

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
(kommissar. Direktor Prof. Dr. med. M. Canis)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Stellenwert der transoralen CO₂-Lasermikrochirurgie bei der Rezidiv-Behandlung glottischer Frühkarzi- nome nach primärer Strahlentherapie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg–August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Tomas Aydin

aus Augsburg

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. Nat. H.K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. R. Rödel

Ko-Referent/in: PD Dr. Hendrik Wolff

Drittreferent/in: Prof. Dr. Rainer Mausberg

Datum der mündlichen Prüfung: 22.05.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Das Larynxkarzinom.....	3
1.1.1	Epidemiologie	3
1.1.2	Ätiologie	4
1.1.3	Histologie	6
1.1.4	Tumorklassifikation und Stadieneinteilung glottischer Karzinome	7
1.1.5	Symptomatik und Besonderheiten glottischer Karzinome	10
1.1.6	Diagnostik	10
1.2	Therapie	12
1.2.1	Primäre Strahlentherapie	14
1.2.2	Chirurgische Therapieverfahren.....	16
1.2.2.1	Kehlkopftotalentfernung (Laryngektomie).....	16
1.2.2.2	Klassische Kehlkopfteilresektionsverfahren von außen	19
1.2.2.3	Transorale CO ₂ -Lasermikrochirurgie (TLM)	22
1.3	Fragestellung	25
2	Patientengut und Methode	27
2.1	Patienten	27
2.2	TNM-Stadien der Ausgangsbefunde vor der primären Strahlentherapie ...	28
2.3	Altersverteilung.....	29
2.4	Geschlechtsverteilung.....	30
2.5	Präoperative Diagnostik	30
2.6	Nachbeobachtungszeit.....	31
2.7	Statistische Methoden.....	31

3	Ergebnisse	32
3.1	rcT-Verteilung des ersten Rezidivs nach primärer Strahlentherapie aufgrund präoperativer Diagnostik.....	32
3.2	rpT-Verteilung des ersten Rezidivs nach primärer Strahlentherapie, differenziert nach dem intraoperativen Befund bei der TLM einschließlich histopathologischer Untersuchung.....	32
3.3	Diskrepanzen zwischen der Einschätzung des Rezidivtumorstadiums im Rahmen der präoperativen Diagnostik (rcT) und der intraoperativen Befunde (rpT)	34
3.4	Nachresektion	35
3.5	Loko-regionäre Kontrolle und Kehlkopferhalt nach der ersten Rezidivtherapie durch TLM	35
3.6	Überleben und Todesfälle	40
3.7	Halsmetastasen	42
3.8	Beteiligung der vorderen Stimmbandkommissur.....	42
3.9	Zweitumoren	43
3.10	Fernmetastasen	43
3.11	Evaluierung anderer prognostischer Faktoren	43
3.12	Postoperative Komplikationen in Zusammenhang mit der ersten Rezidivtherapie	44
4	Diskussion	45
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	56

1 Einleitung

1.1 Das Larynxkarzinom

Das Larynxkarzinom ist der häufigste bösartige Kopf-Hals-Tumor und umfasst etwa 0,6-3% aller bösartigen Neubildungen (Fregene und Al-Sarraf 1993). Larynxkarzinome werden je nach Lokalisation in glottische Karzinome (Stimmbandkarzinome), supraglottische Karzinome und subglottische Karzinome unterteilt. Der Anteil der Stimmbandkarzinome beträgt dabei rund 70%. Während primär subglottische Manifestationen mit ca. 5% eher selten sind, liegt die Häufigkeit supraglottischer Karzinome bei ca. 25% (H Eckel und Stennert 1997; Strutz und Mann 2009; Thekdi und Ferris 2002). Tumoren, die sich über alle drei Kehlkopfetagen (Supraglottis – Glottis – Subglottis) erstrecken, werden als transglottische Larynxkarzinome bezeichnet.

1.1.1 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 2–2,5% stellt das Larynxkarzinom eine der häufigsten bösartigen Neubildungen beim Mann dar; der Anteil an den malignen Kopf-Hals-Tumoren beträgt 40–50% (Kaanders et al. 2006).

Männer erkranken noch immer häufiger am Larynxkarzinom, jedoch steigt der Frauenanteil aufgrund geänderter Rauchgewohnheiten an (Mendenhall et al. 1992). Lag das Verhältnis männlich zu weiblich vor Jahrzehnten noch bei über 15:1, so beträgt es mittlerweile nur noch 5:1 (Jemal et al. 2008).

Basierend auf den Daten der WHO liegt die jährliche Inzidenz laryngealer Karzinome bei 6,9/100 000 für das männliche und 1,9/100 000 für das weibliche Geschlecht bzw. geschlechtsunabhängig bei 4,1/100 000. Dunkelhäutige sind häufiger betroffen als Weiße. Nach den Zahlen des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg liegen die Mortalitätsraten bei 2,1 (Männer) bzw. 0,1 (Frauen) je 100 000. Im europäischen Vergleich liegt die Mortalität in Deutschland im Mittelfeld, wobei die

höchsten Raten aus Spanien mit 17/100 000 für Männer und 0,3/100 000 für Frauen berichtet werden. Wesentlich seltener hingegen ist Kehlkopfkrebs bei japanischen Männern als Todesursache mit 0,9/100 000 (Kaanders et al. 2006).

Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (Flentje und Wannemacher 1991; Kaanders et al. 2006), wobei die Zahl der Neuerkrankungen kontinuierlich ansteigt (Fregene und Al-Sarraf 1993).

1.1.2 Ätiologie

Als Hauptrisikofaktor gilt das Rauchen mit deutlicher Korrelation zu Dauer und Menge. Es gibt Hinweise dafür, dass sich Karzinome auf dem Boden chronisch-unspezifischer Entzündungen des Kehlkopfes entwickeln können, welche durch das Rauchen hervorgerufen werden (Delank und Stoll 2000; Glanz und Kleinsasser 1976; Kleinsasser 1985).

Bei Personen, die den Nikotinkonsum einstellten, reduzierte sich das Erkrankungsrisiko nach einer Zeitspanne von 10–15 Jahren um mehr als 60% (Bosetti et al. 2006). Chronischer Alkoholkonsum gilt als weiterer Risikofaktor, welcher in Kombination mit dem Rauchen das Erkrankungsrisiko multiplikativ auf mehr als das 40fache erhöht (Kaanders et al. 2006; Kato und Nomura 1994; Lissowska 1993; Maier und Weidauer 1995; Sadri et al. 2006; Talamini et al. 2002; Teschke und Göke 2005).

Nach Hashibe et al. sind 87% aller Larynxkarzinome in Mittel- und Osteuropa dem Zigarettenrauchen zuzuschreiben (Hashibe et al. 2007). Das Erkrankungsrisiko als Nichtraucher beträgt für Männer ein Zehntel bzw. für Frauen ein Achtel im Vergleich zu Rauchern. Das mittlere Erkrankungsalter bei leerer Alkohol- und Nikotinanamnese liegt etwa zehn Jahre höher als bei Patienten mit Alkohol- und Nikotingenuss und zeigt darüber hinaus keinen Unterschied in der Inzidenz zwischen Männern und Frauen (Agudelo et al. 1997).

Nach neueren Erkenntnissen ist auch das Passivrauchen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden. Bei regelmäßiger Exposition im häuslichen Umfeld erkranken Personen 2-mal häufiger an einem Larynxkarzinom als Personen ohne Rauchexposition; im beruflichen Umfeld erkranken sie 1,75-mal häufiger (Lee et al. 2009; Pantel und Guntinas-Lichius 2012).

Auch eine Asbestexposition spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung eines Larynxkarzinoms. So konnten McGill und Stell ein 13- bis 15-fach erhöhtes Risiko für ein Larynxkarzinom bei Asbestarbeitern feststellen. Seit 1997 ist das Larynxkarzinom bei Asbestarbeitern als Berufskrankheit unter der BK 4104 anerkannt (Brusis 2001; Maier und Tisch 1999; Morgan und Shettigara 1976; Newhouse 1969; Stell und McGill 1973).

Als zumindest kokarzinogene Faktoren gelten ferner auch die Exposition gegenüber organischen und anorganischen Lösungsmitteln, Chromaten und Nickelverbindungen, Holzstaub, Dieselruß und Glaswollen (Muscat und Wynder 1992).

Ein chronischer gastroösophagealer Reflux wurde ebenfalls als Risikofaktor für ein Larynxkarzinom erachtet (El-Serag et al. 2001; Galli et al. 2002; Lewis et al. 2011). Auch der Ernährung wird ein Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zugeschrieben, wobei diesbezüglich u. a. eine übermäßige Zufuhr von Fett und gepökeltem Fleisch relevant sein soll (De Stefani et al. 1995; Oreggia et al. 2001), wohingegen Rohkost und Hülsenfrüchte demgegenüber offenbar eher einen protektiven Effekt aufweisen (Bosetti et al. 2002; Saba et al. 2011).

Polymorphismen in Genen der Glutathion-S-Transferase wurden ebenfalls mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht (Jahnke et al. 1996; Jourenkova-Mironova et al. 1999).

Ionisierende Strahlen, die beispielsweise zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt werden, können im Einzelfall nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von ca. 10 Jahren selbst Kehlkopfkarzinome induzieren (Delank und Stoll 2000; Kleinsasser 1985).

Als Präkanzerosen gelten die chronische Laryngitis, die Leukoplakie mit Dysplasie, die Erythroplakie, die Pachydermie und das Kehlkopfpapillom des Erwachsenen (Kaanders et al. 2006). Auch humane Papillomaviren (vor allem Typ 16 und 18) werden als Risikofaktoren für die Entstehung von Larynxdysplasien und -karzinomen erachtet (Baumann et al. 2009; Langer et al. 2005; Smith et al. 2000).

Bei Frauen wurde auch über einen protektiven hormonellen Effekt diskutiert, gesicherte Daten liegen diesbezüglich jedoch noch nicht vor (Deitmer 1983; Kleinsasser 1985).

Ein Vitamin-A-Mangel führt nachweislich zu einer laryngealen Epithelmetaplasie mit der möglichen Folge einer Karzinomentwicklung (Delank und Stoll 2000; Löhle et al. 1982; Moritz 1943).

1.1.3 Histologie

Bei über 90% der Larynxkarzinome handelt es sich um Plattenepithelkarzinome unterschiedlicher Differenzierungsgrade, die vom Oberflächenepithel ausgehen. Andere Tumorentitäten wie Adenokarzinome, adenoidzystische Karzinome, kleinzellige Karzinome, neuroendokrine Karzinome, Melanome, Sarkome, maligne Lymphome und Tumormetastasen werden demgegenüber seltener beobachtet. Häufig entwickeln sich die Plattenepithelkarzinome aus Karzinomvorstufen (Präkanzerosen) wie Leukoplakie und Erythroplakie (Kaanders et al. 2006). Unter diesen verbirgt sich histopathologisch allerdings eine ganze Reihe unterschiedlicher Schleimhautveränderungen. Dabei sind mikroskopisch 5% der klinisch erscheinenden Leukoplakien und 25% der Erythroplakien bereits Plattenepithelkarzinome (Neid und Tannapfel 2009).

Die verschiedenen Vorstufen des Plattenepithelkarzinoms werden nach der WHO-Klassifizierung maligner Tumoren des Kopfes und Halses 2005 intraepitheliale Plattenepithelneoplasien genannt, abgekürzt SIN (*squamous intraepithelial neoplasia*). Sie beschreiben den auf histologischen und zytologischen Kriterien beruhenden Grad der Architekturstörung des Plattenepithels bei erhaltener Basalmembran. Hier-

bei werden drei Grade unterschieden, welche mit unterschiedlichem Karzinomrisiko verbunden sind und somit auch ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen erfordern (Mozet und Dietz 2010; Neid und Tannapfel 2009):

- SIN I : niedriggradige intraepitheliale Neoplasie,
- SIN II : mäßiggradige intraepitheliale Neoplasie,
- SIN III: hochgradige intraepitheliale Neoplasie.

Diese Einteilung beruht auf dem Ausmaß der Architekturstörung auf das untere, mittlere oder obere Epitheldrittel. SIN I und SIN II sind mit einem 11%igen Karzinomrisiko assoziiert und müssen weiter engmaschig klinisch kontrolliert werden. Im Fall von SIN III ist eine Exzision erforderlich, da ein Karzinomrisiko von 90% besteht (Neid und Tannapfel 2009).

1.1.4 Tumorklassifikation und Stadieneinteilung glottischer Karzinome

Mit der TNM-Klassifikation (Wittekind und Tischoff 2004) wird das Primärtumorstadium gemäß der Union Internationale Contre le Cancer 2002 (UICC) beschrieben (Kaanders et al. 2006):

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ

Glottis

T1	Tumor auf eine oder beide Stimmlippe(n) begrenzt mit oder ohne Befall der vorderen Stimmbandkommissur bei normaler Stimmlippenbeweglichkeit
T1a	Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
T1b	Tumorbefall beider Stimmlippen

- T2 Tumor breitet sich nach supraglottisch und/oder subglottisch aus mit uneingeschränkter (T2a) oder eingeschränkter (T2b) Stimmlippenbeweglichkeit
- T3 Tumor ist auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postkrikoidgegend und/oder des präepiglottischen Gewebes und/oder des paraglottischen Raumes
- T4a Tumor infiltriert den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses einschließlich äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styoglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse und Ösophagus
- T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder ummauert die A. Carotis Interna

Die Stadien Tis, T1a, T1b und T2 werden als „Frühkarzinome“ bezeichnet.

N Regionale Lymphknoten

- NX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2a Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, über 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, unter als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, unter als 6 cm in größter Ausdehnung
- N3 Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.

Anmerkung: In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

M Metastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Dabei wird zwischen einer klinischen „c“- Klassifikation (cTNM oder TNM) und einer pathologischen „p“- Klassifikation (pTNM), die in der Regel auf der histopathologischen Untersuchung von Tumorresektaten beruht, unterschieden. Das Vorliegen eines Rezidivtumors nach dokumentiertem krankheitsfreiem Intervall nach primär kurativem Therapieansatz beschreibt man mit dem Zusatz „r“ (r(c)TNM oder rpTNM) (Mozet und Dietz 2010).

Histopathologisches Grading

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

R-Klassifikation

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor

Stadieneinteilung nach UICC 2002:

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0

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

1.1.5 Symptomatik und Besonderheiten glottischer Karzinome

Leitsymptom glottischer Karzinome ist die persistierende, über mehrere Wochen anhaltende Heiserkeit. Dieses Frühsymptom tritt vielfach bereits bei kleinen, umschriebenen Tumoren auf. Daher besteht bei rechtzeitiger Diagnosestellung die Möglichkeit, den Tumor bereits im Frühstadium mit entsprechend guter Langzeitprognose zu therapieren (Kaanders et al. 2006; Mozet und Dietz 2010). Aufgrund der geringen Anzahl abführender Lymphgefäße im Bereich der Glottis treten Halslymphknotenmetastasen bei Frühstadien glottischer Karzinome eher selten auf, nach Literaturangaben in weniger als 10% (Ghouri et al. 1994; Kaanders et al. 2006). Bei fortgeschrittenen Stadien können ferner Hämoptysen, Dysphagie, Aspiration und Stridor mit Dyspnoe beobachtet werden (Raitiola und Pukander 2000).

Eine Sonderstellung nehmen Stimmbandfrühkarzinome mit Befall der vorderen Stimmbandkommissur ein. Aufgrund der besonderen anatomischen Verhältnisse im Bereich der vorderen Stimmbandkommissur zeichnen sich diese Tumoren gegenüber glottischen Karzinomen ohne Befall der vorderen Kommissur durch ein ungünstigeres Rezidiv-Verhalten bzw. eine niedrigere lokale Kontrollrate aus (Rödel et al 2009).

1.1.6 Diagnostik

Besteht der Verdacht auf ein Stimmbandkarzinom, so wird nach gründlicher Anamnese unter Berücksichtigung etwaiger Risikofaktoren der gesamte HNO-Status mit

einer kompletten Spiegeluntersuchung in Verbindung mit einer endoskopischen bzw. lupenlaryngoskopischen Untersuchung erhoben.

Insbesondere für oberflächlich imponierende glottische Karzinome wird auch eine videostroboskopische Untersuchung empfohlen, da diese nicht nur Hinweise auf eine mögliche Tiefeninfiltration des Tumors liefern kann (Mozet und Dietz 2010), sondern bereits prätherapeutisch auch eine gewisse prognostische Einschätzung der posttherapeutischen Stimmqualität erlaubt (Colden et al. 2001; Steiner 1997). In diesem Zusammenhang interessiert neben der eigentlichen Stimmbandbeweglichkeit, die bei glottischen Frühkarzinomen der Stadien Tis bis T2a ohnehin definitionsgemäß nicht eingeschränkt ist, auch die Randkanten-Verschieblichkeit. Hierbei handelt es sich um die bei der stroboskopischen Untersuchung sichtbare Schleimhautverschiebung an der Außenseite der Stimmlippen während der Phonation. Bei einer Infiltration der Stimmlippen durch Tumorwachstum ist die Randkanten-Verschieblichkeit reduziert oder aufgehoben (Nawka et al. 2013).

Mit der Mikrolaryngoskopie (Kleinsasser 1968, 1985) wird der Kehlkopf in Allgemeinnarkose mit Hilfe eines Operationsmikroskopes und eines speziellen Stützlaryngoskopes untersucht. Diese Untersuchung gestattet nicht nur eine eingehende Inspektion der Kehlkopfschleimhaut, sondern ermöglicht auch die gezielte Biopsie auffälliger Schleimhautareale bzw. die Exzisionsbiopsie umschriebener tumorverdächtiger Areale (Ansarin et al. 2006), welche heute überwiegend in gleicher Sitzung mit dem CO₂-Laser vorgenommen wird (Steiner 1997) (siehe Abbildung 5, S.23).

Zur Erfassung von möglichen Zweitumoren und zur exakten Bestimmung der Tumorausdehnung wird zusätzlich in gleicher Sitzung die Panendoskopie in Allgemeinnarkose durchgeführt. Diese beinhaltet die Endoskopie des Rachens, des Ösophagus und des Tracheobronchialsystems (Bootz 2000; Swoboda und Denk 1998; Wustrow 1994).

