

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Rudolf Hagen

**„Salvage Surgery“ bei Patienten mit Rezidivtumoren des
Larynx und Hypopharynx nach organerhaltendem
Behandlungsschema**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Julian Manuel Stapf
aus Würzburg

Würzburg, März 2009

Referent: Professor Dr. med. R. Hagen

Koreferent: Professor Dr. med. Dr. med. dent. A. Kübler

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

13.03.2009

Der Promovend ist Zahnarzt

Meiner lieben Familie

| | | |
|------------|---|---------------|
| I | <u>EINLEITUNG</u> | - 1 - |
| 1.1 | KARZINOME DES LARYNX UND HYPOPHARYNX | - 1 - |
| 1.2 | THERAPIEKONZEPTE FORTGESCHRITTENER TUMORE DES LARYNX UND HYPOPHARYNX: PRIMÄRE LARYNGEKTOMIE VERSUS ORGANERHALTENDE MULTIMODALE BEHANDLUNGSKONZEPTE | - 3 - |
| 1.2.1 | ENTWICKLUNGEN IN DER RADIOTHERAPIE | - 4 - |
| 1.2.2 | ROLLE DER SYSTEMISCHEN CHEMOTHERAPIE BEI DER BEHANDLUNG VON PLATTENEPIHELKARZINOMEN DES OBEREN AERODIGESTIVTRAKTES | - 5 - |
| 1.2.3 | CISPLATIN ALS CHEMOTHERAPEUTIKUM | - 6 - |
| 1.2.4 | PACLITAXEL ALS CHEMOTHERAPEUTIKUM | - 7 - |
| 1.2.5 | THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN BEI TUMORREZIDIV NACH RADIOCHEMOTHERAPIE BEI FORTGESCHRITTENEN KARZINOMEN DES LARYNX UND HYPOPHARYNX | - 8 - |
| 1.2.6 | ERGEBNISSE ORGANERHALTENDER THERAPIEKONZEPTE IN DER LITERATUR | - 9 - |
| 1.3 | STELLENWERT DER ‚SALVAGE SURGERY‘ | - 11 - |
| II | <u>MATERIAL UND METHODEN</u> | - 13 - |
| 2.1 | PATIENTENKOLLEKTIV | - 13 - |
| 2.2 | WÜRZBURGER BEHANDLUNGSSHEMA | - 14 - |
| 2.3 | ERHOBENE PARAMETER | - 17 - |
| 2.3.1 | PATIENTENCHARAKTERISTIKA | - 17 - |
| 2.3.1.1 | Tumorlokalisation und TNM-Klassifikation | - 17 - |
| 2.3.1.2 | Begleiterkrankungen | - 23 - |
| 2.3.1.3 | Verlauf der Kehlkopf erhaltenden Therapie | - 24 - |
| 2.3.2 | CHIRURGISCHE TECHNIK DER „SALVAGE SURGERY“ | - 24 - |
| 2.3.3 | GESAMTÜBERLEBEN UND TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN | - 25 - |
| 2.3.4 | POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN | - 26 - |
| 2.4 | METHODIK | - 27 - |
| 2.4.1 | DATENERHEBUNG | - 27 - |
| 2.4.2 | AUSWERTUNG | - 28 - |
| III | <u>ERGEBNISSE</u> | - 30 - |
| 3.1 | PATIENTEN MIT LOKALEM TUMORREZIDIV NACH INDUKTIONSHEMOTHERAPIE UND PRIMÄRER RADIOTHERAPIE | - 31 - |
| 3.1.1 | TUMORCHARAKTERISTIKA BEI ERSTDIAGNOSE | - 31 - |
| 3.1.2 | PATIENTENCHARAKTERISTIKA | - 32 - |
| 3.1.3 | BEHANDLUNGSVERLAUF UND SALVAGE SURGERY | - 33 - |
| 3.1.4 | POSTOPERATIVER ONKOLOGISCHER VERLAUF | - 35 - |
| 3.1.5 | POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN | - 38 - |
| 3.1.5.1 | Wundheilungsstörungen und pharyngokutane Fisteln | - 38 - |
| 3.1.5.2 | Nahrungsaufnahme | - 39 - |
| 3.1.5.3 | Stimmbildung | - 40 - |
| 3.1.5.4 | Weitere Komplikationen | - 40 - |
| 3.1.6 | SCHMERZMEDIKATION | - 42 - |
| 3.2 | PATIENTEN MIT PERSISTIERENDEN SUSPEKTEN LYMPHKNOTEN NACH INDUKTIONSHEMOTHERAPIE UND PRIMÄRER RADIOTHERAPIE | - 42 - |
| 3.2.1 | TUMORCHARAKTERISTIKA BEI ERSTDIAGNOSE | - 42 - |

| | | |
|-------------------|---|---------------|
| 3.2.2 | PATIENTENCHARAKTERISTIKA | - 43 - |
| 3.2.3 | BEHANDLUNGSVERLAUF UND SALVAGE SURGERY | - 44 - |
| 3.2.4 | POSTOPERATIVER ONKOLOGISCHER VERLAUF | - 45 - |
| 3.2.5 | POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN | - 48 - |
| 3.2.6 | SCHMERZMEDIKATION | - 51 - |
| 3.3 | PATIENTEN MIT SALVAGE SURGERY WEGEN LOKOREGIONÄREN REZIDIVEN | - 51 - |
| <u>IV</u> | <u>DISKUSSION</u> | - 57 - |
| <u>V</u> | <u>ZUSAMMENFASSUNG</u> | - 64 - |
| <u>IV</u> | <u>ANHANG</u> | - 66 - |
| <u>VII</u> | <u>LITERATURVERZEICHNIS</u> | - 67 - |

I Einleitung

1.1 Karzinome des Larynx und Hypopharynx

Bösartige Tumore stellen aktuell die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes lag im Jahr 2004 die Zahl an Todesfällen durch bösartige Neubildungen in Deutschland mit 214 863 unmittelbar hinter der, die durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht wurde (368 472). Prozentual machen Krebserkrankungen ca. 26% aller Todesursachen aus [95]. Die Tendenz ist steigend. Die höchste Inzidenz weist das Prostatakarzinom beim Mann und der Brustkrebs bei der Frau auf [22]. Die Auswirkungen der verschiedenen Tumorerkrankungen auf den Alltag der Patienten in Form von funktionellen, kosmetischen und psychologischen Belastungen unterscheiden sich je nach Tumorentität, Behandlungsmethode und individuellen Eigenschaften.

Larynx- und Pharynxkarzinome gehören nicht zu den häufigsten Tumorerkrankungen, fordern aber sowohl einen hohen diagnostischen und therapeutischen Aufwand als auch eine aufwendige somatische, psychische und soziale Rehabilitation der Patienten. Die Wahl des Behandlungsschemas erfordert die Kenntnis aller zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und muss auf den individuellen Fall abgestimmt werden. Histologisch sind Larynx- und Pharynxmalignome in über 90 Prozent invasiv wachsende Plattenepithelkarzinome (PECA) [106]. Schätzungen für das Jahr 2002 zufolge macht das Larynxkarzinom mit 3.250 Neuerkrankungen in Deutschland die häufigste bösartige Neubildung der oberen Luft- und Speisewege aus, wobei Männer rund sechsmal häufiger betroffen sind als Frauen [34]. Der Altersgipfel dieser meist mit Alkohol- und Tabakkonsum in Zusammenhang stehenden Erkrankungen liegt um die sechste und siebte Lebensdekade [52].

