcinomas. *Head Neck* 26, 953–959.

Wagner G, Wittekind C, Hermanek P, Sinn HP: *Organspezifische Tumordokumentation (ODT)*, 3 Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, Leipzig, Erlangen 2005

Wang T, Li X, Lu Y, Yu Z (2002): Preservation of laryngeal function in treatment of hypopharyngeal carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 115, 892–896

Weissman JL, Holliday RA: Hypopharynx-squamous cell carcinoma. In: Som PM, Curtin HD (eds): *Head and Neck Imaging-Volume 1*, 3rd edition, Mosby, St. Louis 1996, 476-481

Werner JA (1992): Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß der CO₂- und Nd:YAG-Laserstrahlung auf die Lymphgefäße der Wangenschleimhaut. *Lasermedizin* 8, 141-142

Wittekind C, Meyer HJ: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010

Wustrow T, Wendt T, Hartenstein R (1987): Grundlagen der simultanen Polychemotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Halskarzinomen. *Laryngol Rhinol Otol* 66, 366-372

Zenner HP: Maligne Hypopharynxtumoren. In: *Praktische Therapie von Hals-Nasen- Ohren-Krankheiten*, Schattauer Verlag, Stuttgart, NewYork 1993, 272-274