Zur Bestimmung der Infiltrationstiefe des Tumors, der Ausbreitung in submuköses Gewebe, der Infiltration des Schildknorpels oder des präepiglottischen Raumes stehen Computertomographie (CT) und/oder Kernspintomographie (MRT) zur Verfügung. Eine entsprechende Bildgebung wird zumindest für fortgeschrittene Stimm-

bandkarzinome bzw. bei eingeschränkter Stimmbandmobilität empfohlen (Castelijns et al. 1990; Dullerud et al. 1992; Hermans 2006; Nemeč et al. 2009; Zbaren et al. 1997).

Die Abklärung des Halslymphknotenstatus erfolgt in der Regel zunächst durch Palpation und B-Scan-Sonographie und wird ggf. durch Kontrastmittel-Gestützte CT- und/oder MRT-Untersuchungen ergänzt (Bootz 2000; Delank und Stoll 2000; Steinkamp et al. 1993a; Steinkamp et al. 1993b).

Zum Staging und Metastasenausschluss sollte noch eine Thorax-Röntgenaufnahme bzw. eine Thorax-CT sowie eine Abdomensonographie erfolgen (Kaanders et al. 2006; Lewis et al. 2011).

1.2 Therapie

Für die Behandlung der Glottiskarzinome stehen prinzipiell chirurgische und konservative Verfahren zur Verfügung:

- Operation
- Strahlentherapie
- Chemotherapie
- Kombination aus den drei oben genannten Modalitäten

Die Wahl des jeweils geeigneten Therapieverfahrens erfolgt unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren, wie Tumorstadium, Alter, Geschlecht, relevante Begleiterkrankungen sowie Compliance des Patienten. Insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien müssen auch mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen sowie zu erwartende posttherapeutische Funktionseinschränkungen, wie z. B. Aspiration, aber auch Behandlungskosten und -dauer, abgewogen werden (Delank und Stoll 2000; Iro et al. 1998; Kleinsasser 1985; Rudert et al. 1999).

Prinzipiell liefern in der Behandlung glottischer Frühkarzinome primäre Strahlenbehandlung bzw. primär operative Therapieverfahren vergleichbar gute onkologische Resultate (Mahler et al. 2010). Insbesondere mit Rücksicht auf die postoperative Stimmqualität wird traditionell in den angloamerikanischen Ländern noch immer die primäre Strahlentherapie bevorzugt, wohingegen in Deutschland und Europa die primär operative Behandlung, zumeist in Form der transoralen CO₂-Lasermikrochirurgie (TLM), favorisiert wird (Kaanders und Hordijk 2002; Krome 2005).

Die Behandlung fortgeschrittener glottischer Karzinome erfolgt überwiegend operativ. Hierbei kommen neben der kompletten Kehlkopfentfernung (Laryngektomie) auch offene bzw. transorale Kehlkopfteilresektionsverfahren in Betracht. Eine anschließende adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie verbessert die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben (Kaanders et al. 2006). So berichten Iro et al. bei Patienten mit fortgeschrittenem Larynxkarzinom nach Operation und adjuvanter Strahlentherapie über eine lokale Kontrollrate von 75% und ein rezidivfreies Überleben von 72% (Iro et al. 1998; Simon und Plinkert 2008). Auch Dufour et al. berichtet über den positiven Einfluss der adjuvanten Strahlentherapie bei fortgeschrittenem Larynxkarzinom. Hier lag die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren bei 91% (Dufour et al. 2004; Simon und Plinkert 2008). Im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Radiotherapie verbessert in Studien von Bernier und Cooper für fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren die konkomitante, in der Regel auf Cisplatin basierte Radiochemotherapie sowohl die loko-regionale Kontrolle als auch das Gesamtüberleben weiter (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004; Simon und Plinkert 2008).

Neben lokaler Kontrolle und Rezidivfreiheit kommen bei der Auswahl der Therapieverfahren dem Organ- und Funktionserhalt und somit der Lebensqualität der Patienten eine immer größer werdende Rolle zu (Mozet und Dietz 2010). Insbesondere bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen, bei denen eine kurative Operation nicht oder nur mit erheblichen Funktionsverlusten möglich ist, stellt die primäre Radiochemotherapie in vielen Fällen eine alternative Therapieoption dar (Maschmeyer et al. 2011; Pignon et al. 2009).

1.2.1 Primäre Strahlentherapie

Die primäre Strahlenbehandlung von Stimmbandfrühkarzinomen wird traditionell von einigen Autoren trotz ähnlicher onkologischer Resultate gegenüber operativen Verfahren aufgrund vermeintlich besserer funktioneller Resultate favorisiert, insbesondere in Hinblick auf die posttherapeutische Stimmqualität (Mahler et al. 2010; Rube et al. 1997; Sinha 1987; Turesson et al. 1991).

Vergleicht man jedoch die in der Literatur angegebenen Resultate von primärer Strahlentherapie und TLM von Glottisfrühkarzinomen aus den zurückliegenden 10 Jahren, so zeigen sich für die primäre Strahlentherapie eine durchschnittlich etwas geringere lokale Kontrolle, eine höhere Rate an sekundären Kehlkopferfernungen und deutlich mehr tumorbedingte Todesfälle (P. Ambrosch und Fazel 2011): Für die primäre Strahlentherapie liegt beim T1-Glottiskarzinom die 5-Jahresrate für die lokale Kontrolle zwischen 82% und 93%; ein Kehlkopferhalt ist bei 89-96% der Fälle möglich. Bei der TLM liegt die 5-Jahresrate der lokalen Kontrolle bei den T1-Tumoren zwischen 85% und 96%, der Kehlkopferhalt ist in 94-99% der Fälle möglich. Bei den T2-Glottiskarzinomen liegt die 5-Jahresrate für die lokale Kontrolle bei der primären Strahlentherapie zwischen 57% und 80%. Hier ist ein Kehlkopferhalt in 73-82% der Fälle möglich. Für die TLM liegt die 5-Jahresrate der lokalen Kontrolle bei den T2-Tumoren zwischen 66% und 84%, der Kehlkopferhalt ist in 83-96% der Fälle möglich. Die Rate der tumorbedingten Todesfälle für die primäre Strahlentherapie beträgt beim T1-Tumor 1-4% und beim T2-Tumor 4-9%, bei der TLM unter 1% und unter 3% (Tabelle 1) (P. Ambrosch und Fazel 2011).

	Primäre Strahlentherapie		TLM	
	T1-Tumoren	T2-Tumoren	T1-Tumoren	T2-Tumoren
Lokale Kontrolle (5- Jahre)	82-93%	57-80%	85-96%	66-84%
Kehlkopferhalt	89-96%	73-82%	94-99%	83-96%
Tumorbedingte Todesfälle	1-4%	4-9%	<1%	<3%

Tab.: 1 Ergebnisse der Primären Strahlentherapie vs. TLM (Ambrosch und Fazel 2011)

Thurnher et al. verglichen die Resultate nach offener vertikaler Kehlkopfteilresektion (s. u.), TLM und primärer Strahlentherapie von Glottisfrühkarzinomen. Hierbei ergaben sich für die primäre Strahlentherapie im Vergleich zu den chirurgischen Verfahren eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle und ein signifikant schlechteres krankheitsspezifisches Überleben (Thurnher et al. 2008).

Im Vergleich zu operativen Therapieverfahren besitzt die nichtinvasive Strahlentherapie weitere Nachteile, wie die Entwicklung von Mundtrockenheit mit Atrophie der laryngealen und hypopharyngealen Schleimhäute und konsekutiver Dysphagie sowie das Auftreten postradiogener Ödeme, die u. a. auch die endoskopische Tumornachsorge erschweren können. Weiterhin werden als seltene Langzeitkomplikation radiogene Perichondritis bzw. Kehlkopfknorpelnekrosen mit einer Häufigkeit von unter 1% für T1- bzw. 2-4% für T2-Tumoren beschrieben, vereinzelt mit der Notwendigkeit einer Tracheotomie bzw. funktioneller Laryngektomie (P. Ambrosch und Fazel 2011; Mendenhall et al. 2001; Sjögren et al. 2009). Überdies besteht die Möglichkeit einer Induktion von Kehlkopfkarcinomen als Strahlenspätfolge nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von ca. 10 Jahren (Delank und Stoll 2000; Kleinsasser 1985).

Neben relativ hohen Kosten und einer in der Regel mehrwöchigen Therapiedauer besteht ein weiterer Nachteil der primären Strahlentherapie darin, dass diese in der Regel nur einmal durchgeführt und im Rezidivfall zumeist nicht wiederholt werden kann (P. Ambrosch und Fazel 2011).

Vor Beginn einer primären Strahlentherapie ist grundsätzlich eine histologische Sicherung des Stimmbandkarzinoms erforderlich. Dies erfolgt in der Regel im Rahmen einer diagnostischen endoskopischen Untersuchung in Allgemeinnarkose, so dass auch bei der primären Radiotherapie letztlich auf einen operativen Eingriff nicht verzichtet werden kann. Insbesondere bei sehr kleinen umschriebenen Läsionen kann der komplette Tumor bereits im Rahmen der prätherapeutisch erforderlichen Stimmbandbiopsie unbeabsichtigt in toto entfernt werden mit der Konsequenz, dass nachfolgend unter Umständen ein nunmehr tumorfreier Kehlkopf bestrahlt wird und somit eine unnötige Überbehandlung mit allen Risiken und Nachteilen einer Radiotherapie resultiert (P. Ambrosch und Fazel 2011; Ansarin et al. 2006). In diesem Zusammenhang berichten Nassif et al. über 33% tumorfreier Operationspräparate, nachdem

präoperativ im Rahmen einer mikrolaryngoskopischen Untersuchung eine Biopsie zur histopathologischen Untersuchung entnommen wurde (Nassif et al. 2005). Ansarin et al. schlagen daher vor, auf initiale Biopsien bei kleinen, tumorverdächtigen Stimmlippenläsionen grundsätzlich zu verzichten und stattdessen die Läsion zur Diagnosesicherung und gleichzeitigen Therapie direkt vollständig laserchirurgisch im Sinne einer Exzisionsbiopsie zu entfernen und somit dem Patienten eine Strahlentherapie zu ersparen (Ansarin et al. 2006). Die bei der primären Strahlenbehandlung fehlende chirurgische Exploration birgt ferner die Gefahr eines inkorrekten Primärtumor-Stagings (Rödel et al. 2009) mit der Folge, dass z. B. ein fortgeschrittener Primärtumor, insbesondere bei überwiegend submuköser Ausbreitung, fälschlicherweise als Frühstadium eingestuft wird mit entsprechend negativer Auswirkung auf lokale Kontrolle und Überleben.

1.2.2 Chirurgische Therapieverfahren

Glottische Frühkarzinome sind in der Regel primär chirurgisch behandelbar. Wichtigstes Ziel ist dabei die komplette Tumorentfernung (R0-Resektion). Neben der Tumoresektion besitzt jedoch auch der Funktionserhalt von Stimme und Schluckakt im Hinblick auf die posttherapeutische Lebensqualität einen hohen Stellenwert (Kaanders et al. 2006). Daher haben sich in der operativen Therapie glottischer Frühkarzinome organerhaltende Kehlkopfteilresektionsverfahren durchgesetzt. Die komplette Kehlkopfentfernung (Laryngektomie) kommt in der Regel nur bei ausgedehnten Larynxtumoren der Stadien T3 und T4 zur Anwendung, wenn Teilresektionen keine hinreichende onkologische Sicherheit bzw. Radikalität gewährleisten oder nach ausgedehnter Teilresektion ausgeprägte funktionelle Beschwerden bestehen, wie z. B. dauerhafte Aspiration (Glöggler 2008).

1.2.2.1 Kehlkopftotalentfernung (Laryngektomie)

Erstmals führte Theodor Billroth 1873 bei einem Patienten mit einem Larynxkarzinom als Notoperation eine Laryngektomie durch und legte damals den Grundstein für eine Operation, die bis in die heutige Zeit ein etabliertes, jedoch radikales Verfahren zur Therapie des Larynxkarzinoms darstellt (Mozet und Dietz 2010).

Bei der Laryngektomie wird der gesamte Kehlkopf vom Zungengrund bis zur Trachea entfernt, was grundsätzlich eine hohe onkologische Sicherheit bedeutet (Mozet und Dietz 2010). Der resultierende Trachealstumpf an der Absetzungsstelle wird als permanentes Tracheostoma in eine Hautöffnung eingenäht und der Pharynx durch adaptierende mehrschichtige Nähte rekonstruiert. Somit sind Luft- und Speisewege komplett voneinander separiert. Dies bedeutet einen Verlust der Stimmbildung und der normalen Atemwegsanatomie bei erhaltener Schluckstraße. Durch die vollständige Trennung ist postoperativ keine Aspirationsgefahr gegeben (Delank und Stoll 2000; Kaanders et al. 2006).

Abbildung 1 zeigt einen Überblick des Situs vor und nach Laryngektomie (www.kehlkopfooperierte.ch/pictures/operation/after_operation_6.jpg):

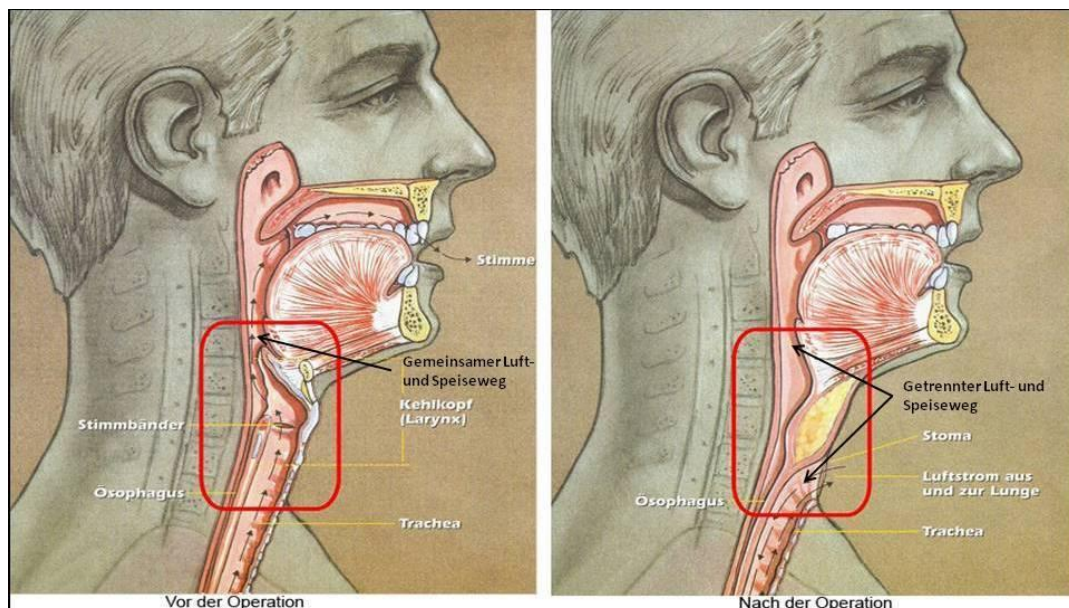


Abb.1: Situs vor und nach totaler Laryngektomie mit vollständiger Separation von Luft- und Speisewegen. Modifiziert nach www.kehlkopfooperierte.ch/pictures/operation/after_operation_6.jpg

Zur Stimmrehabilitation kann dabei eine Fistel zwischen Tracheal- und Ösophaguswand angelegt und eine Stimmprothese eingesetzt werden. Mit Hilfe der Stimmprothese kann der Patient wieder eine Stimme bilden, die im Ansatzrohr artikuliert wird. Alternative Verfahren zur Stimmrehabilitation sind die Ösophagusersatzstimme (*Ruk-*

tusstimme) sowie technische Stimmhilfen in Form eines von außen aufgesetzten Vibrators (*Elektro-Larynx*) (Kaanders et al. 2006).

Der größte negative Einfluss auf die Lebensqualität nach Laryngektomie resultiert aus der Notwendigkeit des permanenten Tracheostomas mit konsekutiver Riech- und Geschmacksbeeinträchtigung, psychologischer und kosmetischer Probleme durch Organverlust und Stigmatisierung (Mozet und Dietz 2010).

Im Zusammenhang mit glottischen Frühkarzinomen ist die Laryngektomie weniger in der Primärtherapie, sondern vielmehr als „Rettungs-Chirurgie“ (*salvage laryngectomy*) im Rezidivfall nach primärer Kehlkopfteilresektion bzw. primärer Radiotherapie von Bedeutung (Silver et al. 2009). Angesichts der o. g. Nachteile wird sie in den letzten Jahren selbst im Rezidivfall vielfach nur noch in Fällen eingesetzt, bei denen die Rezidivtherapie mit kehlkopferhaltenden Verfahren nicht mehr möglich bzw. sinnvoll erscheint oder der Patient die größtmögliche onkologische Sicherheit wünscht (Young et al. 2008).

Mögliche Indikationen für die Laryngektomie sind (Mozet und Dietz 2010):

- Infiltration des Ringknorpels und/oder der hinteren Kehlkopfkommissur,
- subglottisches Wachstum über den Ringknorpel hinaus,
- breitflächiger Tumordurchbruch durch den Schildknorpel in die Halsweichteile (T4-Tumor),
- transglottisches Wachstum in Richtung Supraglottis mit Infiltration des Zungenbeins bzw. Anteilen des Zungengrundes,
- beidseitiger Aryknorpelbefall (Aspirationsgefahr),
- beidseitige tiefe Infiltration des Paraglottischen Raumes mit kompletter Stimmlippenfixierung,
- Chondroradionekrose des Larynx (auch ohne Tumornachweis),
- Als „Rettungs-Chirurgie“ bei (ausgedehnten) Rezidiven nach primärer Radio- bzw. Radiochemotherapie (*salvage laryngectomy*).

1.2.2.2 Klassische Kehlkopfteilresektionsverfahren von außen

Im Gegensatz zur Laryngektomie beschränken sich diese Verfahren auf eine Entfernung des tumortragenden Kehlkopfanteils von außen über einen transzervikalen Zugang mit Schildknorpelinzision (Thyreotomie) (P. Ambrosch und Fazel 2011). Diese Methoden sind grundsätzlich stimmerhaltend, wenngleich permanente Stimmveränderungen häufig zu beobachten sind. Nach ausgedehnten Teilresektionen kann darüber hinaus die Schluckfähigkeit infolge einer gestörten Kehlkopfsphinkterfunktion dauerhaft beeinträchtigt sein, mit der Folge einer Aspiration. Zumeist ist zumindest eine passagere Tracheotomie erforderlich (P. Ambrosch et al. 2001).