Für die Prognose der Larynx- und Hypopharynxkarzinome spielt neben der Lokalisation und der damit verbundenen Metastasierungstendenz die Tumorgröße eine entscheidende

Rolle. Für sich genommen sind eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumorgewebes oder eine strahlentherapeutische Behandlung geeignet, eine Heilung herbeizuführen. Der Behandlung mit Medikamenten, also der Chemotherapie, kommt eine adjuvante Rolle zu, da eine Heilung durch Chemotherapie alleine nicht erwartet werden kann. Frühzeitig erkannte Karzinome können sowohl durch chirurgische als auch radiotherapeutische Behandlungsverfahren meistens mit Erhalt von Teilen des Kehlkopfes behandelt werden [4, 59]. Ob bei fortgeschrittenen Tumoren des Larynx oder Hypopharynx eine chirurgische Teilresektion des Kehlkopfes möglich ist oder eine vollständige Laryngektomie erfolgen muss, hängt vor allem von der Ausdehnung und dem Wachstumsmuster des jeweiligen Karzinoms ab. Hinsichtlich der onkologischen Behandlungsergebnisse zeigen frühe Tumorstadien signifikant höhere Überlebensraten als fortgeschrittene Tumore. Im Falle eines glottischen Karzinoms des Larynx sinkt die krankheitsbezogene Überlebenswahrscheinlichkeit in einer Studie von Jørgensen et al. vom Stadium T1 nach T4 beispielsweise von 98,8% auf 37,1% [51]. Eine Prognoseverbesserung könnte somit durch eine konsequente Früherkennung realisiert werden. Insbesondere glottische Karzinome werden durch das Auftreten einer Heiserkeit frühzeitig symptomatisch. Der Zeitraum, welcher zwischen erstmaligem Auftreten eines Symptoms (meist Heiserkeit, unbestimmte Halsbeschwerden oder Schluckstörungen) bis zur endgültigen Diagnosestellung vergeht, beträgt nach Untersuchungen der AO/HNO (Arbeitsgemeinschaft Klinische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde) bei Larynxkarzinomen im Mittel jedoch über 100 Tage [14]. Auch beim Hypopharynxkarzinom führt eine frühe Diagnosestellung zu besseren Heilungsraten. Tumoren in frühen Stadien sind jedoch aufgrund der fehlenden Symptome in der Regel nur als Zufallsbefund zu erfassen [114]. Demnach werden Patienten oft erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium mit der Diagnose „Krebs“ konfrontiert.

Einen wichtigen Aspekt stellt die Metastasierung der Karzinome des Larynx und Hypopharynx dar. Diese erfolgt in aller Regel in die regionären Lymphknoten des Halses. Dabei weist das glottische Karzinom als Besonderheit eine sehr geringe Metastasierungstendenz verglichen mit der häufigen Metastasierungsrate der supraglottischen, subglottischen oder pharyngealen Karzinome auf [10, 106]. Fernmetastasen sind eher selten und finden sich meist in der Lunge, in der Leber oder

im Skelett [14]. Nicht selten kommt es durch die Noxen bedingte Schädigung der Schleimhäute des oberen Aerodigestivtraktes zum Auftreten von Zweitumoren an anderen Stellen.

1.2 Therapiekonzepte fortgeschrittener Tumore des Larynx und Hypopharynx: Primäre Laryngektomie versus organerhaltende multimodale Behandlungskonzepte

Fortgeschrittene Karzinome des Larynx und Hypopharynx können einer operativen Behandlung zugeführt werden, sofern die Ausdehnung und Lokalisation dies zulässt. Hierbei stellt sich immer die Frage nach der Möglichkeit eines chirurgischen Erhaltes von Teilen des Kehlkopfes. Eine totale Laryngektomie wird erforderlich, wenn die notwendige radikale Entfernung des Tumors den Erhalt von Larynxstrukturen nicht gestattet. Die Folgen für den Patienten bestehen aus dem Verlust des stimmbildenden Organs, einem permanenten Tracheostoma und einer vollständigen Trennung von Luft- und Speisewegen. Insbesondere das nach außen hin erkennbare Tracheostoma mit seinen Folgen (rezidivierende Bronchitiden, Notwendigkeit der Pflege, soziale Stigmatisierung) [79] wirkt auf die betroffenen Patienten abschreckend. Um eine Laryngektomie bei fortgeschrittenen Tumoren zu vermeiden, wurden Therapieverfahren entwickelt, die aus funktionellen Gründen den Erhalt des Kehlkopfes ermöglichen sollen.

Die nicht-chirurgischen, organerhaltenden Therapieverfahren haben in der Vergangenheit eine Entwicklung erfahren, die zu einer Modifizierung der Bestrahlungsstrategien und der Einführung neuer Substanzen bei der chemotherapeutischen adjuvanten Behandlung geführt haben.

1.2.1 Entwicklungen in der Radiotherapie

Die Strahlentherapie wird seit über 100 Jahren gegen bösartige Tumore eingesetzt. Ihre Wirkungsweise beruht auf einer Hemmung der Zellteilung durch Veränderungen des Erbgutes. Die Tumorzelle weist eine im Vergleich zu gesundem Gewebe eingeschränkte Reparaturfähigkeit auf. Die Strahlentherapie ist eine lokale Therapie, die das innerhalb des Bestrahlungsfeldes befindliche Tumorgewebe kontrollieren soll.

In den letzten 20 Jahren konnte die Effizienz der Strahlentherapie verbessert werden. Neben modernen hochleistungsfähigen Linearbeschleunigern und präziseren Bildgebungsverfahren (Dünnschicht-CT, MRT, PET mit neuartigen Tracern) tragen modifizierte Fraktionierungsschemata dazu bei [58]. Hierunter fallen die hyperfraktionierte und akzelerierte Strahlentherapie, bei der die tägliche Dosis auf zwei Sitzungen verteilt wird (Hyperfraktionierung, z.B. 2x 1,2 Gy pro Tag) bzw. mit einer erhöhten Tagesdosis von über 2 Gy (Akzelerierung, z.B. 2x 1,6 Gy pro Tag) gearbeitet wird. Die zuvor übliche konventionelle Fraktionierung verwendete 1x 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag für 6-7 Wochen bis zum Erreichen der angestrebten Gesamtdosis [25]. Aktuell wird in vielen Protokollen [60, 99] auch das Prinzip eines „concomitant boost“ umgesetzt. Nicht makroskopisch befallene, dem Tumor angrenzende Regionen erhalten so eine schonendere, konventionell fraktionierte Bestrahlung während die Regionen mit erkennbarem Tumorwachstum mit einer hyperfraktionierten und/oder akzelerierten Bestrahlung behandelt werden. [25]. Weitere Fortschritte konnten außerdem durch die so genannte intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) erzielt werden, die eine noch bessere Anpassung der Bestrahlungsfelder mit möglichst großer Schonung der Risikoorgane im Kopf-Halsbereich ermöglichen soll. Dadurch kann sowohl die lokale Strahlendosis erhöht, als auch die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen, wie z.B. Mundtrockenheit und Schleimhautschädigungen verringert werden [12, 81].

Diese Weiterentwicklungen haben zu einer Verbesserung der strahlentherapeutischen Ergebnisse bei Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege geführt. So bietet die Radiotherapie grundsätzlich die Möglichkeit, ein Karzinom des Larynx oder Hypopharynx zu kurieren. Der onkologische Stellenwert einer alleinigen primären Radiotherapie wird in der Literatur intensiv diskutiert [8, 26, 49, 69, 83].

1.2.2 Rolle der systemischen Chemotherapie bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes

Bereits in den siebziger Jahren kam man zu dem Erkenntnis, dass Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege chemotherapiesensibel sind und auch bei größeren Tumoren eine nahezu komplette Remission erreicht werden kann [25, 83]. Es zeigte sich jedoch, dass selbst durch Probebiopsien gesicherte Vollremissionen in der Regel nicht einer Heilung entsprachen und Rezidive in relativ kurzer Zeit auftraten [83]. Der Stellenwert einer alleinigen Chemotherapie wird somit entweder in ihrem adjuvanten oder palliativen Charakter gesehen. Durch eine Kombination verschiedener Chemotherapeutika konnte die Ansprechrate des Tumors erhöht werden, aber es ergab sich keine Verbesserung der Überlebenszahlen gegenüber einer Monotherapie [19].

Die Einführung der adjuvanten Chemotherapie in multimodale Therapiekonzepte hat gezeigt, dass die onkologischen Ergebnisse verbessert werden konnten. Der Erfolg dieser Kombinationen hat dazu geführt, dass sich der multimodale Therapieansatz in der kurativen Behandlung von Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie durchgesetzt hat. Die Überlegenheit einer neoadjuvanten oder simultanen Radiochemotherapie (RTCT) gegenüber einer alleinigen Radiotherapie zeigte sich in einer Meta-Analyse von Pignon [77]. Bei über 10.000 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in der Kopf-Hals-Region aus 70 Studien führte die simultane Radiochemotherapie bei inoperablen Karzinomen zu einer statistischen Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 8%. Auch die lokoregionäre Kontrolle konnte so signifikant verbessert werden [26, 31, 69].

Die neoadjuvante Chemotherapie (sog. Induktionschemotherapie als einleitende Behandlung vor einer definitiven Bestrahlung oder Operation) soll eine initiale Tumorverkleinerung („downstaging“), eine Sensibilisierung für die Strahlentherapie und eine Eliminierung von Mikrometastasen bewirken. Aus dem Ansprechverhalten des Tumors auf die Induktionschemotherapie wird abgeleitet, wie der individuelle Tumor auf eine anschließende Strahlentherapie reagieren wird [28, 49]. Ensley [28] berichtet von einem Kollektiv von 60 Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen

des Larynx, bei denen eine initiale Chemotherapie durchgeführt wurde. 42 Patienten zeigten eine deutliche Tumorremission und wurden als Responder eingestuft. 41 der Responder (97,6%) zeigten anschließend das erhoffte Ansprechen unter der nachfolgenden Bestrahlung. Unter den 18 Nonrespondern (= kein Ansprechen auf die Induktionschemotherapie) konnte dies hingegen nur bei einem Patienten (5,5%) beobachtet werden. Daraus wurde geschlossen, dass bei einem chirurgisch resezierbaren Tumor, der keine signifikante Regression auf die Induktionschemotherapie zeigt, über ein chirurgisches Vorgehen anstelle einer anschließenden primären Radiotherapie nachgedacht werden sollte.

1.2.3 Cisplatin als Chemotherapeutikum

Der Metallkomplex cis-Diammindichloroplatin (II) oder Cisplatin wurde bereits 1979 klinisch eingesetzt und zählt derzeit zu den am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika [111]. Über den Wirkmechanismus von Cisplatin, der letztendlich auf einer Bindung des Metallkomplexfragments an die DNS beruht, sind gerade in den letzten Jahren detaillierte biochemische Arbeiten veröffentlicht worden [104]. Hohe Ansprechraten werden hierbei bei der Erstbehandlung von Bronchial-, Hoden- und Ovarialkarzinomen als auch bei Tumoren der Kopf-Hals-Region vor allem durch die Anwendung von Kombinationstherapien beschrieben [35]. Speziell im Falle der Kopf-Halstumore wird eine Ansprechrate von 80-90% angegeben.

Nebenwirkungen, die mit der Behandlung durch Cisplatin einhergehen können, sind Übelkeit, Erbrechen und schwere Nierenschädigungen.

Forschungen haben ergeben, dass diese jedoch durch den intensiven Einsatz von Diuretika [39] und 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor-Antagonisten [37] deutlich vermindert werden können.

1.2.4 Paclitaxel als Chemotherapeutikum

In den letzten Jahren hat neben den traditionell eingesetzten Chemotherapeutika das erstmals 1963 aus einem Extrakt der Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnene Paclitaxel in der nicht-chirurgischen Therapie des Larynx- und Hypopharynxkarzinoms zunehmende Verwendung gefunden. Sein Wirkmechanismus basiert auf der Bindung an Mikrotubuli, wodurch diese stabilisiert werden und die sich teilenden Zellen in der Mitose festgehalten werden (= Eingriff in das dynamische Gleichgewicht zwischen den Tubulinheterodimeren und ihrer polymerisierten Form, den Mikrotubuli) [87]. Die Folge dieser Stabilisierung – ein eingeschränktes Teilungsverhalten - wurde zwar mehrfach ausgewertet [64, 80, 84, 85], die genauen molekularen Mechanismen der kovalenten Bindungen mit den Mikrotubuli konnten bislang jedoch noch nicht ausreichend geklärt werden [23].

Obwohl maligne, transformierte Zellen durch ihre unkontrollierte Vermehrung am stärksten von diesem Paclitaxel Effekt betroffen sind, bleibt eine Wirkung auf gesunde, sich häufig teilende Zellen nicht aus. Daraus erklären sich die Nebenwirkungen der Behandlung mit Paclitaxel [86] wie Neutropenie, Thrombosen, Thrombozytopenien, periphere Neuropathien, Mundtrockenheit und Erbrechen [3, 44, 98].

Nach zahlreichen pharmakologischen Tests und Untersuchungen des therapeutischen Potentials und der Verträglichkeit erfolgte die erste Zulassung von Paclitaxel unter dem Handelsnamen Taxol® im Dezember 1993 in Deutschland zur Therapie des Ovarialkarzinoms. Aufgrund hoher Ansprechraten - besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Chemotherapeutika (bis 70%) [67] – hat Paclitaxel hier einen festen Platz gefunden und wird in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin als Medikament der ersten Wahl empfohlen [107]. Es liegt zudem eine Reihe von Phase-II-Untersuchungen zu weiteren Karzinomen (Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, Magenkarzinom, Prostatakarzinom, Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches u.a.) vor, bei denen mitunter viel versprechende Ergebnisse erzielt werden konnten [2]. Herauszuheben sind im Zusammenhang mit dieser Arbeit die bisherigen Untersuchungen an Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes. Auch hier wird die radiosensibilisierende Wirkung [30] von Paclitaxel genutzt. Bei fortgeschrittenen Karzinomen dieser Region werden in der Literatur Ansprechraten bei Paclitaxel-

Monotherapie von 23-42% [19], bei Kombination mit weiteren Chemotherapeutika von 42-100% [19, 27, 30] und bei simultaner Radiochemotherapie von 60-83 % [30, 32, 74] angegeben. Trotz des toxischen Charakters [32], wird von einer guten Verträglichkeit berichtet [27, 31]. Hinsichtlich des Organerhaltes bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen wurden viel versprechende Ergebnisse ermittelt [19, 27, 69]. Gerade die große Anzahl an Variablen in den derzeit laufenden Studien (Auswahl der Fraktionierung der Strahlentherapie, Auswahl des Chemotherapeutikums, die Art deren Kombination, unterschiedliche Tumorlokalisation, unterschiedliche Konstitution der Patienten und andere) erschweren die Festlegung des effektivsten Therapieschemas. Ein Vergleich der onkologischen und funktionellen Ergebnisse der verschiedenen Therapieverfahren ist daher sehr schwierig.

1.2.5 Therapeutische Möglichkeiten bei Tumorrezidiv nach Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Karzinomen des Larynx und Hypopharynx

Führt die primäre Radiochemotherapie eines fortgeschrittenen Karzinoms des Larynx oder Hypopharynx nicht zu einer vollständigen Rückbildung des Primärtumors oder seiner lymphogenen Metastasen, so geht von dem verbliebenen Tumorgewebe ein Tumorrezidiv aus. Dies kann im Sinne eines lokalen Rezidives von dem an der Schleimhaut lokalisierten Primärtumor ausgehen oder als regionäres Rezidiv in dem lymphatischen Drainagesystem des Halses auftreten. Erscheint die operative Entfernung des Rezidivtumors noch möglich, so kann diese unter der Bezeichnung ‚Salvage surgery‘ oder Rettungschirurgie vorgenommen werden. Die radikale chirurgische Entfernung des Rezidivtumors ist dann die einzige Möglichkeit, eine Heilung von dem Tumor zu bewirken. Eine erneute Bestrahlung ist wegen des zu erwartenden Gewebeschadens in der Regel nicht mehr möglich. Ist das Rezidiv im Larynx oder Hypopharynx lokalisiert, so wird die Entfernung in den meisten Fällen eine Laryngektomie erforderlich machen und nur in ausgewählten Fällen einen Erhalt in Form einer Teilresektion des Organs ermöglichen. Ist das Rezidiv allein in den Lymphknoten lokalisiert, so wird nach Ausschluss eines persistierenden Primärtumors

eine Ausräumung der Halslymphknoten (Neck dissection) durchgeführt.