Die Indikation umfasst solche Kehlkopftumoren, die sich einerseits nur auf einen Teilbereich des Kehlkopfes erstrecken, so dass die vollständige Kehlkopfentfernung eine Überbehandlung darstellen würde, andererseits jedoch ein transoral-mikrolaryngoskopisches Vorgehen z. B. infolge mangelhafter Einstellbarkeit bzw. Übersicht, keine adäquate Resektion gestattet. Zu den wichtigsten offenen Kehlkopfteilresektionsverfahren zählen u. a. die frontolaterale, die vertikale und die horizontale supraglottische Kehlkopfteilresektion (P. Ambrosch und Fazel 2011).

Frontolaterale Kehlkopfteilresektion nach LeRoux-Robert

Die frontolaterale Kehlkopfteilresektion ist indiziert bei Stimmbandkarzinomen, die sich bis in die vordere Kommissur oder geringfügig auf das kontralaterale Stimmband erstrecken. Die Stimmlippenbeweglichkeit kann eingeschränkt, jedoch nicht vollständig aufgehoben sein. Dabei wird der Tumor durch eine dreiecksförmige Resektion des frontalen Knorpelanteils des Schildknorpels exzidiert (Abbildung 2, S. 20) (Franzen 2007).

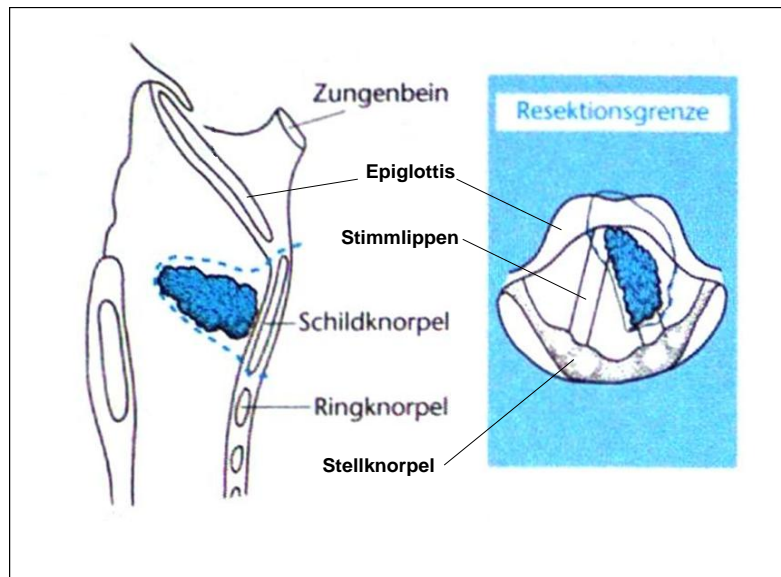


Abb.2: Frontolaterale Kehlkopfteilresektion. Modifiziert nach Franzen 2007 S. 180

Vertikale Kehlkopfteilresektion nach Hautant

Bei der vertikalen Kehlkopfteilresektion nach Hautant wird typischerweise halbseitig ein vertikales Segment aus Ring- und Schildknorpel reseziert. Die hinteren Anteile des Kehlkopfgerüsts bleiben dabei erhalten. Das Verfahren ist indiziert bei streng einseitigen Stimmbandtumoren, die vorne bis in die vordere Kommissur und nach hinten bis auf den Aryknorpel reichen können (Abbildung 3) (Theissing et al. 2006).

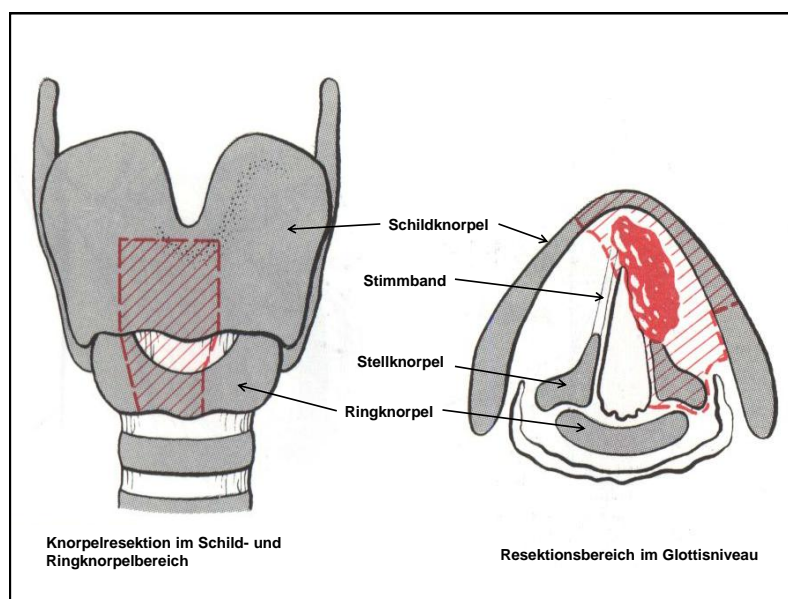


Abb.3: Vertikale Kehlkopfteilresektion nach Hautant. Modifiziert nach Theissing et al. 2006 S. 237

Horizontale supraglottische Kehlkopfteilresektion nach Alonso

Die horizontale Kehlkopfteilresektion ist indiziert bei ausschließlich supraglottischem Kehlkopfbefall (Taschenbänder, Epiglottis, präepiglottischer Raum), nicht jedoch bei glottischen Tumoren. Der Tumor wird mittels Absetzung der supraglottischen Larynxetage unter Erhalt von Stimmlippen und Stellknorpeln reseziert (Abbildung 4) (Theissing et al. 2006).

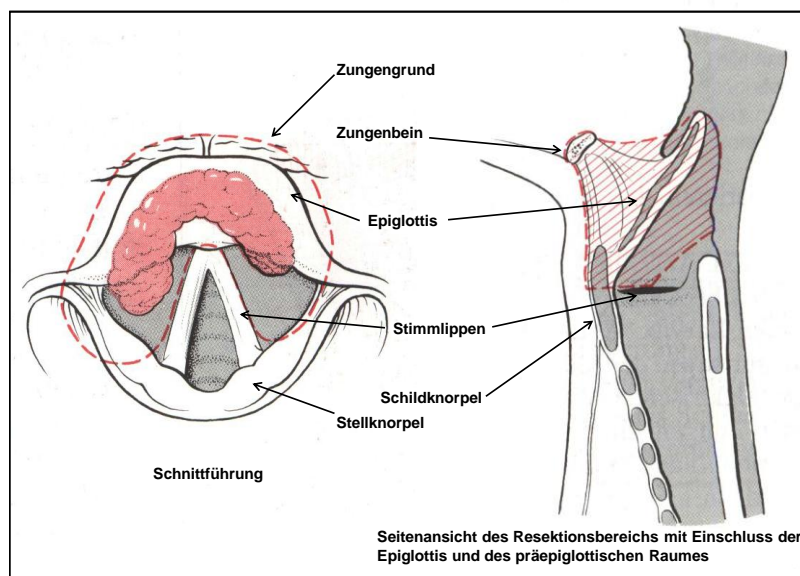


Abb.4: Resektionsbereich der horizontalen supraglottischen Kehlkopfteilresektion. Modifiziert nach Theissing et al. 2006 S. 240

Die onkologischen Ergebnisse der vertikalen Kehlkopfteilresektion bei der Primärtherapie glottischer Frühkarzinome sind günstig: Beim T1-Karzinom wird eine lokale Kontrolle von 92-100% und ein Organerhalt zwischen 94 und 100% angegeben; beim T2-Karzinom mit erhaltener Stimmbandbeweglichkeit liegt die lokale Kontrolle bei 69-93% bei einem Organerhalt zwischen 92 und 93% (P. Ambrosch und Fazel 2011).

1.2.2.3 Transorale CO₂-Lasermikrochirurgie (TLM)

Bei der transoralen CO₂-Lasermikrochirurgie (TLM) wird der Tumor unter operationsmikroskopischer Kontrolle transoral mit Hilfe eines CO₂-Lasers unter größtmöglicher Schonung des nicht-tumorbefallenen Nachbargewebes reseziert (P. Ambrosch und Fazel 2011; Steiner 2005). Das operative Vorgehen entspricht dem einer Mikrolaryngoskopie, wobei an das Operationsmikroskop ein Laser gekoppelt ist. Dieses Verfahren wurde erstmals von Strong und Jako (Strong und Jako 1972) beschrieben. Sie stellten damit eine neue Behandlungsmethode zunächst für gutartige Larynxtumoren vor. Drei Jahre später nutzte Strong (Strong 1975) den CO₂-Laser, um elf Patienten mit einem T1-Glottistumor erfolgreich zu behandeln. 1978 berichtete Vaughan (Vaughan et al. 1978) als erster über den Einsatz des CO₂-Lasers zur Resektion eines supraglottischen Tumors.

Basierend auf den frühen Arbeiten von Strong und Vaughan wurde die TLM durch Steiner seit den 80er Jahren in Erlangen und Göttingen eingeführt, weiterentwickelt und etabliert (Steiner 1988, 1993; Steiner et al. 2001; Steiner et al. 2003; Steiner et al. 1980). In der Folgezeit berichteten auch andere Autoren über den erfolgreichen Einsatz in der Behandlung von Larynxkarzinomen und anderen Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes (Cabanillas et al. 2004; Grant et al. 2007, 2008; Hinni et al. 2007; Zeitels et al. 2008).

Der CO₂-Laser hat einen infraroten Lichtstrahl mit einer Wellenlänge von 10600 nm. Dieser wird entlang der Achse des Mikroskops und mit Hilfe eines Mikromanipulators in das Blickfeld geleitet. Der Mikromanipulator ermöglicht eine genaue Kontrolle des Lichtstrahls und somit ein präzises Schneiden bzw. Präparieren des Tumorgewebes. Die Kombination aus Operationsmikroskop, Mikromanipulator und CO₂-Laser ermöglicht es, das Gewebe unter hoher Vergrößerung präzise zu durchtrennen und gleichzeitig eine adäquate Blutstillung zu erreichen. Dabei können Kollateralschäden im umgebenden Gewebe auf ein Minimum reduziert werden (Rubinstein und Armstrong 2011). Abbildung 5 (S. 23) zeigt das Prinzip der Mikrolaryngoskopie (Probst et al. 2004).

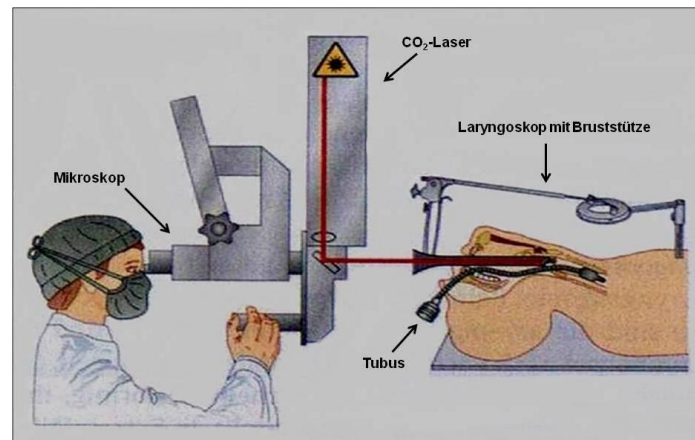


Abb.5: Mikrolaryngoskopie. Modifiziert nach Probst 2004. S. 349

Kleine Tumoren können „en bloc“ in toto reseziert werden, wohingegen größere Tumoren in mehreren Portionen entfernt werden ohne Nachteile in Bezug auf die onkologische Sicherheit bei bestmöglichem Organerhalt (HE Eckel 1997; Grant et al. 2007; Karatzanis et al. 2009; Rudert et al. 1999; Steiner 1993, 2003; Steiner und Ambrosch 2000). Ein weiterer Vorteil dieses Resektionsverfahrens liegt in der Möglichkeit einer präziseren Bestimmung von Infiltrationstiefe und topographischer Beziehung des Tumors zu den Nachbarstrukturen wie Knorpel oder Halsweichteilen (Steiner und Ambrosch 2000). So kann der Operateur den tatsächlichen Tumorgrenzen folgen und eine sichere, blutungsarme Resektion im Gesunden bei gleichzeitigem Erhalt funktionell wichtiger Strukturen gewährleisten (Steiner 2005). Aufgrund der typischen Schneideeigenschaften des CO₂-Lasers und der unterschiedlichen Schnittfläche und Karbonisierung von gesunden und entarteten Gewebe ist es möglich, Grenzen und Ausdehnung des Tumors intraoperativ noch exakter zu beurteilen (Steiner 1997, 2005) als es die präoperative Einschätzung durch CT- bzw. MRT-Bildgebung ermöglicht (Steiner 2005; Vogl et al. 1990; Zbaren et al. 1997). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass es zusätzlich zur Blutstillung auch zu einer Versiegelung der Lymphgefäße beim Schneiden mit dem CO₂-Laser kommen soll, so dass einer lymphogenen Aussaat entgegengewirkt wird (Werner et al. 1995). Zudem ist die Behandlung mit dem Laser berührungslos und verhindert somit eine taktile Verschleppung von Tumorzellen (Steiner 2005).

Zur sicheren Beurteilung der Resektionsränder, kann der Tumor noch während der Operation im Rahmen einer Schnellschnittuntersuchung beurteilt bzw. im Rahmen der definitiven postoperativen histopathologischen Untersuchung vom Pathologen aufgearbeitet werden.

Im Gegensatz zu den offenen Resektionsverfahren sind bei der TLM Tracheotomien selten erforderlich (Cabanillas et al. 2005). Es entstehen kaum pharyngeale Fisteln und die peri- bzw. postoperative Morbidität ist geringer (Petra Ambrosch 2007). Die Operationen sind weniger aufwendig und bedingen eine kürzere und damit auch kostengünstigere Liegezeit der Patienten bei gleichzeitig, gegenüber den offenen Teilresektionsverfahren, reduzierter Morbidität. Die TLM ist zudem jederzeit wiederholbar, in jedes Therapiekonzept integrierbar und alle weiteren therapeutischen Optionen bleiben weiterhin erhalten (P. Ambrosch und Fazel 2011; Bernal-Sprekelsen et al. 2009; Steiner 2005).

Wesentliche Voraussetzung für die TLM ist eine adäquate Tumorexposition, d. h. der Tumor muss endoskopisch gut einstellbar und zugänglich sein. Bei entsprechender chirurgischer Erfahrung können so auch fortgeschrittene Tumoren sicher reseziert werden. Massive Infiltration der Halsweichteile durch den Tumor und eine zu erwartende schwere funktionelle Störung nach ausgedehnter Resektion, wie insbesondere anhaltende Aspiration, sind als Kontraindikationen für eine TLM anzusehen (Steiner 2005).

1.3 Fragestellung

Trotz der genannten Vorteile der TLM ist die transkutane Strahlentherapie in einigen Ländern noch immer eine weit verbreitete Behandlungsoption in der Primärbehandlung von Patienten mit Glottisfrühkarzinomen. Im Falle eines Rezidivs kann diese Option jedoch in den meisten Fällen nicht mehr wiederholt werden, wobei dann chirurgische Verfahren oft die einzige Behandlungsmöglichkeit darstellen (P. Ambrosch und Fazel 2011). Dabei ist die totale Laryngektomie im Sinne einer „Rettungs-Chirurgie“ für viele Patienten zwar eine onkologisch sichere Therapieoption, die allerdings mit einer nicht unerheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist (P. Ambrosch und Fazel 2011; Dietz et al. 2012). Offene Kehlkopfteilresektionen haben sich zwar als organerhaltende Option für Patienten mit einem umschriebenen Lokalrezidiv (rT1-rT2) nach vorausgegangener primärer Bestrahlung als onkologisch sichere Therapieverfahren etabliert (DeGaudio et al. 1994; Leon et al. 2007; Nibu et al. 1997; Sewnaik et al. 2005; Spriano et al. 2002; Toma et al. 2002; Yiotakis et al. 2003), jedoch sind sie mit vergleichsweise hohen Kosten verbunden und gehen - nicht zuletzt aufgrund der Notwendigkeit einer zumindest passageren Tracheotomie - mit einer längeren Hospitalisierung, einer erhöhten Morbidität und anderen funktionellen Problemen einher (P. Ambrosch und Fazel 2011; Bradley et al. 2006). Zudem führt das Eröffnen des Schildknorpels eines vorbestrahlten Halses oft zu schweren postoperativen Komplikationen wie Chondritis, Schildknorpelnekrose und Fisteln mit entsprechenden langwierigen Wundheilungsstörungen (P. Ambrosch und Fazel 2011).

In den letzten Jahren wurde die TLM daher nicht nur in der primären Behandlung von Glottisfrühkarzinomen, sondern auch in deren Rezidivbehandlung eingesetzt (Rödel et al. 2009). Allerdings existieren bislang nur wenige Berichte über den Einsatz der TLM bei Rezidivpatienten nach primärer Radiotherapie. Der größte Vorteil der TLM im Gegensatz zur Laryngektomie oder den offenen Kehlkopfteilresektionsverfahren liegt dabei in der fehlenden transkutanen Kehlkopferöffnung mit deutlich minimiertem Risiko der Schildknorpelnekrose und Fistelung. Außerdem ist prinzipiell ein weiterer bzw. wiederholter Einsatz im erneuten Rezidivfall möglich (P. Ambrosch und Fazel 2011).

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, den Stellenwert der TLM als „Rettungs-Chirurgie“ im Falle eines Lokalrezidives nach vorausgegangener primärer Bestrahlung von Glottisfrühkarzinomen zu untersuchen (Rödel et al. 2010). Endpunkte dieser Studie sind loko-regionäre Kontrolle, Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben und Kehlkopferhalt. Ferner soll der Stellenwert des Rezidivtumorstaging aufgrund der präoperativen Diagnostik (rcT) im Vergleich zur postoperativen Einstufung (rpT) untersucht werden.

2 Patientengut und Methode

2.1 Patienten

Zwischen November 1987 und Juli 2005 stellten sich 76 Patienten mit lokalen oder loko-regionären Rezidiven eines Glottisfrühkarzinoms in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen vor. Bei allen Patienten war zuvor ausschließlich eine Strahlentherapie in kurativer Intention als primäre Behandlungsmodalität durchgeführt worden.

Bei 68 Patienten (89%) erfolgte eine operative Rezidivbehandlung durch TLM. Die Indikation hierfür waren Glottistumoren mit adäquater endoskopischer Zugänglichkeit, aber ohne Infiltration beider Aryknorpel, ohne tiefe extralaryngeale Ausbreitung und ohne weitergehende Infiltration bzw. ohne breitflächigen Durchbruch von Schild- bzw. Ringknorpel. Insgesamt 6 Patienten (8%) erfüllten diese Kriterien nicht, so dass eine Laryngektomie vorgenommen werden musste. Bei 2 Patienten (3%) wurde eine offene Kehlkopfteilresektion aufgrund einer für ein transoral-laserchirurgisches Vorgehen inadäquaten endolaryngealen Exposition durchgeführt.

Fünfzehn der 68 Patienten (22%) standen nach der Rezidivbehandlung durch die TLM nicht mehr zur weiteren Nachbeobachtung zu Verfügung (*lost for follow-up*). Sie wurden daher ebenso wie die mit einer Laryngektomie (n=6) bzw. offener Kehlkopfteilresektion (n=2) behandelten Rezidivpatienten aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen. Somit basiert diese Studie auf insgesamt 53 Patienten, die mit der TLM aufgrund eines Rezidivs eines Glottisfrühkarzinoms nach primärer Strahlentherapie behandelt wurden.

Da die initiale Strahlentherapie bei allen Patienten extern und z. T. im Ausland durchgeführt worden war, lagen bezüglich Fraktionierung, Zielvolumen oder zusätzlichen Therapien keine näheren Angaben vor. Die mittlere Dosis lag bei 63,1 [56–72] Gy. Die mittlere Zeitdauer zwischen primärer Strahlentherapie und der Diagnose des ersten Rezidivs betrug 23 [3–218] Monate. Eine erneute Radiotherapie wurde bei

keinem der 53 Patienten durchgeführt. Die chirurgische Vorgehensweise der TLM bei den Rezidivtumoren entspricht der in Abschnitt 1.2.2.3 (S.22) beschriebenen Operationstechnik zur primären operativen Therapie.

2.2 TNM-Stadien der Ausgangsbefunde vor der primären Strahlentherapie

Vor der primären Strahlentherapie hatten alle Patienten ein Glottisfrühkarzinom (1 x Tis, 30 x T1 und 17 x T2). Keiner der Patienten hatte Halslymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen. Die größte Gruppe bildeten die Patienten mit dem Tumorstadium T1 (Abb.6).

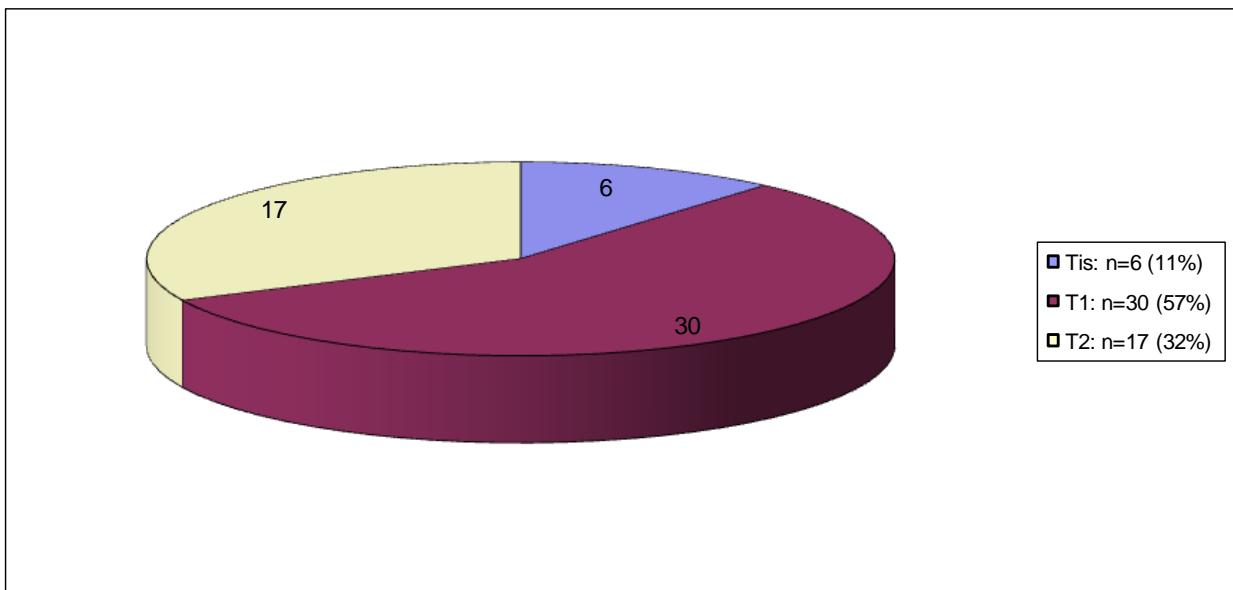


Abb.6: Primärtumorstadien vor primärer Strahlentherapie (n=53).

2.3 Altersverteilung

Zum Zeitpunkt des ersten Rezidives lag das mediane Patientenalter bei 67 [36–92] Jahren. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die Altersverteilung des Gesamtkollektivs und differenziert nach den jeweiligen rpT-Stadien.

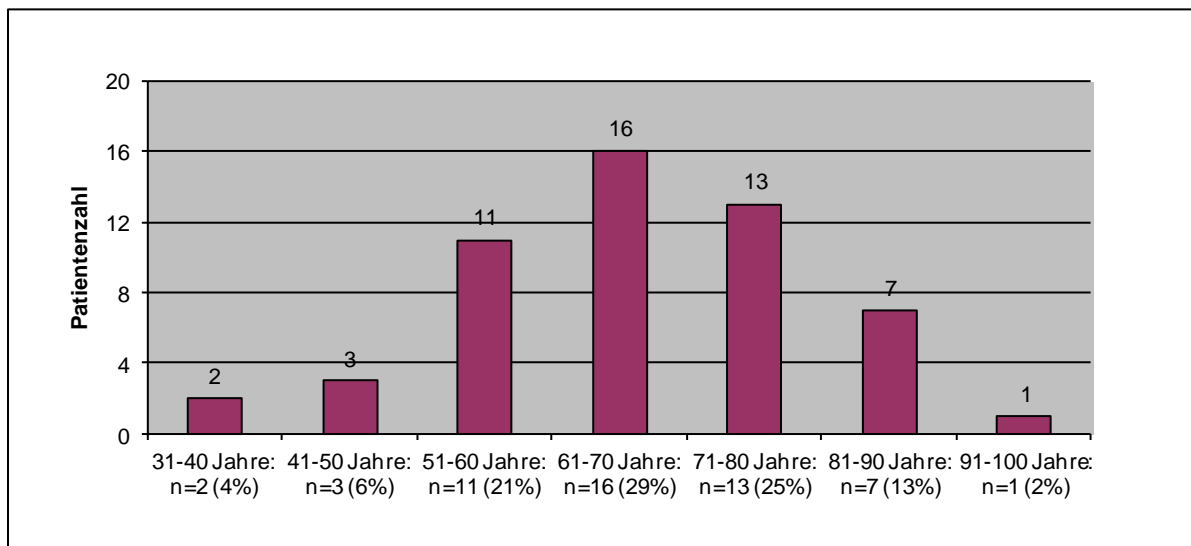


Abb.7: Altersverteilung Gesamtkollektiv.

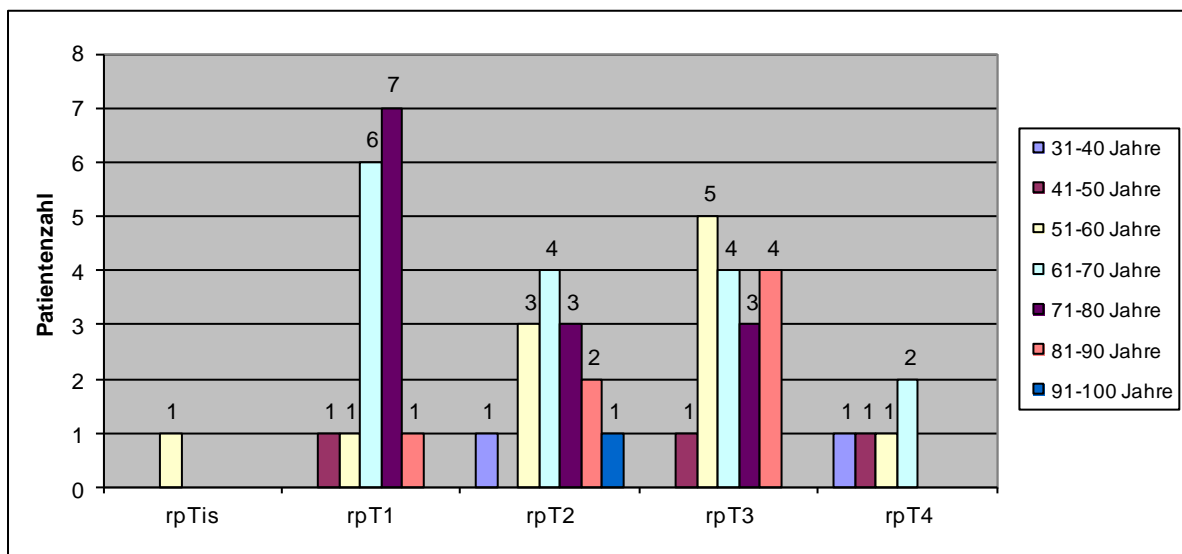


Abb.8: Altersverteilung nach den jeweiligen rpT-Stadien.

2.4 Geschlechtsverteilung

Im Gesamtkollektiv waren 45 Patienten (85%) männlich und 8 Patienten (15%) weiblich. Abbildung 9 zeigt die Geschlechtsverteilung am Gesamtkollektiv, sowie aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Tumorstadien.

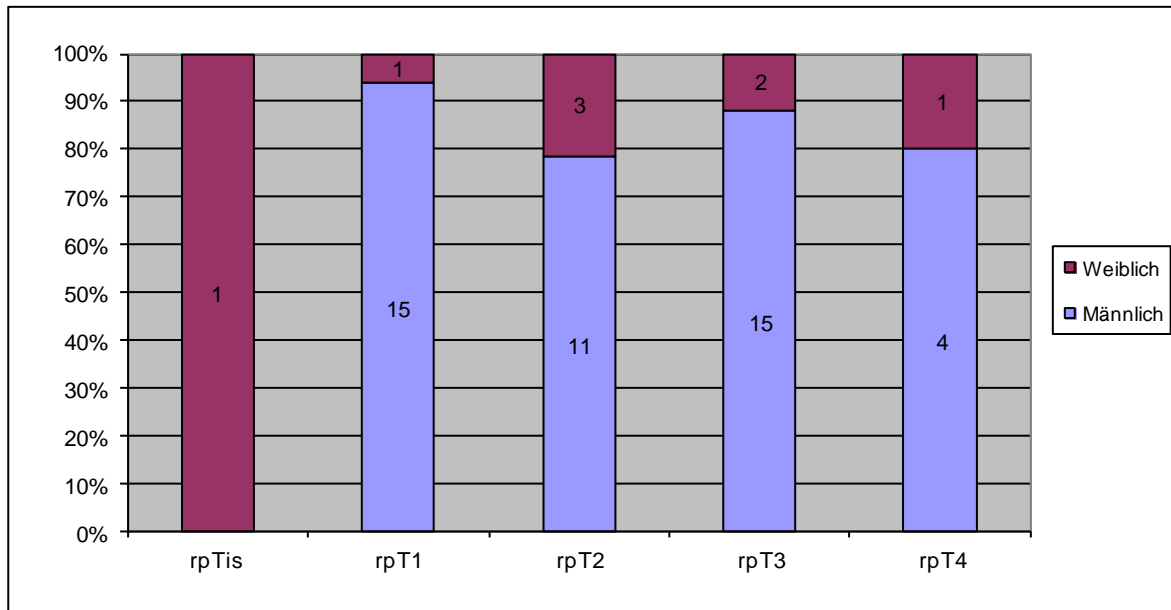


Abb.9: Geschlechterverteilung aufgeschlüsselt nach Tumorstadium (rpT-Stadium) der ersten TLM (n=53).

2.5 Präoperative Diagnostik

Die präoperativen Routineuntersuchungen umfassten bei allen Patienten die HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung einschließlich Lupenlaryngoskopie des Kehlkopfes sowie die Untersuchung der Halslymphbahnen durch Palpation und B-Scan-Sonografie. Bei allen Patienten erfolgte eine Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme in 2 Ebenen oder ein Thorax-CT. Kontrastmittelgestützte CT- bzw. MRT-Scans wurden bei allen Patienten durchgeführt, bei denen im Rahmen der präoperativen Diagnostik ein fortgeschrittenes Rezidiv (rT3 und rT4) angenommen wurde.

2.6 Nachbeobachtungszeit

Jeder Patient war bis zu seinem Tod oder bis spätestens Dezember 2008 in unserer Tumornachsorge. Ambulante Tumornachsorgeuntersuchungen wurden in den ersten 36 Monaten vierteljährlich und danach bis zu einem Zeitraum von 5 Jahren nach der ersten Rezidivbehandlung halbjährlich durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 87,9 [8-224] Monate.

2.7 Statistische Methoden

Überlebenszeiten wurden für jeden noch lebenden Patienten ermittelt vom Tag der histologischen Diagnose des ersten Rezidivs nach der primären Strahlentherapie bis zum Ende der Nachsorge. Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben und loko-regionäre Kontrolle wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (Kaplan und Meier 1958) bestimmt. Als zweites Rezidiv wurde ein Carcinoma in situ oder ein invasives Karzinom definiert, das nach Beendigung der Behandlung des ersten Rezidivs mit der TLM im Verlauf der weiteren Nachsorge entstanden ist, unabhängig von seiner Lokalisation im Larynx. Als loko-regionäres Rezidiv wurde die simultane Rezidiventwicklung sowohl im Bereich des Larynx als auch im Bereich der Halslymphknoten definiert. Loko-regionäre Kontrolle wurde definiert als fehlender Nachweis eines lokalen und/oder regionären Rezidivs nach Abschluss der Behandlung des ersten Rezidivs durch TLM. Die Auswirkung von möglichen prognostischen Faktoren wurde analysiert durch univariable und multivariable Cox Regressions-Modelle für das Patientenalter, initiales T-Stadium vor primärer Radiotherapie, rpT-Stadium, frühes (rpTis/1/2, N0) versus fortgeschrittenes (rpT3/4 oder N+) Rezidivstadium, Befall der vorderen Stimmbandkommissur und das Vorkommen eines loko-regionären Rezidivs. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests bei 5% angesetzt. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von StatSoft, Inc. (2007), STATISTICA for Windows (Softwaresystem für Datenanalyse) Version 8.0 (www.statsoft.com) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 rcT-Verteilung des ersten Rezidivs nach primärer Strahlentherapie aufgrund präoperativer Diagnostik

Die präoperative Diagnostik (siehe 1.1.6, S.10 und 2.5, S.30) hatte bei 50 der 53 Patienten (94%) auf ein Rezidiv im Frühstadium hingewiesen (45 x rcT1, 5 x rcT2, alle N0), wohingegen nur 3 Patienten (6%) ein fortgeschrittenes Lokal- bzw. loko-regionäres Rezidiv aufwiesen (1 x rcT3, 2 x rcT4). Die entsprechende rcT-Verteilung der Rezidivstadien vor TLM ist in Abbildung 10 (S.33) dargestellt.

3.2 rpT-Verteilung des ersten Rezidivs nach primärer Strahlentherapie, differenziert nach dem intraoperativen Befund bei der TLM einschließlich histopathologischer Untersuchung

Im Gegensatz zum Rezidiv-Tumorstaging aufgrund präoperativer Diagnostik (s. o.) lag bei lediglich 31 der 53 Patienten (58%) ein Rezidiv im Frühstadium vor (1 x rpTis (2%), 16 x rpT1 (30%), 14 x rpT2 (27%)), wohingegen 22 Patienten (42%) ein fortgeschrittenes Lokal- bzw. loko-regionäres Rezidiv aufwiesen (17 x rpT3 (32%), 5 x rpT4 (9%)). Die entsprechende rpT-Verteilung der Rezidivstadien nach TLM zeigt Abbildung 11 (S.33).

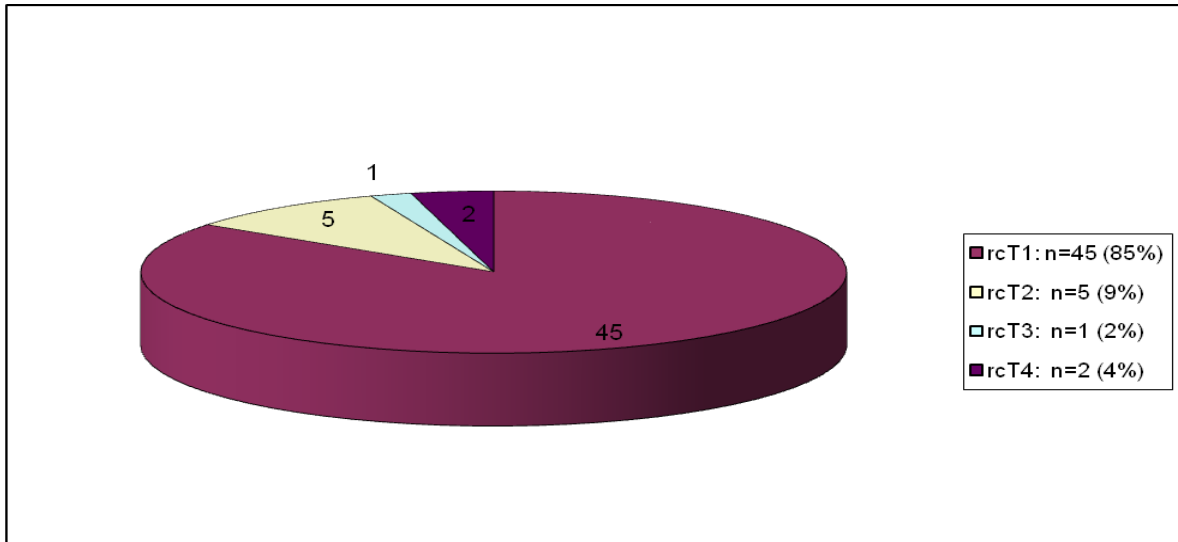


Abb10: Verteilung der Rezidivtumorstadien (rcT) nach primärer Radiotherapie vor TLM.