1.2.6 Ergebnisse organerhaltender Therapiekonzepte in der Literatur

Über den Versuch des Erhalts des Larynx bei fortgeschrittenen resezierbaren Larynx- und Hypopharynxkarzinomen sind viele Ergebnisse publiziert worden. Bereits Mitte der 70er Jahre zeigte eine Studie aus Amsterdam [17], dass durch primäre Radiotherapie mit Salvage Surgery in „Reserve“ auch bei fortgeschrittenen Tumoren des Larynx hinsichtlich der Überlebenszahlen vergleichbare Ergebnisse zu erzielen sind wie nach primärer radikaler Chirurgie. Die Gruppe um Harwood in Toronto [38] und Jørgensen [51] in Dänemark berichtete ebenfalls über ähnliche onkologische Ergebnisse wie nach initial-chirurgischem Vorgehen. Der Organerhalt gelang dabei bei 50-70 Prozent der Überlebenden.

Im Jahr 1990 begann die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [61] eine prospektive randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich eines organerhaltenden Behandlungsschemas - basierend auf Induktionschemotherapie mit anschließender definitiver Bestrahlung nach kompletter Tumorremission - mit einem konservativ operativem Vorgehen und postoperativer Bestrahlung bei Patienten mit einem Karzinom im Hypopharynx. Lefebvre berichtete hierbei über gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich der Überlebensraten der beiden Gruppen bei einem geschätzten Organerhalt von 42% im radiochemotherapeutisch behandelten Kollektiv nach drei Jahren [61].

Die ‚Department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group‘ um Wolf et al. [110] stellte 1991 eine randomisierte prospektive Studie vor, bei der 332 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren des Larynx im Stadium III oder IV entweder einer Induktionschemotherapie mit anschließender Bestrahlung nach mindestens 50% klinisch beurteilter Tumorremission oder alternativ einer primären radikalen Chirurgie mit postoperativer Radiotherapie unterzogen wurden. Bei gleicher 2-Jahres-Überlebensrate wie in der chirurgischen Kontrollgruppe wurde bei den primär radiochemotherapierten Patienten der Organerhalt bei 64 Prozent der Überlebenden

erzielt.

In Deutschland wurden an der Universitätsklinik Würzburg von 1996 bis 2001 50 Patienten nach organerhaltendem Behandlungsschema (siehe Absatz 2.1) therapiert. Bei einer durchschnittlichen Nachsorge von 25 Monaten berichteten Pfreundner et al. [76] über einen Larynxerhalt bei 84% der Patienten. Die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate mit einem intakten Kehlkopf lag bei 60%.

Untersuchungen von Dietz et al. in Heidelberg ergaben nach einjährigem Follow up einen Organerhalt mit persistierender Remission bei 71 Prozent der Patienten mit fortgeschrittenem Larynx- oder Hypopharynxkarzinom (Stage II und III) nach simultaner Radiochemotherapie mit Carboplatin [24].

Eine Studie der National Cancer Institute Cooperative Trial Head and Neck Intergroup (R91-11) [31] an 547 Patienten mit fortgeschrittenen resektablen glottischen und supraglottischen Karzinomen des Larynx untersuchte 2003 die Ergebnisse nach simultaner Radiochemotherapie mit Cisplatin, nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und Fluorouracil und nach alleiniger Strahlentherapie im Vergleich. Nach zwei Jahren war der Larynx bei 88 % der Patienten nach simultaner Radiochemotherapie erhalten, während dies mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei 75 % und bei alleiniger Strahlentherapie bei 70 % erreicht wurde. Die lokoregionäre Kontrolle war mit 78% bei der simultanen Radiochemotherapie ebenfalls überlegen (bei Induktionschemotherapie 61% und bei alleiniger Bestrahlung 56 %). Darüber hinaus zeigte die Statistik hier deutliche Vorteile hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen bei Kombinationstherapien. Die toxische Belastung wird jedoch signifikant höher eingeschätzt. Bei allen drei Untergruppen wurden gleichwertige 2-Jahres-Überlebensraten erzielt.

Der Einsatz einer adäquaten Radiochemotherapie konnte in diesen Studien, wie auch anderen Studien zufolge, das Gesamtüberleben bei Patienten mit resektablen Tumoren gegenüber einer chirurgischen Sanierung mit postoperativer Bestrahlung nicht eindeutig verbessern [8, 69, 75]. Die Ergebnisse der Untersuchungen von modernen radiochemotherapeutischen Behandlungsverfahren zeigen jedoch, dass es möglich erscheint, bei gleichwertigen onkologischen Ergebnissen den Erhalt eines funktionellen Larynx erzielen zu können. Hierbei liegt die Aufmerksamkeit bei den radiochemotherapeutische Kombinationstherapien, die die Chancen auf den Organerhalt

verbessern konnten.

1.3 Stellenwert der ‚Salvage Surgery‘

Es gibt derzeit in der Literatur nur wenige Daten über die onkologischen Erfolgsraten und die postoperative Morbidität nach Salvage Surgery bei Nichterreichen des radiochemotherapeutisch erwünschten Heilungserfolges bei fortgeschrittenen Tumoren des Larynx und Hypopharynx. Die Rettungschirurgie kann im Rahmen der organerhaltenden Therapieverfahren als eine Chance angesehen werden, nach erfolglosem primären Therapieansatz durch eine radikale Operation eine Heilung des Patienten von seinem Tumorleiden herbeizuführen und muss dem Patienten daher bei fehlender Kontraindikation angeboten werden. Die Rettungschirurgie bei fortgeschrittenen Karzinomen des Larynx und Hypopharynx weist charakteristische Unterschiede zu einem primären operativen Vorgehen auf. Bestimmend hierfür sind die durch die erfolgte Bestrahlung verursachten lokalen Gewebeveränderungen sowie der reduzierte Allgemeinzustand des Patienten infolge der vorangegangenen Behandlung. Zu den allgemeinen postradiogenen Nebenwirkungen zählen Ödeme, Perichondritiden, Nekrosen und Hautveränderungen [59]. Besonders die aggressiveren hyperfraktionierten und akzelerierten Bestrahlungskonzepte ließen in der EORTC-Studie [47] die Rate der chronischen Therapiefolgen von 4 auf 14% ansteigen. Es wird angenommen, dass die Addition von Chemotherapie den unerwünschten gewebeschädigenden Nebeneffekt der Bestrahlung noch verstärkt [31, 33]. Vorbestrahltes Gewebe weist eine schlechtere Heilungsfähigkeit auf. Dadurch wäre zu erwarten, dass die Rettungschirurgie mit einer erhöhten Komplikationsrate belastet ist. Insbesondere die Salvage Laryngektomie weist durch die temporäre Eröffnung des Pharynxschlauches ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von pharyngokutanen Fisteln mit schlechter Heilungstendenz auf. Dem entsprechen die meisten Angaben in der Literatur [33, 82], auch wenn es Berichte von Patientenkollektiven gibt, die keine

relevante Verschlechterung der operationsbezogenen Morbidität verglichen mit einer primären Laryngektomie aufwiesen. Komplikationen haben negative Auswirkungen auf die Krankheitsverläufe sowie auf die Gesundheitskosten. Eine solche Zunahme der Komplikationen konnte für Eingriffe ohne Eröffnung des Pharynxschlauches wie eine 'Salvage' Neck dissection nicht nachgewiesen werden. Neben der erhöhten postoperativen Morbidität verdient die Heilungsrate nach Rettungschirurgie besonderes Augenmerk. In der Literatur gibt es Berichte von wenig überzeugenden onkologischen Ergebnissen nach Salvage Surgery bei Rezidiven fortgeschrittener Larynx- und Hypopharynxkarzinome. [13, 49, 53]. Clark et al. berichten in einer Studie über fünf von 18 Patienten, die sich nach primärer Radiotherapie einer Rettungsoperation unterzogen und bei einem durchschnittlichen Nachsorgezeitraum von nur 19 Monaten ein Rezidiv entwickelten, an dem die Patienten auch verstarben [13]. Nach Untersuchungen von Kraus et al. waren in einem Kollektiv von 31 Patienten sogar 24 Patienten (77,4%) nach Salvage Surgery von Tumorrezidiven bzw. unvollständiger Tumorsektion betroffen [53].