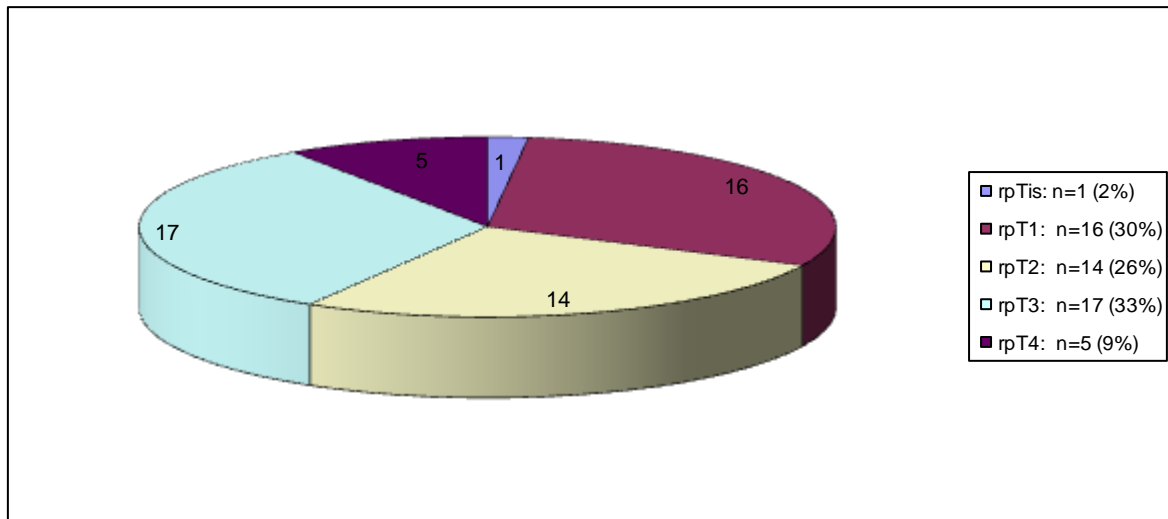


Abb.11: Verteilung der Rezidivtumorstadien (rpT) nach primärer Radiotherapie und nach TLM.

3.3 Diskrepanzen zwischen der Einschätzung des Rezidiv-tumorstadiums im Rahmen der präoperativen Diagnostik (rcT) und der intraoperativen Befunde (rpT)

Bei 32 der 53 Patienten (60%) wurde das Rezidiv-Tumorstadium nach primärer Strahlentherapie im Rahmen der präoperativen Diagnostik (rcT-Stadium) gegenüber dem intraoperativen Befund (rpT-Stadium) unterschätzt (Tabelle 2).

Parameter	Anzahl der Patienten (%)
Geschlecht	
Männlich	45 (85%)
Weiblich	8 (15%)
T-Status vor primärer Strahlentherapie	
Tis	6 (11%)
T1	30 (57%)
T2	17 (32%)
rcT-Status des ersten Rezidivs aufgrund präoperativer Diagnostik vor TLM	
rcT1	45 (85%)
rcT2	5 (9%)
rcT3	1 (2%)
rcT4	2 (4%)
rpT-Status nach TLM des ersten Rezidivs	
rpTis	1 (2%)
rpT1	16 (30%)
rpT2	14 (27%)
rpT3	17 (32%)
rpT4	5 (9%)
Halslymphknotenstatus	
rN1	1 (2%)
rN2a	
rN2b	1 (2%)
rN2c	
rN3	
Beteiligung der vorderen Kommissur	
Ja	28 (53%)
Nein	25 (47%)
Histopathologisches Grading	
G 1	3 (6%)
G 2	46 (86%)
G 3	4 (8%)

Tab.2: Detailparameter des ersten Rezidivs nach primärer Radiotherapie.

3.4 Nachresektion

Nach der ersten Operation erhielten 5 der 53 Rezidivpatienten (17%) eine Nachresektion aufgrund positiver oder nicht sicher beurteilbarer Resektionsränder. Hierbei fand sich in drei Fällen (6%) ein Resttumor. Bei weiteren 8 Patienten (15%) war eine erneute Operation aufgrund von Ödemen, Granulomen, Netz- oder Narbengewebe erforderlich. Alle Resektate dieser Patienten waren tumorfrei.

3.5 Loko-regionäre Kontrolle und Kehlkopferhalt nach der ersten Rezidivtherapie durch TLM

In 22 von den 53 Fällen (42%) konnte das Lokalrezidiv mit der ersten Operation durch TLM beherrscht werden, wohingegen 31 Patienten (58%) ein zweites Rezidiv nach im Mittel 13,6 [3–58] Monaten entwickelten. Bei 17 dieser 31 Patienten (55%) wurde das erste Rezidiv nach primärer Radiotherapie als Frühstadium (rpTiS, rpT1 und rpT2) eingestuft, wohingegen 14 Patienten (45%) ein fortgeschrittenes Rezidiv-Tumorstadium (rpT3 und rpT4) aufwiesen (Tabelle 3, S.37). Für alle Patienten waren die 3- und 5-Jahresraten für die loko-regionäre Kontrolle der ersten „Rettungs-Chirurgie“ durch die TLM 46,1% und 38,8% (Abbildung 12, S.36). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen frühen (rpTiS, rpT1 und rpT2) und fortgeschrittenen (rpT3 und rpT4) Rezidivstadien (Tabelle 3, S.37). Die loko-regionäre Kontrolle durch die erste TLM war demnach unabhängig vom Lokalrezidiv-Stadium nach primärer Radiotherapie.

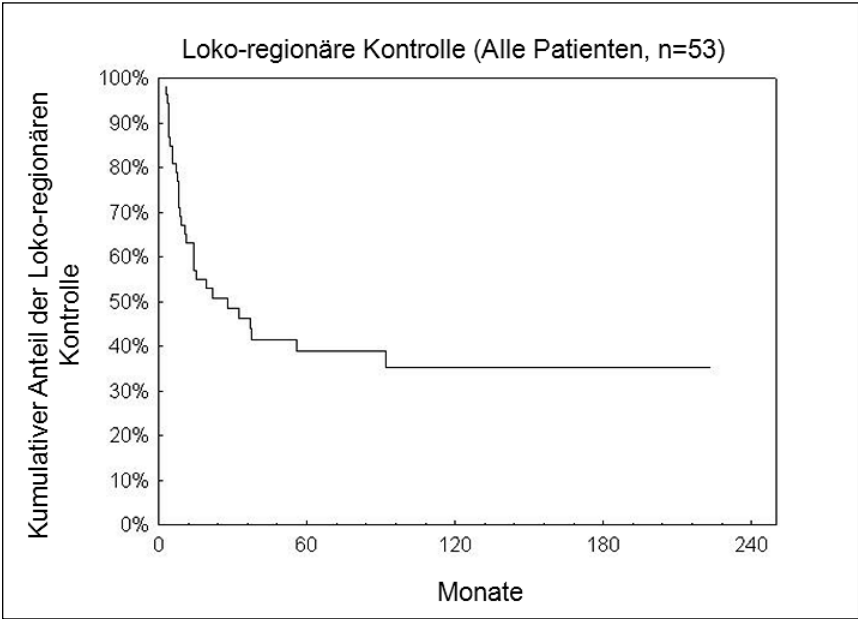


Abb.12 Loko-regionäre Kontrolle nach der ersten TLM (n=53).

	Frühe Rezi- divstadien (rpTis, rpT1, rpT2)		Fortgeschrittene Rezidivstadien (rpT3, rpT4a)	Alle Patien- ten
Anzahl der Patienten	31 (1rpTis, 16rpT1, 14rpT2)		22 (17rpT3, 5rpT4)	53
Anzahl der Patienten mit weiteren Rezidiven nach TLM	17*		14	31
Loko-regionäre Kon- trolle		p=0.67		
• 3-Jahre	46.2%		51.7%	46,4%
• 5-Jahre	42.0%		36.2%	38,8%
Gesamtüberleben		p=0.55		
• 3-Jahre	64.5%		71.5%	67,5%
• 5-Jahre	52.6%		55.0%	53,3%
Krankheitsspezifisches Überleben		p=0.75		
• 3-Jahre	67.9%		70.7%	68,6%
• 5-Jahre	67.9%		70.7%	68,6%
Kehlkopferhalt	74,2%		68,2%	71,7%
“Rettungs- Laryngektomie“	25,8% (8/31)		31,8% (7/22)**	28,3%

* Ein Patient entwickelte 92 Monate nach der TLM Halslymphknotenpätmetastasen ohne Anzeichen eines Lokalrezidivs.

** Inklusiv eines Patienten der nach der TLM eine Schilddrüsennekrose ohne histopathologischen Rezidivnachweis entwickelte.

Tab.3: Behandlungsergebnisse der 53 Patienten nach TLM eines Lokal- bzw. loko-regionären Rezidivs nach vorausgegangener primärer Radiotherapie eines glottischen Frühkarzinoms.

Bei 15 der 31 Patienten (48%) konnte das zweite Rezidiv erneut mittels TLM behandelt werden, während in 9 Fällen (29%) eine Laryngektomie erforderlich war. Ein Pa-

tient (4%) entwickelte Spätmetastasen im Bereich der Halslymphknoten 92 Monate nach der ersten Rezidivbehandlung durch die TLM ohne Anzeichen eines Lokalrezidivs. Auch wenn man spekulieren könnte, dass die Halsmetastasen aufgrund eines unbekanntes (Zweit-)Tumors entstanden sein könnten, wurde dieser Befund als regionäres Rezidiv gewertet. Für diesen Patienten war eine „Rettungs-“ *Neckdissection* geplant. Während dieser Operation zeigte sich jedoch ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum mit breitflächiger Infiltration der Halsweichteile sowie der A. carotis interna, so dass ein inoperabler Befund vorlag. Der Patient verstarb schließlich tumorabhängig an einer Arrosionsblutung. In weiteren sechs Fällen (19%) war eine chirurgische Therapie des zweiten Rezidivs aufgrund von Infiltration der A. carotis interna bzw. wegen zu hohem Narkoserisiko aufgrund begleitender Erkrankungen nicht möglich. Diese Patienten wurden einer Palliativtherapie zugeführt.

Nach Behandlung des zweiten Rezidivs durch TLM entwickelten sieben Patienten noch ein drittes bzw. viertes Lokalrezidiv (Abbildung 14, S.40). Während lediglich 2 dieser 7 Patienten weiterhin erfolgreich durch wiederholte TLM behandelt werden konnten, war bei 5 Patienten die Laryngektomie unumgänglich. Während des Follow-up erhielten insgesamt 14 der 53 Patienten (26%) eine Laryngektomie, da die weiteren Rezidive jeweils nicht mehr für ein weiteres organerhaltendes operatives Vorgehen geeignet erschienen. Neun von diesen 14 Patienten erhielten eine Laryngektomie bei dem zweiten, vier bei dem dritten und ein Patient bei dem vierten Lokalrezidiv.

Acht der 14 laryngektomierten Patienten (57%) hatten zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs nach primärer Radiotherapie ein frühes und sechs (43%) ein fortgeschrittenes Rezidivstadium. Fünf der insgesamt 14 Patienten, die eine Laryngektomie erhielten, verstarben tumorbedingt aufgrund von Fernmetastasen (n=2) oder weiteren Rezidiven (n=3). Ein weiterer Patient erhielt eine Laryngektomie in einem auswärtigen Haus aufgrund einer Schildknorpelnekrose, die er nach der ersten TLM bei einem rpT3-Tumor ohne histopathologisch fassbare Anzeichen eines Resttumors entwickelt hatte.

Bei 31 der 53 Patienten (58%) konnte das Lokalrezidiv innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes durch einmalige oder wiederholte organerhaltende TLM beherrscht

werden. Die ultimative lokale Kontrolle unter Einschluss von wiederholter TLM und „Rettungs-“ Laryngektomie lag bei 77%. Eine detaillierte Übersicht über den klinischen Verlauf der 53 Patienten vermittelt Abbildung 13.

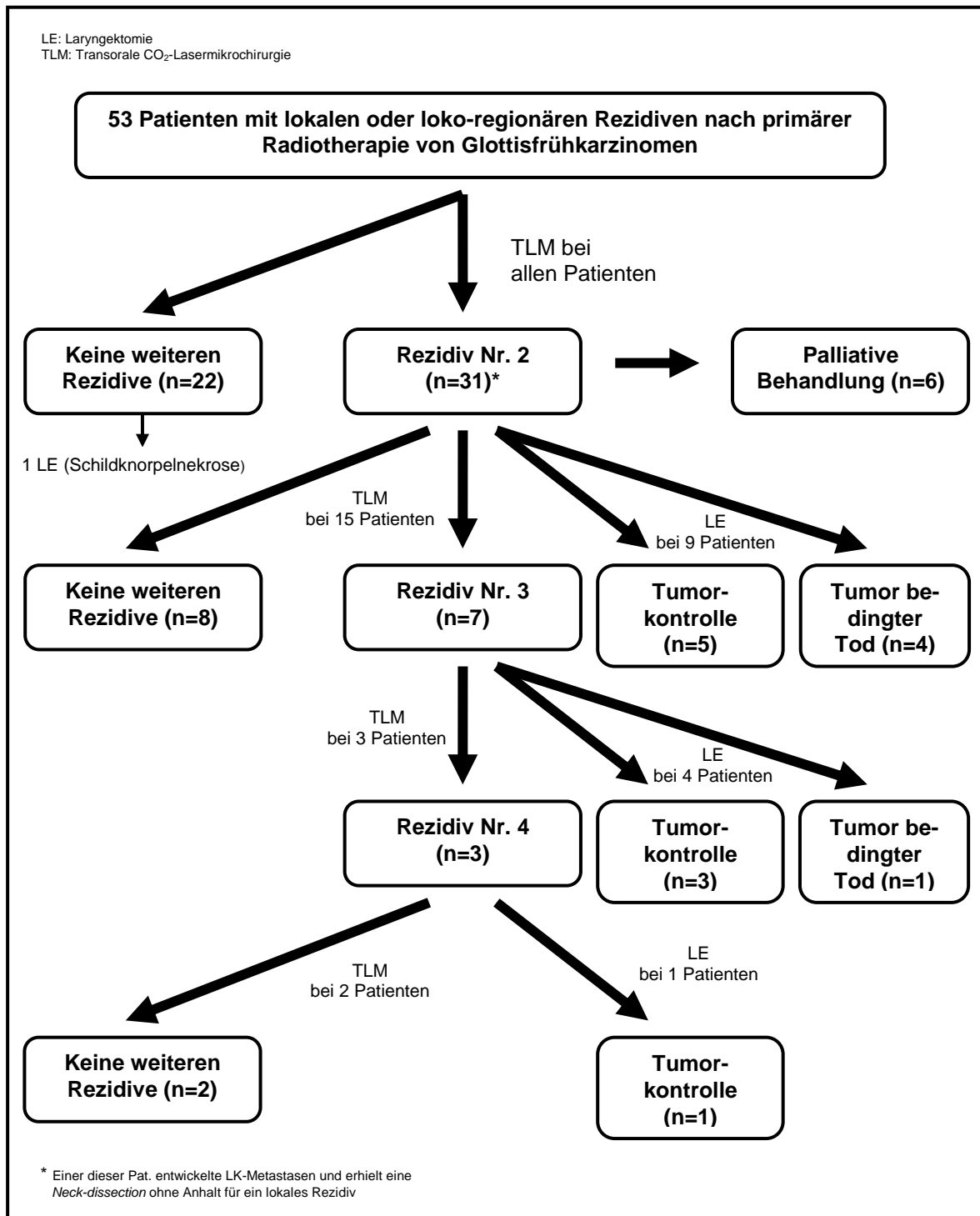


Abb.13: Klinischer Verlauf der 53 Patienten.

3.6 Überleben und Todesfälle

Nach Behandlung des ersten Rezidivs durch die TLM lag die mittlere Nachbeobachtungszeit für 22 überlebende Patienten (42%) bei 87,9 [8-224] Monaten. Sechzehn der 22 Patienten (73%) konnten für mindestens drei Jahre nachbeobachtet werden und zwölf Patienten (55%) für mindestens fünf Jahre.

Von den 53 Patienten verstarben 31 (59%) im Nachbeobachtungszeitraum. Zwanzig Patienten verstarben interkurrent, 11 Patienten tumorbedingt. Bei allen 11 tumorabhängigen Todesfällen hatte zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs nach primärer Strahlentherapie vor TLM jeweils ein Rezidiv im Frühstadium vorgelegen.

Die absolute 3- und 5-Jahresrate für das Gesamtüberleben lag nach der ersten Rezidivoperation durch TLM bei 67,5 bzw. 53,3%. Die entsprechende 3- und 5-Jahresrate für das krankheitsspezifische Überleben betrug jeweils 68,6%. Für beide Parameter gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Rezidiven im Frühstadium oder im fortgeschrittenen Stadium (Tabelle 3, S.37). Die Entwicklung eines zweiten Rezidivs nach der ersten TLM war assoziiert mit einer statistisch signifikanten Abnahme für die 3- und 5-Jahresraten des Gesamtüberlebens (56.6 vs. 81.8% und 40.2 vs. 70.5%; $p=0.03$) und des krankheitsspezifischen Überlebens (jeweils 48.9 vs. 100%; $p=0.001$) (Abbildungen 14 und 15, S.41).

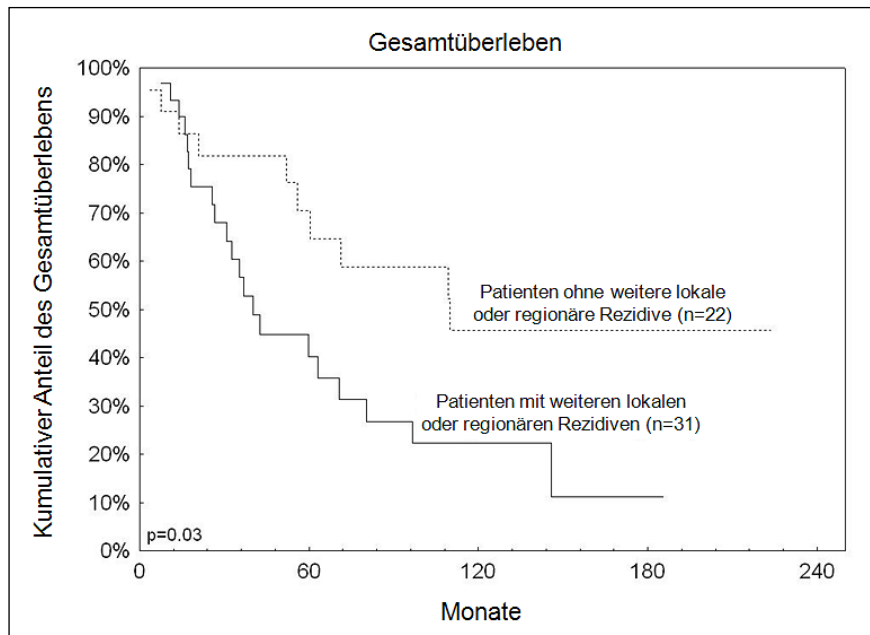


Abb.14 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von weiteren Rezidivereignissen nach der ersten TLM (n=53).