Insgesamt gibt es relativ wenige Informationen über die Ergebnisse einer Salvage Surgery wegen Rezidives nach modernen primären Radiochemotherapieprotokollen bei Patienten mit fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen. Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit sollen anhand eines definierten Patientenkollektivs die Möglichkeiten und Ergebnisse einer Salvage Surgery in einer solchen Situation untersucht und mit der vorhandenen Literatur verglichen werden.

II Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Seit 1996 wurde von der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten und der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg ein Therapiekonzept in Kooperation zur Behandlung fortgeschrittener Larynx- und Hypopharynx-Karzinome angewendet, das bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren des Larynx und Hypopharynx einen dauerhaften Kehlkopferhalt ermöglichen kann [46]. In Frage kamen alle Patienten mit einem Tumor, für dessen chirurgische Sanierung eine Kehlkopfentfernung erforderlich schien. Ziel der vorliegenden Behandlungsstrategie war der Erhalt des Kehlkopfes durch eine Induktionschemotherapie mit anschließender Bestrahlung bei hinreichendem Ansprechen. Eine solche gute Response auf die Chemotherapie wurde als positives Zeichen in Hinblick auf eine Strahlentherapie gewertet. Ein gleichwertiges onkologisches Ergebnis wie bei operativem Vorgehen wurde aufgrund der Literatur [38, 51, 110] und eigener erster Ergebnisse angenommen.

Patienten, bei denen Kontraindikationen bezüglich einer kurativen Radiochemotherapie vorlagen (z.B. Fernmetastasen) oder bei denen keine adäquate Compliance zu erwarten war (siehe Anhang) wurden ausgeschlossen.

Patienten, bei denen aufgrund der lokoregionären Tumorausdehnung trotz radikaler Laryngektomie mit Neck dissection keine vollständige Tumorresektion zu erwarten war, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Patienten, bei denen eine kurative Tumorresektion unter Erhalt von Kehlkopfstrukturen und guter Funktionalität zu erwarten war, wurden einer chirurgischen Teilresektion unterzogen.

Für diese Studie berücksichtigt wurden Patienten, die aufgrund eines guten Ansprechens auf die Induktionschemotherapie einer primären Radiotherapie zugeführt wurden, diese vollständig erhielten und anschließend ein locoregionäres Tumorrezidiv entwickelten.

Aufgenommen wurden auch Patienten mit einem locoregionärem Rezidiv, die auf eine Induktionschemotherapie nicht ausreichend ansprachen, die daraufhin empfohlene radikale Operation aber ablehnten und deshalb trotzdem einer primären Strahlentherapie nach dem unten weiter präzierten Schema unterzogen wurden.

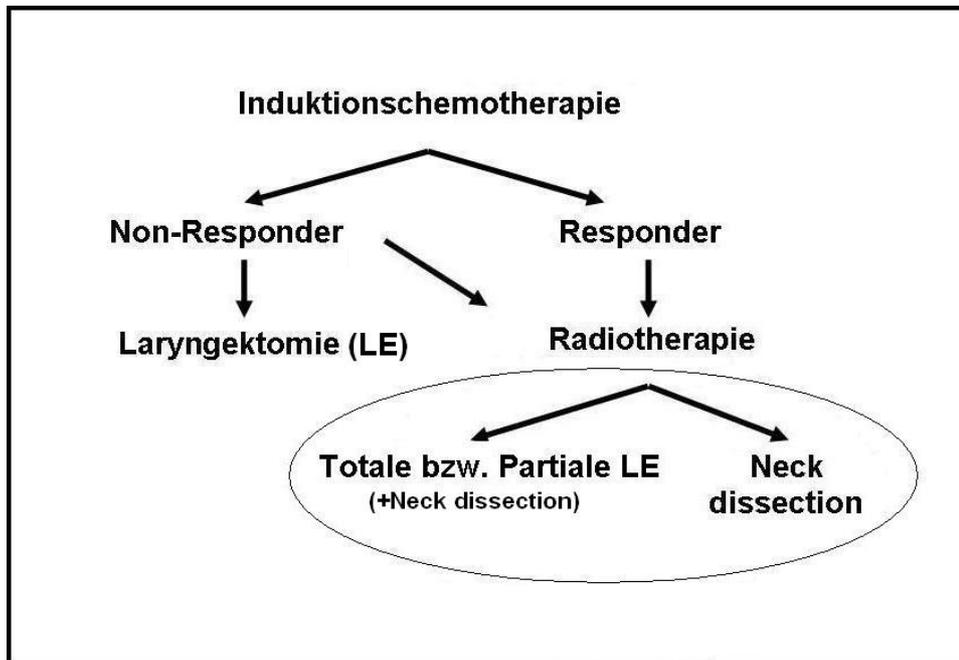


Abb. 1: Ablauf des Würzburger Behandlungskonzeptes. Der markierte Bereich umfasst das zu untersuchende Patientenkollektiv.

2.2 Würzburger Behandlungsschema

Die applizierte Induktionschemotherapie besteht aus zwei Zyklen Paclitaxel (Taxol®, 200mg/m² Körperoberfläche) und Cisplatin (100mg/m² Körperoberfläche), welche am 1. und 22. Tag verabreicht werden.

In der sechsten Woche nach Behandlungsbeginn erfolgt die Beurteilung des Remissionsstatus durch Tumorummetrie in der Computertomographie und endoskopische Pharyngolaryngoskopie zur Festlegung des Therapieergebnisses (Abb. 2).

| |
|---|
| <p>Induktionschemotherapie</p> <p>Woche 1 200 mg/m² Paclitaxel und 100 mg/m²KOF Cisplatin</p> <p>Woche 4 200 mg/m² Paclitaxel und 100 mg/m²KOF Cisplatin</p> <p>Woche 6 Restaging</p> |
|---|

Abb. 2: Zeitplan der Chemotherapie

Patienten mit mangelnder Tumorrückbildung (Rückbildung des Tumolvolumens unter 50%, „Non-Responder“) wird eine Laryngektomie und Neck dissection mit postoperativer Radiotherapie empfohlen. Begründet wird dies im Patientengespräch mit dem zu erwartenden schlechteren onkologischen Resultat einer primären Bestrahlung bei fehlendem Ansprechen auf die Chemotherapie im Vergleich zu einem chirurgischen Vorgehen. Lehnt der Patient die Empfehlung zur Laryngektomie jedoch ab, dann wird trotz fehlendem Ansprechen die primäre Radiotherapie angeschlossen.

Bei kompletter („complete response“) oder partieller Tumorregression („partial response“, Regression um mindestens 50% des ursprünglichen Tumolvolumens) erfolgt im Anschluss die definitive Strahlentherapie nach dem unten aufgeführten Schema im Sinne einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie mit concomitant boost (Abb. 3). Dabei wird nach dreidimensionaler computertomographiegestützter Bestrahlungsplanung das gesunde Gewebe mit Hilfe der Mehrfeldertechnik mit individuellen Satellitenblenden geschont [46].