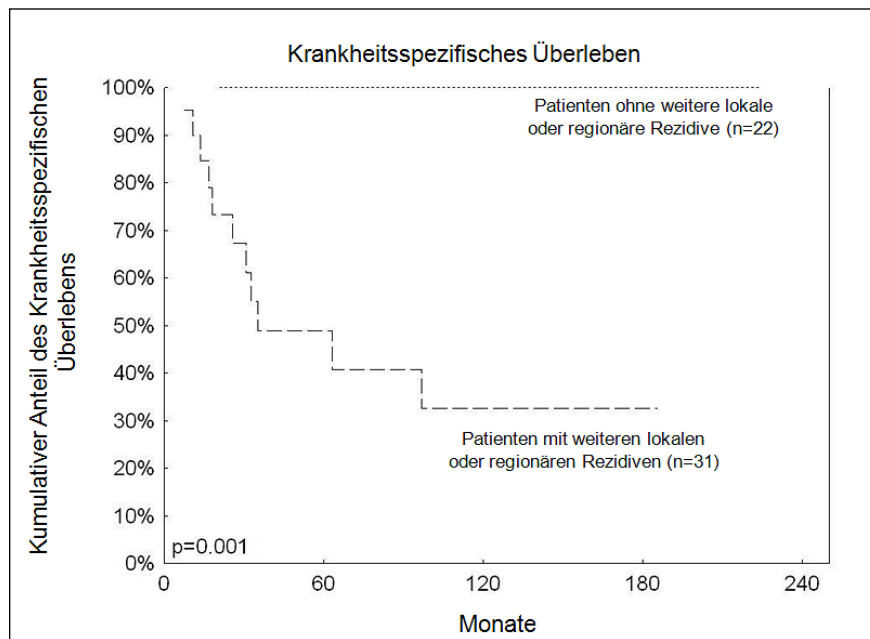


Abb.15 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von weiteren Rezidivereignissen nach der ersten TLM (n=53).

3.7 Halsmetastasen

Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose nach primärer Strahlentherapie lagen bei 47 Patienten (89%) keine Anzeichen von Halsmetastasen vor. Sechs Patienten (11%) stellten sich mit klinisch suspekten Halslymphknoten vor und erhielten mit der ersten TLM eine beidseitige (n=5) oder einseitige (n=1) *Neck-dissection*. Dabei wurden bei zwei Patienten Halsmetastasen histopathologisch nachgewiesen (pN1, pN2b). Bei einem Patienten lag Initial ein rpT1-Rezidiv vor, bei dem zweiten lag ein rpT3-Rezidiv vor.

3.8 Beteiligung der vorderen Stimmbandkommissur

Bei 28 der 53 Patienten (53%) erstreckte sich der Rezidivtumor nach primärer Strahlentherapie in die vordere Stimmbandkommissur. Bei 13 Patienten (46%) lag ein Rezidiv im Frühstadium bzw. bei 15 Patienten (54%) ein fortgeschrittenes Lokalrezidiv vor. Die Beteiligung der vorderen Kommissur beeinflusste weder die loko-regionäre Kontrolle noch das Überleben. Bei 11 Rezidivpatienten (39%) mit Beteiligung der vorderen Kommissur war im weiteren Verlauf nach erfolgter TLM eine totale Laryngektomie notwendig, wohingegen dies nur bei 4 (16%) der 25 Patienten ohne Beteiligung der vorderen Kommissur erforderlich war.

3.9 Zweittumoren

Zweittumoren traten bei 5 der 53 Patienten (9%) an der Haut (n=2), der Brustdrüse (n=1), der Lunge (n=1) und dem Oropharynx (n=1) auf (Abbildung 16).



Abb.16: Zweittumoren

3.10 Fernmetastasen

Fernmetastasen traten bei 7 der 53 Patienten (13%) auf. Bei 5 Patienten lag zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs ein Tumor im Frühstadium bzw. bei 2 Patienten im fortgeschrittenen Stadium vor. Die Fernmetastasen entwickelten sich in der Lunge (n=5) und im Skelettsystem (n=2). Während der Nachbeobachtungszeit verstarben 3 Patienten (43%) aufgrund von Fernmetastasen.

3.11 Evaluierung anderer prognostischer Faktoren

Subgruppenanalysen bezüglich des Geschlechts, des Alters und des histopathologischen Gradings waren allesamt ohne statistisch signifikanten Einfluss auf die loko-regionäre Kontrolle oder das Überleben.

3.12 Postoperative Komplikationen in Zusammenhang mit der ersten Rezidivtherapie

Nach Behandlung des ersten Rezidivs trat bei 2 Patienten (4%) jeweils eine Nachblutung auf, die durch endoskopische Elektrokoagulation in Allgemeinnarkose versorgt werden konnten. Weitere 5 Patienten (9%) entwickelten vorübergehende endolaryngeale Ödeme und wurden mit systemischer Kortikostereoidgabe (n=5) bzw. Laserabtragung (n=2) behandelt. Vier weitere Patienten (8%) entwickelten Heiserkeit aufgrund von endolaryngealen Verwachsungen, die mikrolaryngoskopisch entfernt wurden. Kein Patient erhielt eine Tracheotomie. Ein Patient (2%) entwickelte eine Aspirationspneumonie, die erfolgreich mit Antibiotika behandelt wurde. Neun Patienten (17%) benötigten eine Magensonde, die bei 7 dieser Patienten (13%) nach einer durchschnittlichen Dauer von 8 Tagen entfernt werden konnte. Die verbleibenden zwei Patienten (4%) benötigten eine PEG-Sonde aufgrund anhaltender Aspiration. Wie oben bereits erwähnt, entwickelte ein Patient (2%) sieben Wochen nach der TLM eine Schildknorpelnekrose und musste sich deswegen einer Laryngektomie ohne histologischen Tumornachweis unterziehen.

Während der weiteren Nachbeobachtungszeit entwickelten 3 Patienten (6%) laryngeale Stenosen. Zwei von Ihnen waren zuvor aufgrund weiterer Rezidive durch wiederholte TLM behandelt worden. In allen Fällen war die Anlage eines permanenten Tracheostomas erforderlich, wobei bei einem Patienten schließlich aufgrund eines weiteren Rezidivs eine Laryngektomie durchgeführt werden musste. Objektive Studien zu Schluck- und Sprechvermögen erfolgten im Rahmen der vorliegenden Studie nicht.

4 Diskussion

Die primäre Strahlentherapie ist in einigen Ländern nach wie vor das Standardverfahren in der Behandlung glottischer Frühkarzinome. Rezidive von Glottisfrühkarzinomen nach primärer Strahlentherapie werden dabei mit einer Häufigkeit von 5 bis 20% für T1-Tumoren und 25 bis 30% für T2-Tumoren beschrieben. Die Angaben zur ultimativen lokalen Kontrolle mittels totaler Laryngektomie als „Rettungs-Chirurgie“ liegen bei 90 bis 100% (Mendenhall et al. 1988; Moose und Greven 1997; Nur et al. 2005; Raitiola et al. 2000; Sewnaik et al. 2005). Da die totale Laryngektomie jedoch einen deutlichen Einschnitt für die Lebensqualität bedeutet, stellt sich die Frage nach organerhaltenden chirurgischen Alternativen.

Die offenen Kehlkopfteilresektionsverfahren (s. Abschnitt 1.2.2.2, S.19) gelten bei Überlebensraten von mehr als 80% als onkologisch sichere Therapieverfahren für Lokalrezidive im Frühstadium (rTis bis rT2) nach vorausgegangener primärer Bestrahlung, wobei die Daten für die lokale Kontrolle zwischen 70% und 100% variieren (DelGaudio et al. 1994; Nibu et al. 1997; Sewnaik et al. 2005; Spriano et al. 2002; Toma et al. 2002; Yiotakis et al. 2003). Allerdings sind die funktionellen Resultate v. a. hinsichtlich Phonation und Aspiration nicht immer befriedigend.

Aufgrund der guten onkologischen und funktionellen Ergebnisse der TLM in der Primärbehandlung glottischer Frühkarzinome erscheint es naheliegend, den Stellenwert der TLM auch in der Lokalrezidivtherapie nach vorausgegangener primärer Strahlenbehandlung glottischer Frühkarzinome genauer zu analysieren (Rödel et al. 2010), zumal einige Autoren in diesem Zusammenhang bereits über die erfolgreiche Anwendung der TLM berichteten (Annyas et al. 1984; Ansarin et al. 2007; Blakeslee et al. 1984; Casiano et al. 1991; de Gier et al. 2001; Del Bon et al. 2012; Outzen und Illum 1995; Quer et al. 2000; Steiner et al. 2004). Ein Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien (Tabelle 4, S.47) ist jedoch nicht uneingeschränkt möglich. So bestehen z. T. nicht unerhebliche Unterschiede hinsichtlich Patientenzahl und den jeweils analysierten onkologischen Kenngrößen. Weiterhin bestehen Inhomogenitäten hinsichtlich der Verteilung der rT-Stadien und der Beteiligung der vorderen Stimmbandkommissur. Zudem sind die Angaben zur Tumorkontrolle nicht immer ex-

plizit auf die 3- bzw. 5- Jahresraten nach Kaplan-Meier bezogen, sondern werden teilweise absolut angegeben (Rödel et al. 2010).

Die Daten zur lokalen Kontrolle für die TLM als „Rettungs-Chirurgie“ nach primärer Radiotherapie glottischer Frühkarzinome variieren in der Literatur zwischen 38% und 75% und für das 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 53% und 86% (Annyas et al. 1984; Ansarin et al. 2007; Blakeslee et al. 1984; Casiano et al. 1991; de Gier et al. 2001; Outzen und Illum 1995; Quer et al. 2000; Sewnaik et al. 2005; Steiner et al. 2004). Innerhalb der genannten Spannweiten liegen auch unsere Daten für die lokoregionäre Kontrolle (46,1%) und das 5-Jahres-Gesamtüberleben (53%) (Tabelle 4, S.47).

Autor	Anzahl der Patienten	rpT-Status nach Strahlentherapie	Onkologische Resultate	Laryngektomie als "Rettungs-Chirurgie"
Sewnaik et al. (2005)	42	Tis-T2	LK: 52%	9 (21%)
Annyas et al. (1984)	10	T1, T2	LK: 50%	5 (50%)
Blakeslee et al. (1984)	15	T1	LK: 40%	8 (53%)
Casiano et al. (1991)	16	T1	5-Jahres LK: 51%	5 (31%)
Outzen et al. (1995)	16	T1-T4	LK: 75% KÜ: 75%	2 (13%)
Quer et al. (2000)	24	T1, T2	LK: 75% 5-Jahres GÜ: 76%	6 (25%)
De Gier et al. (2001)	40	Tis-T2	LK: 42%	20 (50%)
Steiner et al. (2004)	34	T1-T4	LK: 38% 3/5-Jahres GÜ: 74 und 53% 3/5-Jahres KÜ: 86 und 86%	7 (21%)
Ansarin et al. (2007)	37	Tis-T2	LK: 65% 5-Jahres GÜ: 86% 5-Jahres RFÜ: 58%	11 (30%)
Aktuelle Studie	53	Tis-T4a	3/5-Jahres LK: 46,1/38,8% 3/5-Jahres GÜ: 67,5/53,3% 3/5-Jahres KÜ: 68,6/68,6%	15 (28%)

LK: Loko-regionäre Kontrolle; GÜ: Gesamtüberleben; KÜ: Krankheitsspezifisches Überleben; RFÜ: Rezidivfreies Überleben

Tab.4: Literaturüberblick der Behandlungsergebnisse der TLM als „Rettungs-Chirurgie“ nach primärer Strahlentherapie von Glottisfrühkarzinomen.

In unserer Studie lagen die 3- und 5-Jahresraten für die loko-regionäre Kontrolle für die erste Rezidivoperation durch TLM bei 46,1% und 38,8%, was selbst vor dem Hin-

tergrund der Tatsache, dass dies Behandlungsergebnisse von Rezidivtumoren sind, verglichen mit offenen Resektionsverfahren nicht unbedingt günstig erscheint. Im Einklang mit anderen Studien (Ansarin et al. 2007; Steiner et al. 2004), konnte ein Lokalrezidiv in nur weniger als der Hälfte der Fälle ausschließlich durch TLM beherrscht werden. Ähnlich wie bei Steiner et al. (2004) waren unsere Daten zur loko-regionären Kontrolle und Überleben ohne signifikanten Unterschied zwischen frühen und fortgeschrittenen Rezidivstadien (Tabelle 3, S.37), wobei allerdings bei den Todesursachen interkurrente Erkrankungen oder Zweittumoren überwogen.

Die relativ ungünstigen Resultate für die lokale Kontrolle von Rezidiven glottischer Frühkarzinome nach erfolgter primärer Bestrahlung könnten u. a. durch im Vergleich zu nicht vorbehandelten Tumoren differente Wachstumsmuster, wie submuköser Ausbreitung und multifokaler Rezidiventwicklung, bedingt sein. Darüber hinaus ergeben sich für den Operateur im vorbestrahlten Gewebe selbst unter dem Operationsmikroskop nicht selten Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von Tumorgewebe zum gesunden Nachbargewebe, auch wenn die vollständige Tumorresektion prinzipiell ähnlich wie bei der primär operativen Therapie durch intraoperative Schnellschnitte und/oder im Rahmen der postoperativen histopathologischen Untersuchung der Resektionsränder gesichert werden kann. Dies wird insbesondere durch postradiogene Veränderungen wie Ödembildung und entzündliche Infiltration verursacht. Bei unklaren Befunden besteht jedoch die Möglichkeit einer Nachresektion in zweiter Sitzung, soweit erforderlich ggf. auch in Verbindung mit einer *Neck-dissection* (Steiner und Ambrosch 2000).

Während der Tumorbefall der vorderen Stimmbandkommissur bei der Primärbehandlung glottischer Frühkarzinome durch TLM die lokale Kontrolle ungünstig beeinflusst (de Gier et al. 2001; Leon et al. 2007; Sewnaik et al. 2005), konnte dies für die Rezidivbehandlung primär bestrahlter Frühkarzinome in Übereinstimmung mit Steiner et al. (2004) in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden: Die Beteiligung der vorderen Kommissur des Rezidivtumors nach primärer Bestrahlung beeinflusste in unserem Kollektiv nach Rezidivbehandlung mittels TLM weder die loko-regionäre Kontrolle noch das Überleben signifikant. Allerdings beobachteten wir eine höhere Rate an „Rettungs-Laryngektomien“ im Falle einer Beteiligung der vorderen Kommissur (39% vs. 16%).

Die primäre Strahlenbehandlung besitzt gegenüber den operativen Therapieverfahren einige Nachteile. Diese liegen u. a. in der möglichen Entwicklung postradiogener Ödeme, welche die operative Nachsorge via Lupenlaryngoskopie erschweren können. Infolge hierdurch bedingter Maskierung lokaler Rezidive, werden diese im Rahmen der Nachsorge u. U. erst im fortgeschrittenen rT-Stadium diagnostiziert. Dies erschwert insbesondere bei multifokaler Rezidiventwicklung die chirurgischen Rettungsmaßnahmen deutlich, mit entsprechend negativer Auswirkung auf lokale Kontrolle und Gesamtüberleben (Ansarin et al. 2007). So zeigte sich bei der chirurgischen Exploration bei 22 unserer 53 Patienten (42%) bereits ein fortgeschrittenes Rezidivstadium (rpT3 und rpT4), obwohl nach Abschluss der präoperativen Rezidiv-Diagnostik zunächst bei lediglich 3 Patienten von einem fortgeschrittenen rcT-Stadium ausgegangen wurde. Weiterhin wurde bei fast zwei Drittel unserer Patienten das definitive rpT-Stadium zuvor im Rahmen der präoperativen Diagnostik als falsch niedrig eingeschätzt (Tabelle 2, S.34), was als eine mögliche Ursache für die prima vista relativ ungünstig erscheinende Rate an weiteren Lokalrezidiven nach TLM anzusehen ist. Als Konsequenz sollten daher bei allen Patienten mit Lokalrezidiven nach primärer Strahlentherapie zusätzlich zur endoskopischen Diagnostik routinemäßig ergänzende bildgebende Untersuchungen durch CT oder MRT durchgeführt werden, auch wenn die endoskopische Diagnostik zunächst auf einen vermeintlich umschriebenen Rezidivbefund hindeutet.

Bei einem Vergleich mit der TLM erscheinen die onkologischen Resultate offener Kehlkopfteilresektionsverfahren in der Behandlung lokaler Rezidive glottischer Frühkarzinome nach primärer Strahlenbehandlung ähnlich bzw. sogar etwas günstiger. Bei einer gegenüberstellenden Analyse von Sewnaik et al. (2005) konnte durch die TLM bei 14 von 24 Patienten (58%) ohne Beteiligung der vorderen Kommissur und bei 8 von 18 Patienten (44%) mit Beteiligung der vorderen Kommissur eine lokale Kontrolle erzielt werden. Im Gegensatz dazu konnte eine lokale Kontrolle durch eine frontolaterale Kehlkopfteilresektion bei 15 von 21 Patienten (71%) erreicht werden. Santoro et al. berichtet über ein rezidivfreies Überleben von 83% bei Patienten, die mit offenen Kehlkopfteilresektionsverfahren behandelt wurden (Santoro et al. 2013). Weiter wird bei den offenen Kehlkopfteilresektionen in der Literatur von lokalen Kontrollraten zwischen 65% und 96% berichtet (Del Bon et al. 2012; DelGaudio et al. 1994; Shah et al. 1990; Watters et al. 2000).