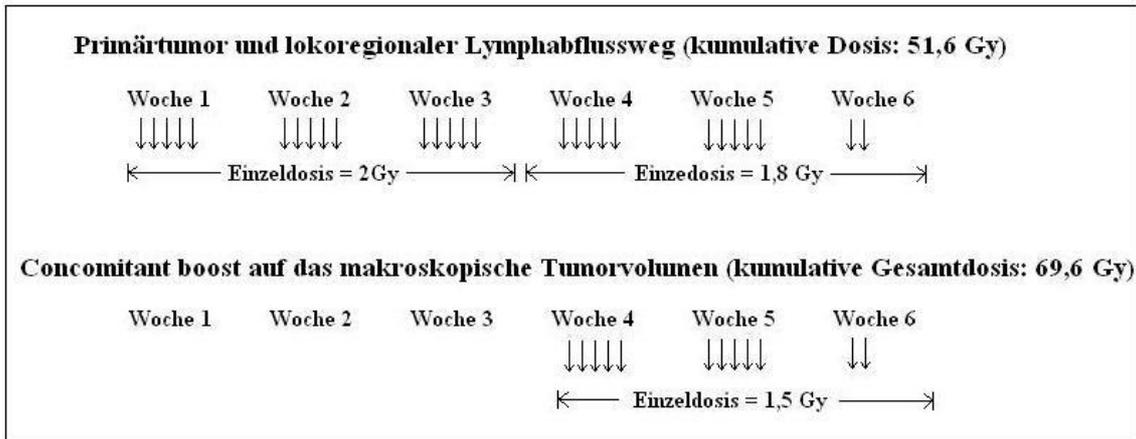


Abb. 3: Ablauf der Bestrahlungstherapie nach dem Würzburger Behandlungskonzept

Nach Abschluss der Radiotherapie werden die Patienten für zwei Jahre alle sechs Wochen klinisch nachkontrolliert. Dabei wird in jedem Fall eine flexible Endoskopie des Kehlkopfes durchgeführt. Bei Vorliegen von Verdachtsmomenten werden weiterführende Untersuchungen wie Ultraschall, Computer- oder Kernspintomographie sowie eine Laryngopharyngoskopie mit starren Instrumenten in Intubationsnarkose durchgeführt. Nach Ablauf von zwei Jahren werden die Kontrollen für weitere drei Jahre in dreimonatigen Abständen fortgesetzt.

Bei Nachweis eines Tumorrezidives wird die Möglichkeit einer Rettungschirurgie analysiert. Voraussetzung hierfür ist der Ausschluss von Fernmetastasen und die vollständige chirurgische Entfernbarkeit mit akzeptabler postoperativer Morbidität.

Bei Vorliegen eines lokalen Rezidives hängt das chirurgische Vorgehen von den Ergebnissen der Schnittbilddiagnostik und der starren Endoskopie ab. Wenn dies möglich erscheint kann eine partielle Larynxresektion in Erwägung gezogen werden. Ansonsten ist die totale Laryngektomie erforderlich. Das Lymphabflussgebiet wird mit einer Neck dissection behandelt, wobei in allen Fällen eine Ausräumung der Level II bis V nach Robbins erfolgt.

Bei Vorliegen von verdächtigen zervikalen Lymphknoten ohne klinisches Lokalrezidiv im Larynx oder Hypopharynx wird ebenfalls eine Computertomographie und starre Endoskopie durchgeführt. Weisen diese keinen Anhalt für ein Lokalrezidiv auf, so stellen die suspekten Lymphknoten die behandlungsbedürftige Pathologie dar. In dem Fall beschränkt sich die Rettungschirurgie auf die Sanierung des

Lymphabstromgebietes, welche in Form einer Neck dissection der Level II bis V durchgeführt wird. Im Gegensatz zu den Lokalrezidiven wird in diesem Fall aufgrund des klinischen Verdachtsbildes operiert. Auf einen histologischen Nachweis in Form einer Biopsie wird verzichtet. Eine Feinnadelpunktion kann zytologisch Karzinomzellen nachweisen. Bei negativer Feinnadelbiopsie kann jedoch ein Tumorbefall eines Lymphknotens nicht ausgeschlossen werden.

2.3 Erhobene Parameter

Die Patientendaten werden hinsichtlich Alter, Vorerkrankungen, Tumorstadien, radiochemotherapeutischer Vorbehandlung mit zugehörigen Remissionsraten, Technik der Salvage Surgery, histologischem Ergebnis der Rettungsoperation, postoperativen Komplikationen sowie hinsichtlich des anschließenden onkologischen Verlaufs analysiert. Im Weiteren werden diese Daten mit den veröffentlichten Ergebnissen bei Patienten mit lokoregionären Rezidiven nach konservativer Behandlung fortgeschrittener Larynx- und Hypopharynxkarzinome verglichen werden. Darüber hinaus sollen die Ergebnisse der Salvage Surgery hinsichtlich Morbidität und Mortalität mit präoperativen Parametern in Zusammenhang gebracht werden, um Prognosefaktoren zu erkennen und die Therapieplanung individualisieren zu können.

2.3.1 Patientencharakteristika

2.3.1.1 Tumorlokalisation und TNM-Klassifikation

Die untersuchten Patienten weisen Plattenepithelkarzinome des Larynx und/oder Hypopharynx auf. Die Klassifikation vor und nach Behandlung orientiert sich an der

TNM-Klassifikation der UICC, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Die hinsichtlich der unterschiedlichen Lokalisationen und Stadien ihrer Tumore inhomogene Patientengruppe weist als Gemeinsamkeit die Notwendigkeit einer totalen Laryngektomie für eine chirurgische Tumoresektion auf. Nach Abschluss aller vorbereitenden Untersuchungen erschien eine Resektion mit lediglich partieller Laryngektomie nicht möglich, um eine vollständige Tumorentfernung bei akzeptabler postoperativer Morbidität herbeizuführen.

Zum Einen werden die Tumorstadien erfasst und verglichen, die aus dem klinischen Staging nach Erstdiagnose des Tumors ermittelt wurden. Weiterhin wird die Lokalisation der lokoregionären Rezidive nach Diagnosestellung ermittelt. Des Weiteren sollen die Ergebnisse des histopathologischen Stagings nach Salvage Surgery dargestellt werden. Bei erneutem Auftreten eines Rezidives nach Operation wird versucht den Ausgangspunkt zu rekonstruieren.

Zur genauen Definition der verwendeten Begriffe und Klassifikationen werden diese im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

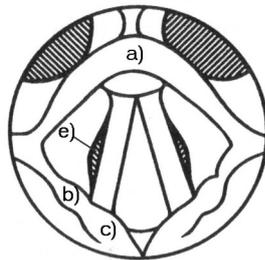
Der Larynx stellt als kaudaler Abschnitt des oberen Atemtraktes den Eingang vom Rachen zur Trachea dar. Anatomisch wird er in drei Etagen eingeteilt. So unterscheidet man einen nach unten bis zur Rima glottidis reichenden supraglottischen Bereich von einem durch Stimm- und Taschenbänder begrenzten glottischen und einem sich nach kaudal anschließenden subglottischen Bereich [103].

Larynxkarzinom:

- Supraglottisch: ca.30-45% aller Kehlkopftumore [1, 15, 106]. Aufgrund des sehr dichten Lymphgefäßnetzes sind bereits sehr früh Lymphknotenmetastasen, insbesondere im Kieferwinkel, nachweisbar [106].

Anatomische Unterbezirke [108]:

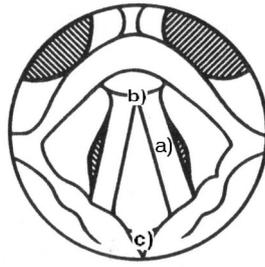
- a) Suprahyoidale Epiglottis – einschließlich freiem Epiglottisrand, lingualer und laryngealer Oberfläche
- b) Aryepiglottische Falte, laryngeale Oberfläche
- c) Arytaenoidgegend
- d) Infrahyoidale Epiglottis
- e) Taschenfalten



- Glottisch: Mit ca. 55-65% [1, 15, 106] die häufigsten Larynxkarzinome. Sie werden durch gleich bleibende Heiserkeit aufgrund von Elastizitätseinschränkungen der Stimmbänder meist sehr früh erkannt. Bei kleinen, auf die Stimmbänder begrenzten Tumoren ist die Gefahr von Lymphknotenmetastasen sehr gering. Bei Ausbreitung auf angrenzende Kehlkopfbereiche metastasieren sie bei einem Wachstum nach kranial wie supraglottische und nach kaudal wie subglottische Tumoren [106].

Anatomische Unterbezirke [108]:

- a) Stimmlippen
- b) Vordere Kommissur
- c) Hintere Kommissur



- Subglottisch: Ca. 1% aller Larynxkarzinome [1, 15]. Der subglottische Lymphabstrom erfolgt überwiegend zu den Lymphknoten der Trachea sowie zu den tiefen Halslymphknoten [106].

Der Hypopharynx bildet als Pars laryngea des Schlundes dessen dritten und zugleich längsten Abschnitt. Er beginnt am Oberrand der Epiglottis und geht hinter dem Ringknorpel in die Speiseröhre über [103].

Hypopharynxkarzinom: Einigen Studien zufolge liegt der Anteil der im Sinus piriformis lokalisierten Tumoren bei über 70% [11, 54], wohingegen ein isoliertes Wachstum im Bereich der Hypopharynxhinterwand und der Postkrikoidregion deutlich seltener festgestellt wird. Aufgrund der exzellenten Lymphdrainage aus der Hypopharynxregion metastasieren diese Karzinome sehr schnell [10].

Um Untersuchungs- und Forschungsergebnis von Krebserkrankungen vergleichbarer zu machen gibt es international gültige Regeln, mit denen bösartige Tumore hinsichtlich der anatomischen Ausbreitung verschiedenen Stadien zugeordnet werden können [55]. In diesem Zusammenhang wurde in den Jahren 1943-1952 die TNM-Klassifizierung von Denoix und Schwartz entwickelt. Seit 1950 wird sie von der Union International Contre le Cancer (UICC) weitergeführt und wurde in der Zwischenzeit mehrfach aktualisiert und ergänzt [102].

Das TNM-System stützt sich auf folgende drei Parameter:

- T (=Tumor): örtliche Ausdehnung des Primärtumors
- N (=Node): Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen
- M (=Metastasis): Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

Den Kürzeln dieser Komponenten werden jeweils Ziffern beigelegt, deren Höhe mit der Ausbreitung des Tumors korreliert. Dabei steht die Null (T0, N0, M0) dafür, dass Primärtumor, Lymphknoten- oder Fernmetastasen nicht nachweisbar sind [41]:

- T0, T1, T2, T3, T4
- N0, N1, N2, N3
- M0, M1

Tabelle 1. T und N Klassifizierung (UICC, 2002)

[108]

T-Primärtumor:

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ

Larynx:

Supraglottis:

- T1: Ein Unterbezirk, normal bewegliche Stimmlippen
- T2: Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk von Supraglottis/Glottis oder Schleimhaut eines Areals außerhalb der Supraglottis, keine Larynxfixation

- T3: Begrenzt auf Larynx, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion von Postkrikoidregion, präepiglottisches Gewebe, paraglottischen Raum, geringgradige Schildknorpelerosion
- T4a: Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus
- T4b: Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna

Glottis:

- T1: Auf Stimmlippe(n) begrenzt, normal bewegliche Stimmlippen
 - T1a: Eine Stimmlippe
 - T1b: Beide Stimmlippen
- T2: Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis, eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit
- T3: Stimmlippenfixation, Ausbreitung in den präepiglottischen Raum, geringgradige Erosion des Schildknorpels
- T4a: Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus
- T4b: Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna

Subglottis:

- T1: Begrenzt auf Subglottis
- T2: Tumor breitet sich auf Stimmband (Stimmbänder) aus, mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
- T3: Stimmlippenfixation
- T4a: Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus
- T4b: Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna

Hypopharynx:

- T1: ≤ 2cm und auf einen Unterbezirk beschränkt
- T2: > 2-4cm oder mehr als ein Unterbezirk
- T3: > 4cm oder mit Hemilarynxfixation

- T4a: Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Halsweichteile
- T4b: Prävertebrale Faszie, A. carotis interna, mediastinale Strukturen

N-Regionäre Lymphknoten (Larynx und Hypopharynx):

- N1: Ipsilateral solitär $\leq 3\text{cm}$
- N2a: Ipsilateral solitär $> 3\text{-}6\text{cm}$
- N2b: Ipsilateral multipel $\leq 6\text{cm}$
- N2c: Bilateral, kontralateral $\leq 6\text{cm}$
- N3: $> 6\text{cm}$
-

Nach einer chirurgischen Entfernung des Tumors wird die "pathohistologische Klassifikation" (pTNM) angewendet. Die pTNM-Angaben beruhen auf der Bestimmung der maximalen Ausdehnung des Tumors und der feingeweblichen („pathohistologischen“) Untersuchung von Tumormaterial unter dem Mikroskop. Anhand der pTNM-Klassifikation kann der Arzt in gewissem Maße auch Rückschlüsse auf die Prognose ziehen [55].

2.3.1.2 Begleiterkrankungen

Die Therapieplanung und –durchführung sowie deren Erfolg ist unter anderem von den Komorbiditäten der Patienten abhängig. In der Literatur werden Begleiterkrankungen häufig als Erklärung von Komplikationen herangezogen. Schwartz sieht nicht nur die präoperative Strahlentherapie mit postoperativen Wundinfektionen assoziiert, sondern beschreibt ebenso einen klaren Zusammenhang zu Komorbiditätsfaktoren, insbesondere zum Diabetes mellitus [90]. Für die Prognose bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Larynx spielen nach Paleri [71] et al. die Begleiterkrankungen zusätzlich zum TNM-Staging eine entscheidende Rolle.

Die Patientenakten wurden insbesondere hinsichtlich Begleiterkrankungen des Stoffwechselsystems, des Immunsystems sowie des kardiovaskulären und respiratorischen Systems hin überprüft.

2.3.1.3 Verlauf der Kehlkopf erhaltenden Therapie

Die tatsächliche Tumorremission durch die verabreichte Induktionschemotherapie wird zwei Wochen nach dem zweiten Zyklus mit Hilfe einer Computertomographie und/oder einer Kontroll-MRT sowie durch starre Endoskopie ermittelt. Eine Verminderung des Tumolvolumens um 50% wird verlangt, um die onkologische Wertigkeit einer angeschlossenen primären Strahlentherapie der einer radikalen Chirurgie mit Laryngektomie gleichzusetzen. Bei unzureichender Remission oder Progredienz unter Chemotherapie wird aus onkologischen Gründen zur Chirurgie geraten. In einzelnen Fällen wird dies von Patienten abgelehnt und daher trotzdem eine primäre Bestrahlung durchgeführt. Die Ergebnisse der Salvage Surgery werden dahingehend untersucht, ob nach Induktionschemotherapie eine ausreichende Remission stattfand oder nicht und ob dies auf das Behandlungsergebnis einen Einfluss hatte. Die erforderlichen Angaben werden den OP-Berichten und den Briefen der Strahlenklinik entnommen.

Das Konzept legt einen klar definierten Behandlungsablauf fest, der für eine optimale Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingehalten werden sollte. Die Reaktionen des menschlichen Organismus auf bestimmte Therapieformen sind individuell unterschiedlich. Ein Abweichen vom Standardkonzept ist daher in Einzelfällen notwendig. Abweichungen beispielsweise von der Art und Menge der verabreichten Chemotherapeutika oder Dosis bei der Radiotherapie werden untersucht und mögliche Einflüsse auf das Therapieergebnis analysiert.

2.3.2 Chirurgische Technik der „Salvage Surgery“

Bei Vorliegen eines Rezidives eines primär radiochemotherapierten Larynx- oder Hypopharynxkarzinoms wird nach erneutem Staging die Operabilität sowie das

chirurgische Vorgehen festgelegt. Bei operablem lokalem Tumorrezidiv wird in der Regel aufgrund des meist fortgeschrittenen Wachstums und atypischen Wachstumsmusters eine radikale Operation im Sinne einer Laryngektomie erforderlich, um die Heilungschancen zu wahren. In Ausnahmefällen kann bei begrenztem oder Larynx fernem Wachstum der Kehlkopf geschont werden oder eine Teilresektion vorgenommen werden. Bei Vorliegen von klinischen Lymphknotenmetastasen muss auch die radikale Sanierung des Lymphabstromgebietes angestrebt werden. Aufgrund der ursprünglichen Größe der Tumoren wird in der Regel auch bei klinisch nicht nachweisbarer lymphogener Metastasierung eine elektive Neck dissection durchgeführt. Bei Mittellinienüberschreitung des Primärtumors ist in jedem Fall eine bilaterale Ausräumung erforderlich.

Bei klinisch vermuteter Lymphknotenmetastase und nicht mehr nachweisbarem Primärtumor wird auf der betroffenen Seite eine radikale Lymphknotenausräumung durchgeführt. In diesem Falle sind keine Maßnahmen am Kehlkopf oder Hypopharynx notwendig.

Die in dem Patientenkollektiv erfolgten chirurgischen Maßnahmen werden mit den Tumorlokalisationen und –stadien in Bezug gesetzt.