Bei offener Kehlkopfteilentfernung kann sich die Wahl des optimalen Zugangsweges in das laryngeale Lumen und das Erkennen der Tumorgrenzen im vorbestrahlten Gewebe als schwierig erweisen. Weiterhin muss bei der offenen Teilresektion vielfach mehr Gewebe als onkologisch erforderlich entfernt werden, woraus ein ungünstiges funktionelles Ergebnis resultieren kann (P. Ambrosch und Fazel 2011; Rödel et al. 2010). Im Gegensatz zur TLM wird eine strenge Indikationsstellung einer elektiven *Neck-dissection* empfohlen, um das Risiko von Wundheilungsstörungen durch eine weitergehende Halseröffnung im vorbestrahlten Gewebe zu reduzieren (Yiotakis et al. 2003). Nach unserer Einschätzung erscheinen offene partielle Resektionsverfahren, trotz etwas vermeintlich günstigerer onkologischer Resultate, für die Behandlung von Lokalrezidiven nach vorheriger primärer Bestrahlung glottischer Frühkarzinome in erster Linie nur bei limitierter endoskopischer transoraler Exposition indiziert (Rödel et al. 2010). Im Falle einer adäquaten Exposition kann der Tumor zunächst durch die TLM unter mikroskopischer Vergrößerung, adaptiert an die Tumorgröße und entlang der Grenzen des Larynx, exploriert und reseziert werden (Steiner und Ambrosch 2000). Bei entsprechender operativer Erfahrung sind dabei auch Resektionen in einer mit offenen Verfahren vergleichbarer Ausdehnung möglich. Während offene Teilresektionen nahezu regelhaft die Anlage eines passageren Tracheostomas mit einer Verweildauer von 8 bis 28 Tagen erfordern, ist dies bei der TLM nur im Ausnahmefall erforderlich mit entsprechend günstiger Auswirkung auf peri- bzw. postoperativer Morbidität und stationärer Verweildauer. Die mittlere Krankenhausverweildauer nach offener Kehlkopfteilresektion wird mit 32 Tagen angegeben, wohingegen diese nach TLM durchschnittlich lediglich 9 Tage beträgt (Motamed et al. 2006). In 3-14% der Fälle erhalten die Patienten nach einer offenen Kehlkopfteilresektion ein permanentes Tracheostoma (Lydiatt et al. 1996; Motamed et al. 2006; Nibu et al. 1997; Spriano et al. 2002; Watters et al. 2000), während in verschiedenen Studien bei der TLM Tracheotomieraten von lediglich 0-8% angegeben werden (Del Bon et al. 2012; Puxeddu et al. 2004; Steiner et al. 2004). In unserem Kollektiv benötigte kein einziger Patient nach der ersten Rezidivoperation mittels TKM einen Luftrohrenschnitt.

Die Angaben über postoperative Komplikationen nach offener Kehlkopfteilentfernung bei Rezidiven nach vorausgegangener primärer Bestrahlung variieren zwischen 10% und 70% (Ganly et al. 2009; Leon et al. 2007; Nibu et al. 1997; Piazza et al. 2007;

Schwaab et al. 1994; Sewnaik et al. 2005; Yiotakis et al. 2003). Am häufigsten werden In diesem Zusammenhang Perichondritis, Schildknorpelnekrose, Fisteln, Wundinfektionen, Aspiration sowie laryngotracheale Stenosen genannt. In unserem Kollektiv waren Langzeitkomplikationen wie Schildknorpelnekrose, laryngeale Stenosen oder permanente Aspiration bei lediglich 6 Patienten (11%) zu beobachten. Auch andere Studien berichten über niedrige Komplikationsraten nach einer TLM, wobei überwiegend Perichondritis, laryngeale Stenosen, Granulombildung und Verwachsungen mit Inzidenzen zwischen 0% und 35% angegeben werden (Ansarin et al. 2007; de Gier et al. 2001; Del Bon et al. 2012; Piazza et al. 2007; Puxeddu et al. 2004; Quer et al. 2000; Steiner et al. 2004). Im Vergleich zu offenen Resektionsverfahren zeichnet sich die TLM daher durch niedrigere Komplikationsraten sowie durch eine im Mittel kürzere stationäre Verweildauer aus.

Im Falle einer weiteren Lokalrezidiventwicklung nach der ersten TLM erwies sich in unserem Kollektiv die loko-regionäre Kontrolle durch weitere TLM als ungünstig, wobei allerdings auch durch die „Rettungs-Laryngektomie“ nicht in allen Fällen eine ultimative Tumorkontrolle gelang. In unserer Studie konnte bei nur zehn von 24 chirurgisch behandelten Patienten durch wiederholte TLM eine lokale Kontrolle im Beobachtungszeitraum erreicht werden (Abbildung 13, S.39), wohingegen eine „Rettungs-Laryngektomie“ bei 14 der 53 Patienten (26%) erforderlich war. Dennoch verstarben 5 dieser 14 Patienten (36%) tumorbedingt. Drei von ihnen entwickelten Lungenmetastasen, ein Patient Lungenmetastasen und ein loko-regionäres Rezidiv und ein Patient verstarb an Tumorarrosionsblutungen eines erneuten lokalen Rezidivs. Vergleichbare Ergebnisse finden sich auch bei anderen Autoren, die von Laryngektomie-Raten zwischen 13 bis 53% berichten (Tabelle 4, S.47). Tumorbedingte Todesfälle trotz „Rettungs-Laryngektomie“ werden jedoch auch bei Patienten, die aufgrund eines lokalen Rezidivs eines Glottisfrühkarzinoms nach primärer Strahlentherapie zunächst mit offener Kehlkopfteilresektion behandelt wurden, in bis zu 28% der Fälle beobachtet (Motamed et al. 2006; Nichols und Mickelson 1991; Spriano et al. 2002; Yiotakis et al. 2003). Somit bietet auch die „Rettungs-Laryngektomie“ als ultimative Behandlungsoption nach vorausgegangener primärer Radiatio und erfolglosem Versuch einer organerhaltenden Rezidivtherapie letztlich keine Garantie gegen eine weitere inkurable Rezidiventwicklung. Dies gilt jedoch auch für die Laryngektomie bereits beim ersten Rezidiv nach Radiatio. In einer Studie von Ganly et al. war

bei Patienten mit einem Rezidiv eines primär bestrahlten Glottisfrühkarzinom, welche mit einer Laryngektomie als „Rettungs-Chirurgie“ behandelt wurden, das 5-Jahres-Gesamtüberleben 50% und das 5-Jahres-Krankheitsspezifische Überleben 51% (Garly et al. 2006). Auch bei Holsinger et al. kam es bei 12,3% der Patienten, die ein Rezidiv nach primärer Strahlentherapie entwickelt hatten und laryngektomiert wurden, zu einem erneuten Rezidiv (Holsinger et al. 2006).

Als „Rettungs-Chirurgie“ im Rezidivfall nach primärer Strahlenbehandlung von Glottisfrühkarzinomen sind neben der Kehlkopftotalentfernung, die offenen Kehlkopfteilresektionsverfahren und die TLM mögliche und mittlerweile etablierte chirurgische Optionen mit jeweiligen Vor- und Nachteilen. Die Wahl der jeweils geeigneten Behandlungsmethode hängt von Tumorausbreitung, Erfahrung des Operateurs, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten, dessen Wünschen, aber auch seiner Compliance ab (P. Ambrosch und Fazel 2011; Dietz et al. 2012; Rödel et al. 2010). Die wichtigste Voraussetzung für eine TLM bei Rezidiven von Glottisfrühkarzinomen nach primärer Strahlentherapie ist dabei zunächst die adäquate transorale Exposition (Steiner 2005). Eine Infiltration beider Aryknorpel ist aufgrund der postoperativ zu erwartenden permanenten Aspiration als Kontraindikation für die TLM anzusehen (Rödel et al. 2010; Rödel et al. 2009). Dies gilt auch für das Vorliegen einer tiefen, endoskopisch nicht mit hinreichender Sicherheit resektablen breitflächigen extralaryngealen Tumorausbreitung der Halsweichteile (rT4-Rezidiv) bzw. des knorpeligen Kehlkopfskelettes. Mit Hinblick auf eine im Vergleich zu offenen Kehlkopfteilresektionsverfahren geringere postoperative Morbidität und einer geringeren Inzidenz von Komplikationen ist bei entsprechend geeigneter Rezidivtumorausdehnung nach primärer Strahlentherapie der Versuch einer „Rettungs-Chirurgie“ mittels TLM unabhängig vom rT-Stadium gerechtfertigt, sofern der Patient einen kehlkopferhaltenden Eingriff wünscht. Allerdings erfordert dieses Vorgehen einen kooperativen und einsichtigen Patienten hinsichtlich einer engmaschigen Nachsorge und der Notwendigkeit eventueller weiterer Narkoseuntersuchungen bei lupenlaryngoskopisch unklaren Fällen (Dietz et al. 2012; Steiner 2005). Im Falle eines erneuten Lokalrezidivs nach vorausgegangener TLM sollte, als Konsequenz aus unseren Untersuchungsergebnissen und im Einklang mit Del Bon et al. (2012), frühzeitig die totale Laryngektomie erwogen werden, da die loko-regionäre Kontrolle und das Gesamt-

überleben bei weiteren Rezidivtherapie-Versuchen mittels TLM ungünstig erscheinen.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Stellenwert der transoralen CO₂-Laserschirurgie bei Rezidiven von Glottisfrühkarzinomen zu untersuchen, welche primär durch Strahlentherapie behandelt wurden. Endpunkte dieser Studie sind die loko-regionäre Kontrolle, das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben und der Kehlkopferhalt.

Es wurden die Krankenakten von 53 Patienten, die aufgrund eines Rezidivs eines Glottisfrühkarzinoms nach primärer Strahlentherapie im Zeitraum zwischen November 1987 und Juli 2005 in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen mittels TLM behandelt worden sind, retrospektiv ausgewertet und analysiert. Es handelte sich um 45 Männer (85%) und 8 Frauen (15%) mit einem medianen Patientenalter von 67 [36-92] Jahren. Die Patienten wurden bis Dezember 2008 innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 87,9 [8-224] Monaten behandelt bzw. nachgesorgt. Einunddreißig Patienten (58%) hatten ein Rezidiv im Frühstadium (1 x rpTis, 16 x rpT1, 14 x rpT2, alle N0), wohingegen 22 Patienten (42%) ein fortgeschrittenes Lokal- bzw. loko-regionäres Rezidiv aufwiesen (17 x rpT3, 5 x rpT4a; 20 x N0, 2 x N+).

Das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben und die loko-regionäre Kontrolle wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

In 22 Fällen (42%) konnte das Lokalrezidiv mit der ersten Operation durch eine TLM erfolgreich behandelt werden, wohingegen 31 Patienten (58%) ein zweites Rezidiv nach im Mittel 13,6 [3–58] Monaten entwickelten. Für alle Patienten waren die 3- und 5-Jahresraten für die loko-regionäre Kontrolle durch TLM 46,1% und 38,8%, für das Gesamtüberleben 67,5% und 53,3% und für das krankheitsspezifische Überleben jeweils 68,6%.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen frühen und fortgeschrittenen Rezidivstadien.

Im weiteren Verlauf erhielten insgesamt 14 Patienten (28%) eine Laryngektomie, von denen tumorbedingt 5 (36%) verstarben. Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum verstarben insgesamt 11 (21%) Patienten tumorbedingt.

Bei insgesamt 31 Patienten (58%) konnte das Lokalrezidiv durch einmalige oder wiederholte organerhaltende TLM beherrscht werden. Die 3- und 5-Jahresrate für das Gesamtüberleben lag nach der ersten TLM bei 67,5% bzw. 53,3%. Die entsprechende 3- und 5-Jahresrate für das krankheitsspezifische Überleben betrug jeweils 68,6%. Für beide Parameter gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Rezidiven im Frühstadium oder im fortgeschrittenen Stadium.

Die Entwicklung eines zweiten Rezidivs nach der ersten TLM war assoziiert mit einer statistisch signifikanten Abnahme der 3- und 5-Jahresraten des Gesamtüberlebens (56,6% vs. 81,8% und 40,2% vs. 70,5%) und des krankheitsspezifischen Überlebens (jeweils 48,9% vs. 100%).

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die TLM zur Rezidivbehandlung von Glottisfrühkarzinomen nach primärer Strahlentherapie bei geeigneter Rezidivtumorausdehnung durchaus eine sinnvolle, minimal-invasive und komplikationsarme Behandlungsoption darstellt. Falls es jedoch nach der TLM zu einer erneuten Lokalrezidiventwicklung kommt, sollte möglichst umgehend eine totale "Rettungs-Laryngektomie" in Betracht gezogen werden, da die Ergebnisse nach weiteren TLM-Behandlungsversuchen ungünstig erscheinen.

6 Literaturverzeichnis

Agudelo D, Quer M, León X, Díez S, Burgués J (1997): Laryngeal carcinoma in patients without a history of tobacco and alcohol use *Head & Neck* 19, 200-204

Ambrosch P (2007): The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 15, 82-88

Ambrosch P, Fazel A (2011): Funktionserhaltende Therapie des Kehlkopf- und des Hypopharynxkarzinoms *Laryngo-Rhino-Otol* 90, S83-S109

Ambrosch P, Rödel R, Kron M, Steiner W (2001): Die transorale Lasermikrochirurgie des Larynxkarzinoms *Der Onkologe* 7, 505-512

Annyas AA, Van Overbeek JJ, Escajadillo JR, Hoeksema PE (1984): CO2 laser in malignant lesions of the larynx *Laryngoscope* 94, 836-838

Ansarin M, Planicka M, Rotundo S, Santoro L, Zurlo V, Maffini F, Alterio D, Cattaneo A, Chiesa F (2007): Endoscopic carbon dioxide laser surgery for glottic cancer recurrence after radiotherapy: oncological results *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133, 1193-1197

Ansarin M, Zabrodsky M, Bianchi L, Renne G, Tosoni A, Calabrese L, Tredici P, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, Chiesa F (2006): Endoscopic CO2 laser surgery for early glottic cancer in patients who are candidates for radiotherapy: results of a prospective nonrandomized study *Head Neck* 28, 121-125

Baumann JL, Cohen S, Evjen AN, Law JH, Vadivelu S, Attia A, Schindler JS, Chung CH, Wirth PS, Meijer CJLM, et al. (2009): Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma *The Laryngoscope* 119, 1531-1537

Bernal-Sprekelsen M, Dazert S, Sudhoff H, Blanch J-L, Vilaseca I (2009): Komplikationen in der transoralen Laserchirurgie maligner Tumoren des Larynx und Hypopharynx *Laryngo-Rhino-Otologie* 88, 28-34

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, et al. (2004): Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer *N Engl J Med* 350, 1945-1952

Blakeslee D, Vaughan CW, Shapshay SM, Simpson GT, Strong MS (1984): Excisional biopsy in the selective management of T1 glottic cancer: a three-year follow-up study *Laryngoscope* 94, 488-494

Bootz F (2000): Oncology of the head and neck area *Laryngorhinootologie* 79, 350-365

Bosetti C, Garavello W, Gallus S, La Vecchia C (2006): Effects of smoking cessation on the risk of laryngeal cancer: an overview of published studies *Oral Oncol* 42, 866-872

Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Dal Maso L, Franceschi S (2002): Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland *Int J Cancer* 100, 355-360

Bradley PJ, Ferlito A, Suarez C, Werner JA, Genden EM, Shaha AR, Leemans CR, Langendijk JA, Rinaldo A (2006): Options for salvage after failed initial treatment of anterior vocal commissure squamous carcinoma *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263, 889-894

Brusis T (2001): Berufsbedingte Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren-Gebiet Trauma und Berufskrankheit 3, 127-130

Cabanillas R, Ortega C, Rodrigo JP, Llorente JL, Ortega P, Suarez C (2005): Functional outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma *Acta Otorrinolaringol Esp* 56, 156-160

Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suarez V, Ortega P, Suarez C (2004): Functional outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach *Head Neck* 26, 653-659

Casiano RR, Cooper JD, Lundy DS, Chandler JR (1991): Laser cordectomy for T1 glottic carcinoma: a 10-year experience and videostroboscopic findings *Otolaryngol Head Neck Surg* 104, 831-837

Castelijns JA, Golding RP, van Schaik C, Valk J, Snow GB (1990): MR findings of cartilage invasion by laryngeal cancer: value in predicting outcome of radiation therapy *Radiology* 174, 669-673

Colden D, Zeitels SM, Hillman RE, Jarboe J, Bunting G, Spanou K (2001): Stroboscopic assessment of vocal fold keratosis and glottic cancer *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110, 293-298

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, et al. (2004): Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck *N Engl J Med* 350, 1937-1944

de Gier HH, Knecht PP, de Boer MF, Meeuwis CA, van der Velden LA, Kerrebijn JD (2001): CO₂-laser treatment of recurrent glottic carcinoma *Head Neck* 23, 177-180

De Stefani E, Oreggia F, Rivero S, Ronco A, Fierro L (1995): Salted meat consumption and the risk of laryngeal cancer *European Journal of Epidemiology* 11, 177-180

Deitmer T (1983): Zur Pathogenese des Larynxkarzinoms bei Frauen *Laryngo-Rhino-Otol* 62, 68,73

Del Bon F, Piazza C, Mangili S, Redaelli De Zinis LO, Nicolai P, Peretti G (2012): Transoral laser surgery for recurrent glottic cancer after radiotherapy: oncologic and functional outcomes *Acta Otorhinolaryngol Ital* 32, 229-237

Delank KW, Stoll W (2000): Modern diagnosis and therapy of laryngeal tumors: a review *Dtsch Med Wochenschr* 125, 1169-1172

DelGaudio JM, Fleming DJ, Esclamado RM, Carroll WR, Bradford CR (1994): Hemilaryngectomy for glottic carcinoma after radiation therapy failure *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 120, 959-963

Dietz A, Boehm A, Wichmann G, Niederwieser D, Dietzsch S, Fuchs M (2012): Multimodaler Larynxerhalt *HNO* 60, 19-31

Dufour X, Hans S, De Mones E, Brasnu D, Ménard M, Laccourreye O (2004): Local control after supracricoid partial laryngectomy for advanced endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3 *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 130, 1092-1099

Dullerud R, Johansen J, Dahl T, Faye-Lund H (1992): Influence of CT on tumor classification of laryngeal carcinomas *Acta Radiologica* 33, 314-318

Eckel H, Stennert E (1997): Kopf-Hals-Karzinome, Spezielle Diagnostik und Therapie *Onkologie* 3

Eckel HE (1997): Endoscopic laser resection of supraglottic carcinoma *Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 681-687

El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A (2001): Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer *Am J Gastroenterol* 96, 2013-2018

Flentje M, Wannemacher M (1991): Radiotherapy of laryngeal cancer *Radiologe* 31, 332-338

Franzen A: Hals-Nasen-und Ohrenheilkunde: Kurzlehrbuch. Elsevier, Urban & Fischer 2007

Fregene T, Al-Sarraf M: Larynxkarzinome: Therapiekonzepte *Onkologie*; Springer 1993, 261-264

Galli J, Cammarota G, Calo L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, Almadori G (2002): The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma *Laryngoscope* 112, 1861-1865

Ganly I, Patel SG, Matsuo J, et al. (2006): Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 132, 59-66

Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle J, Wong R, Shaha AR, Shah JP (2009): Analysis of postoperative complications of open partial laryngectomy *Head Neck* 31, 338-345

Ghouri AF, Zamora RL, Sessions DG, Spitznagel EL, Jr., Harvey JE (1994): Prediction of occult neck disease in laryngeal cancer by means of a logistic regression statistical model *Laryngoscope* 104, 1280-1284

Glanz H, Kleinsasser O (1976): Chronic laryngitis and carcinoma *Arch Otorhinolaryngol* 212, 57-75

Glöggler A: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. Zuckschwerdt 2008

Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC (2007): Transoral laser microsurgery for untreated glottic carcinoma *Otolaryngol Head Neck Surg* 137, 482-486

Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC (2008): Transoral laser microsurgery for recurrent laryngeal and pharyngeal cancer *Otolaryngol Head Neck Surg* 138, 606-613

Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Rudnai P, Brennan P (2007): Contribution of Tobacco and Alcohol to the High Rates of Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottis and Glottis in Central Europe *American Journal of Epidemiology* 165, 814-820

Hermans R (2006): Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies *European Radiology* 16, 2386-2400

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, 1198-1204

Holsinger FC, Funk E, Roberts DB, Diaz EM (2006): Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer *Head & Neck* 28, 779-784

Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W (1998): Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow-up of 141 patients *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 124, 1245-1250

Jahnke V, Matthias C, Fryer A, Strange R (1996): Glutathione S-transferase and cytochrome-P-450 polymorphism as risk factors for squamous cell carcinoma of the larynx *Am J Surg* 172, 671-673

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ (2008): Cancer statistics, 2008 *CA Cancer J Clin* 58, 71-96

Jourenkova-Mironova N, Voho A, Bouchardy C, Wikman H, Dayer P, Benhamou S, Hirvonen A (1999): Glutathione S-transferase GSTM3 and GSTP1 genotypes and larynx cancer risk *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8, 185-188

Kaanders JHAM, Hordijk GJ (2002): Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation *Radiother Oncol* 63, 299-307

Kaanders JHAM, Werner JA, Wendt TG, Marres HAM, Pop LAM, Mulder PHM, Schmoll HJ: Larynxkarzinom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg.): *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Auflage Springer, Berlin u. a. 2006, 3397-3420

Kaplan EL, Meier P (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations *Journal of the American statistical association* 53, 457-481

Karatzanis AD, Psychogios G, Zenk J, Waldfahrer F, Hornung J, Velegarakis GA, Iro H (2009): Comparison among different available surgical approaches in T1 glottic cancer *Laryngoscope* 119, 1704-1708

Kato I, Nomura AM (1994): Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B, 75-81

Kleinsasser O: *Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie; Technik und typische Befunde*. Schattauer, Stuttgart, New York 1968

Kleinsasser O (1985): New and controversial concepts in the treatment of laryngeal cancer *Arch Otorhinolaryngol Suppl* 2, 10-17

Krome S (2005): Behandlung früher Larynxkarzinome - Operation oder Bestrahlung? *Laryngo-Rhino-Otol* 84, 641,643

Langer C, Pfister H, Glanz H (2005): Prävalenz von Humanen Papillomaviren in Larynxkarzinomen oder Larynxdysplasien bei Nichtrauchern *HNO-Informationen (Kongressabstracts)* 84, 237

Lee Y-CA, Marron M, Benhamou S, Bouchardy C, Ahrens W, Pohlabein H, Laggiou P, Trichopoulos D, Agudo A, Castellsague X, et al. (2009): Active and Involuntary Tobacco Smoking and Upper Aerodigestive Tract Cancer Risks in a Multicenter Case-Control Study *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18, 3353-3361

Leon X, Lopez M, Garcia J, Viza I, Orus C, Quer M (2007): Supracricoid laryngectomy as salvage surgery after failure of radiation therapy *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264, 809-814

Lewis CM, Laccourreye O, Weber RS, Holsinger FC: *Cancers of the Larynx: Tis, T1, T2 Evaluation and Management* Head and Neck Cancer; hrsg v. Bernier J; Springer New York 2011, 457-470

Lissowska J (1993): Tobacco, alcohol, and diet in cancer etiology in Poland: a review of Polish epidemiological studies *Cancer Detect Prev* 17, 485-494

Löhle E, Schölmerich J, Köttgen E, Weiser H (1982): Der mögliche Einfluß von Vitamin A auf die Krebsentstehung in der HNO-Heilkunde *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 235, 681-685

Lydiatt WM, Shah JP, Lydiatt KM (1996): Conservation surgery for recurrent carcinoma of the glottic larynx *American journal of surgery* 172, 662-664

Mahler V, Boysen M, Brøndbo K (2010): Radiotherapy or CO2 laser surgery as treatment of T1a glottic carcinoma? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 267, 743-750

Maier H, Tisch M (1999): Beruf und Krebs im Kopf-Hals-Bereich *HNO* 47, 1025-1037

Maier H, Weidauer H (1995): Alcohol drinking and tobacco smoking are the chief risk factors for ENT tumors. Increased incidence of mouth cavity, pharyngeal and laryngeal carcinomas *Fortschr Med* 113, 157-160

Maschmeyer G, Koch K, Jungehülsing M (2011): Kopf-Hals-Tumoren best practice onkologie 6, 4-20

Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW (2001): T1-T2N0 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx Treated With Radiation Therapy *Journal of Clinical Oncology* 19, 4029-4036

Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH (1988): T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-fractionation factors to local control and complications *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15, 1267-1273

Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR (1992): Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a comparison of laryngectomy and irradiation *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 23, 725-732

Moose BD, Greven KM (1997): Definitive radiation management for carcinoma of the glottic larynx *Otolaryngol Clin North Am* 30, 131-143

Morgan RW, Shettigara PT (1976): Occupational Asbestos Exposure, Smoking and Laryngeal Carcinoma *Annals of the New York Academy of Sciences* 271, 308-310

Moritz W (1943): Das Vitamin A als Differenzierungshemmer des gesamten Epithels *Anatomy and Embryology* 112, 271-303

Motamed M, Laccourreye O, Bradley PJ (2006): Salvage Conservation Laryngeal Surgery after Irradiation Failure for Early Laryngeal Cancer *The Laryngoscope* 116, 451-455

Mozet C, Dietz A (2010): Malignome des Larynx *Laryngo-Rhino-Otol* 89, 295,315

Muscat JE, Wynder EL (1992): Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer *Cancer* 69, 2244-2251

Nassif R, Loughran S, Moyes C, MacKenzie K (2005): Negative pathology following endoscopic resection of T1a squamous carcinoma of the glottis *The Journal of Laryngology & Otology* 119, 592-594

Nawka T, Martin A, Caffier PP (2013): Mikrolaryngoskopie und Phonomikrochirurgie HNO 61, 108-116

Neid M, Tannapfel A (2009): Intraepitheliale Plattenepithelneoplasie (WHO 2005) HNO 57, 181-188

Nemec SF, Krestan CR, Noebauer-Huhmann IM, Formanek M, Frühwald J, Peloschek P, Kainberger F, Czerny C (2009): Radiologische Normalanatomie des Larynx und Pharynx sowie bildgebende Techniken Der Radiologe 49, 8-16

Newhouse ML (1969): A study of the mortality of workers in an asbestos factory British Journal of Industrial Medicine 26, 294-301

Nibu K, Kamata S, Kawabata K, Nakamizo M, Nigauri T, Hoki K (1997): Partial laryngectomy in the treatment of radiation-failure of early glottic carcinoma Head Neck 19, 116-120

Nichols RD, Mickelson SA (1991): Partial laryngectomy after irradiation failure Ann Otol Rhinol Laryngol 100, 176-180

Nur DA, Oguz C, Kemal ET, Ferhat E, Sulen S, Emel A, Munir K, Ann CS, Mehmet S (2005): Prognostic factors in early glottic carcinoma implications for treatment Tumori 91, 182-187

Oreggia F, De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL (2001): Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay Oral Oncology 37, 141-145

Outzen KE, Illum P (1995): CO₂-laser therapy for carcinoma of the larynx J Laryngol Otol 109, 111-113

Pantel M, Guntinas-Lichius O (2012): Larynxkarzinom HNO 60, 32-40

Piazza C, Peretti G, Cattaneo A, Garrubba F, De Zinis L, Nicolai P (2007): Salvage surgery after radiotherapy for laryngeal cancer: From endoscopic resections to open-neck partial and total laryngectomies Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery 133, 1037-1043

Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J (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

Probst R, Grevers G, Iro H: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 2. korr. u. aktualisierte Auflage. Thieme, Stuttgart 2004

Puxeddu R, Piazza C, Mensi MC, Ledda GP, Argiolas F, Peretti G (2004): Carbon Dioxide Laser Salvage Surgery after Radiotherapy Failure in T1 and T2 Glottic Carcinoma Otolaryngology -- Head and Neck Surgery 130, 84-88

Quer M, Leon X, Orus C, Venegas P, Lopez M, Burgues J (2000): Endoscopic laser surgery in the treatment of radiation failure of early laryngeal carcinoma *Head Neck* 22, 520-523

Raitiola H, Pukander J (2000): Symptoms of laryngeal carcinoma and their prognostic significance *Acta Oncol* 39, 213-216

Raitiola H, Wigren T, Pukander J (2000): Radiotherapy outcome and prognostic factors in early glottic carcinoma *Auris Nasus Larynx* 27, 153-159

Rödel RM, Matthias C, Wolff HA, Schindler P, Aydin T, Christiansen H (2010): Transoral laser microsurgery for recurrence after primary radiotherapy of early glottic cancer *Auris Nasus Larynx* 37, 474-481

Rödel RM, Steiner W, Muller RM, Kron M, Matthias C (2009): Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure *Head Neck* 31, 583-592

Rübe C, Micke O, Grevers G, Rohloff R, Kaufmann H, Busch M, Willich N (1997): Primäre Strahlentherapie des Larynxkarzinoms *Strahlentherapie und Onkologie* 173, 83-90

Rubinstein M, Armstrong W (2011): Transoral laser microsurgery for laryngeal cancer: A primer and review of laser dosimetry *Lasers in Medical Science* 26, 113-124

Rudert HH, Werner JA, Hoft S (1999): Transoral carbon dioxide laser resection of supraglottic carcinoma *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108, 819-827

Saba NF, Wadsworth JT, Beitler JJ, Khuri FR: *Diagnosis and Multidisciplinary Treatment of Laryngeal Cancers*
Head and Neck Cancer; hrsg v. Bernier J; Springer New York 2011, 471-481

Sadri M, McMahon J, Parker A (2006): Laryngeal dysplasia: aetiology and molecular biology *J Laryngol Otol* 120, 170-177

Santoro R, Meccariello G, Mannelli G, Bini B, Paiar F, Gallo O (2013): Surgical options in radiotherapy-failed early glottic cancer *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1-9

Schwaab G, Mamelle G, Lartigau E, Parise Jr O, Wibault P, Lubinski B (1994): Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy *The American Journal of Surgery* 168, 474-475

Sewnaik A, Meeuwis CA, van der Kwast TH, Kerrebijn JD (2005): Partial laryngectomy for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy *Head Neck* 27, 101-107

Shah JP, Loree TR, Kowalski L (1990): Conservation surgery for radiation-failure carcinoma of the glottic larynx *Head & Neck* 12, 326-331

Silver C, Beitler J, Shaha A, Rinaldo A, Ferlito A (2009): Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 266, 1333-1352

Simon C, Plinkert PK (2008): Multimodale Therapiestrategien bei der Behandlung von Kopf- und Halskarzinomen *HNO* 56, 575-584

Sinha PP (1987): Radiation therapy in early carcinoma of the true vocal cords (stage I and II) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13, 1635-1640

Sjögren E, Wiggenraad RJ, Cessie S, Snijder S, Pomp J, Jong R (2009): Outcome of radiotherapy in T1 glottic carcinoma: a population-based study *Eur Arch Oto Rhino Laryngology* 266, 735-744

Smith EM, Summersgill KF, Allen J, Hoffman HT, McCulloch T, Turek LP, Haugen TH (2000): Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109, 1069-1076

Spriano G, Pellini R, Romano G, Muscatello L, Roselli R (2002): Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure *Head Neck* 24, 759-765

Steiner W (1988): Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumours of the upper aero-digestive tract *Advances in oto-rhino-laryngology* 39, 135-144

Steiner W (1993): Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas *Am J Otolaryngol* 14, 116-121

Steiner W: Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege : Schwerpunkt Tumorchirurgie ; 8 Tabellen. Thieme, Stuttgart [u.a.] 1997

Steiner W (2003): Irrwege in der Onkologie *Laryngo-Rhino-Otol* 82, 764,765

Steiner W (2005): Laserchirurgie des Rachen- und Kehlkopfkarcinoms: Ein Weg zur Vermeidung der Laryngektomie *Dtsch Arztebl* 102, 41-

Steiner W, Ambrosch P: Endoscopic laser surgery of the upper aerodigestive tract : with special emphasis on cancer surgery. New York : Thieme, Stuttgart 2000

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

Steiner W, Fierek O, Ambrosch P, Hommerich CP, Kron M (2003): Transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma of the base of the tongue *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129, 36-43

Steiner W, Jaumann MP, Pesch HJ (1980): Endoscopic laser surgery of the larynx *Ther Umsch* 37, 1103-1109

Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M (2004): Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy *Head & Neck* 26, 477-484

Steinkamp HJ, Heim T, Zwicker C, Mathe F, Felix R (1993a): Feasibility of the differential diagnostic imaging of neck lymphomas *Aktuelle Radiol* 3, 226-237

Steinkamp HJ, Knobber D, Schedel H, Maurer J, Felix R (1993b): Palpation and sonography in after-care of head-neck tumor patients: comparison of ultrasound tumor entity parameters *Laryngorhinotologie* 72, 431-438

Stell PM, McGill T (1973): Asbestos and Laryngeal Carcinoma *The Lancet* 302, 416-417

Strong MS (1975): Laser excision of carcinoma of the larynx *Laryngoscope* 85, 1286-1289

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

Strutz J, Mann WJ: *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf-und Halschirurgie*. Georg Thieme Verlag 2009

Swoboda H, Denk DM (1998): Diagnosis and therapy of laryngeal carcinoma *Radiologe* 38, 83-92

Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, et al. (2002): Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study *Cancer Causes Control* 13, 957-964

Teschke R, Göke R: *Alkohol und Krebs*
Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten; hrsg v. Singer M, Teysen S; Springer Berlin Heidelberg 2005, 349-364

Theissing J, Rettinger G, Werner JA: *HNO-Operationslehre: mit allen wichtigen Eingriffen*. 4. Auflage. Thieme, Stuttgart 2006

Thekdi AA, Ferris RL (2002): Diagnostic assessment of laryngeal cancer *Otolaryngol Clin North Am* 35, 953-969, v

Thurnher D, Erovic BM, Frommlet F, Brannath W, Ehrenberger K, Jansen B, Selzer E, Grasl MC (2008): Challenging a dogma – Surgery yields superior long-term results for T1a squamous cell carcinoma of the glottic larynx compared to radiotherapy *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 34, 692-698

Toma M, Nibu K, Nakao K, Matsuzaki M, Mochiki M, Yuge T, Terahara A, Sugasawa M (2002): Partial laryngectomy to treat early glottic cancer after failure of radiation therapy *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128, 909-912

Tureson I, Sandberg N, Mercke C, Johansson KA, Sandin I, Wallgren A (1991): Primary radiotherapy for glottic laryngeal carcinoma stage I and II. A retrospective study with special regard to failure patterns *Acta Oncol* 30, 357-362

Vaughan CW, Strong MS, Jako GJ (1978): Laryngeal carcinoma: transoral treatment utilizing the CO2 laser *Am J Surg* 136, 490-493

Vogl T, Steger W, Grevers G, Schramm A, Lissner J (1990): MRT of tumors of the larynx and hypopharynx using Gd-DTPA: clinical value *Rofo* 152, 405-411

Watters GW, Patel SG, Rhys-Evans PH (2000): Partial laryngectomy for recurrent laryngeal carcinoma *Clin Otolaryngol Allied Sci* 25, 146-152

Werner JA, Lippert BM, Schunke 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, 748-755

Wittekind C, Tischoff I (2004): Tumorklassifikationen *Der Pathologe* 25, 481-491

Wustrow TP (1994): 65th Annual Meeting of the German ENT Specialty, Head and Neck Surgery Society in Chemnitz 1994. *Laryngology Laryngorhinootologie* 73, 506-507

Yiotakis J, Stavroulaki P, Nikolopoulos T, Manolopoulos L, Kandiloros D, Ferekidis E, Adamopoulos G (2003): Partial laryngectomy after irradiation failure *Otolaryngol Head Neck Surg* 128, 200-209

Young VN, Mangus BD, Bumpous JM (2008): Salvage Laryngectomy for Failed Conservative Treatment of Laryngeal Cancer *The Laryngoscope* 118, 1561-1568

Zbaren P, Becker M, Lang H (1997): Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology *Eur Arch Otorhinolaryngol* 254 Suppl 1, S117-122

Zeitels SM, Burns JA, Lopez-Guerra G, Anderson RR, Hillman RE (2008): Photoangiolytic laser treatment of early glottic cancer: a new management strategy *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 199, 3-24

Danksagung

Diese Arbeit wurde in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen angefertigt. Ich danke allen, die direkt oder indirekt an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ralph Rödel für die Überlassung des Themas der Dissertation sowie im Besonderen für die stets freundliche und engagierte Betreuung der Dissertationsarbeit. Darüber hinaus danke ich ihm für die zahlreichen hilfreichen Anregungen und die Unterstützung während der Anfertigung der Arbeit.