2.3.3 Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben

Ziel der Behandlung eines malignen Tumors ist die Heilung des Patienten, da ansonsten die Erkrankung zum Tode des Betroffenen führt. Somit ist die Überlebenszeit nach Anwendung eines bestimmten Therapiekonzeptes ein wichtiger Parameter für dessen Bewertung. Die Überlebenszeit von Patientenkollektiven mit möglichst ähnlichen Eigenschaften ermöglicht erst die Vergleichbarkeit verschiedener Strategien nach dem Prinzip der Evidenz-basierten Medizin. Zu unterscheiden ist die tumorbezogene Überlebensrate und die Gesamtüberlebenszeit. Bei einem komplizierten therapeutischen Vorgehen wie der primären Radiochemotherapie mit anschließender Rettungschirurgie bei lokoregionären Tumorrezidiven erlangen zahlreiche Faktoren Bedeutung für die erreichten Überlebenszeiten. Je nach Fragestellung muss die Überlebenszeit nach Auftreten unterschiedlicher Ereignisse gemessen werden (Erstdiagnose, Abschluss der

Chemotherapie, Abschluss der Radiotherapie, Auftreten des Rezidives, Rettungschirurgie). Für die im Rahmen dieser Studie zu ermittelnde Wertigkeit der Salvage Surgery sind insbesondere die Überlebenszeiten vom Auftreten des Rezidives von Bedeutung. Die hier errechneten Werte sollen mit den in der Literatur angegebenen Überlebenszeiten bei einer alternativen, rein palliativen Weiterbehandlung verglichen werden.

2.3.4 Postoperative Komplikationen

Für die Beurteilung eines chirurgischen Vorgehens bei einem Malignom ist neben dem onkologischen Ergebnis die therapeutische Morbidität von Bedeutung. Diese hat Einfluss auf die Belastung bzw. Lebensqualität des Patienten sowie auf die Kosten der Behandlung und spielt als weiterer Parameter eine Rolle bei dem Vergleich mit alternativen Behandlungsansätzen. Durch den Vergleich mit der Literatur wird der Versuch unternommen, die Ursache für das Auftreten und Möglichkeiten zur Vermeidung der Komplikationen nach Salvage Surgery bei fortgeschrittenen Karzinomen des Larynx- und Hypopharynx zu eruieren.

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen Komplikationsrate und zeitlichem Abstand zur Radiotherapie diskutiert. Als Ursache wird vor allem die Einschränkung des Ernährungszustandes infolge der akuten Strahlenschäden gesehen. Ein operativer Eingriff kurz nach einer radikalen Radiotherapie könnte sich somit negativ auf den postoperativen Heilungsverlauf auswirken. Das zeitliche Intervall zwischen Abschluss der Bestrahlung und Salvage Surgery in unserem Patientengut wird mit den aufgetretenen postoperativen Komplikationen in Bezug gesetzt.

2.4 Methodik

2.4.1 Datenerhebung

Die Studie ist als retrospektive Untersuchung angelegt. Die zu untersuchenden Parameter wurden aufgrund der zugrunde liegenden Fragestellung ermittelt und den Patientenakten entnommen. Bei lückenhafter Dokumentation wurde versucht die Informationen von der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg, von an der Behandlung beteiligten Ärzten, Angehörigen oder – wo möglich – direkt von den Patienten zu erhalten.

Zur Erfassung der für diese Untersuchung wichtigen Daten wurden folgende Parameter ermittelt und in eine Exceltabelle eingefügt:

- Demographische Daten:
 - Alter
 - Geschlecht
 - Geburtsdatum

- Tumorspezifische Daten:
 - Datum der Erstdiagnose
 - Tumorlokalisation
 - Tumor-Stadium
 - Zweittumore

- Daten zum Therapieverlauf:
 - Begleiterkrankungen
 - Häufigkeit der Chemotherapie
 - Remissionsrate nach Chemotherapie
 - Ort und Dosis der Radiatio
 - Datum bei Ende der Bestrahlung

- Datum der Diagnose des Residualtumors
- Lokalisation des Residualtumors
- Art und Zeitpunkt der „Salvage-Operation“
- Histologiebericht nach „Salvage-Operation“
- Postoperative Komplikationen
- Verlauf der Komplikationen
- Schmerzmedikation
- Onkologischer Verlauf
- Verlauf insgesamt

Die Datenerhebung erfasste die postoperativen Verläufe bis 30.Juli 2006.

2.4.2 Auswertung

Die statistische Auswertung der tumorbedingten Überlebenszeiten erfolgte durch die Kaplan-Meier-Methode und dem Statistik-Programm „SPSS 13.0 for Windows“.

Die Kaplan-Meier-Methode bzw. der Kaplan-Meier-Schätzer wurde von Kaplan und Meier 1958 vorgeschlagen und stellt ein Verfahren zur Schätzung der Überlebenszeit, d. h. allgemein der Wahrscheinlichkeit ereignisfrei zu sein, als Funktion der Zeit dar [89]. Dieses Schätzverfahren gehört heute zum Standardrepertoire der statistischen Methoden zur Analyse von Ereigniszeiten. Es lässt sich sowohl die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen anhand der Zeit bis zum Auftreten eines bestimmten Ereignisses beurteilen, als auch die Prognose für die erwartete Überlebenszeit eines Patienten angeben [113].

Mit der Kaplan-Meier-Methode bietet sich die Möglichkeit, Überlebenszeitanalysen bei einem Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Rekrutierungszeitpunkten und Nachbeobachtungszeiträumen, anzufertigen. Am Ende der Nachbeobachtungszeit muss das zentrale Ereignis (der so genannte „Endpoint“ – in unserem Fall der tumorbedingte Tod des Patienten) nicht eingetroffen sein. Wird berücksichtigt, dass ein Patient am Ende seiner Beobachtungszeit noch am Leben sein oder in der Beobachtung „verloren“ gehen (lost of follow up) oder ohne Zusammenhang zum Tumor sterben kann (wenn das

interessierende Ereignis der tumorbedingte Tod ist), so spricht man von einer zensierten Beobachtung.

Für die Berechnung der Wahrscheinlichkeit einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, ohne das Endereignis erreicht zu haben, werden für jeden Patienten die Beobachtungszeit (Dauer vom Rekrutierungsbeginn bis zum Eintritt des Endergebnisses oder der Zensierung) und der Status (Endpoint oder Zensierung) ermittelt [43]. Es entstehen hierdurch unterschiedlich lange Beobachtungsintervalle, die dadurch definiert werden, dass ein Patient den Endpoint erreicht. Für jedes Zeitintervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Patient das Zeitintervall überlebt, falls er schon bis zum Beginn des neuen Zeitintervalls überlebt hat [113]. Bei einem zensierten Patienten wird angenommen, dass seine Daten bis zu Ende des nächsten Todesfalls vorliegen. Einen mit einem Todeszeitpunkt zusammenfallenden Zensierungszeitpunkt betrachtet man dabei als unmittelbar auf den Todeszeitpunkt folgend [43]. Die Gesamtwahrscheinlichkeit dafür, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, lässt sich dann darstellen als Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten [113].

Die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten, einen bestimmten Zeitraum zu überleben, können durch die Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt werden. Hier lassen sich problemlos spezielle Überlebensraten, wie beispielsweise die 1-Jahres-Überlebensrate ablesen. Ebenfalls kann der Median der Verteilung der Überlebenszeit durch den Schnittpunkt der geschätzten Überlebenskurve mit der horizontalen Gerade $S(t)=0,5$ abgelesen werden [43].

III Ergebnisse

Von Januar 1996 bis Juli 2006 wurden an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg 134 Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des Larynx und Hypopharynx, zu deren chirurgischer Sanierung eine Laryngektomie erforderlich gewesen wäre, mit einer Induktionstherapie behandelt (Abb. 4). 118 Patienten wurden als ‚Responder‘ eingestuft und einer akzelerierten und hyperfraktionierten Radiotherapie unterzogen. Fünf von 16 Patienten mit ungenügender Ansprechrate lehnten die empfohlene Laryngektomie ab und wurden stattdessen einer primären Radiotherapie unterzogen.

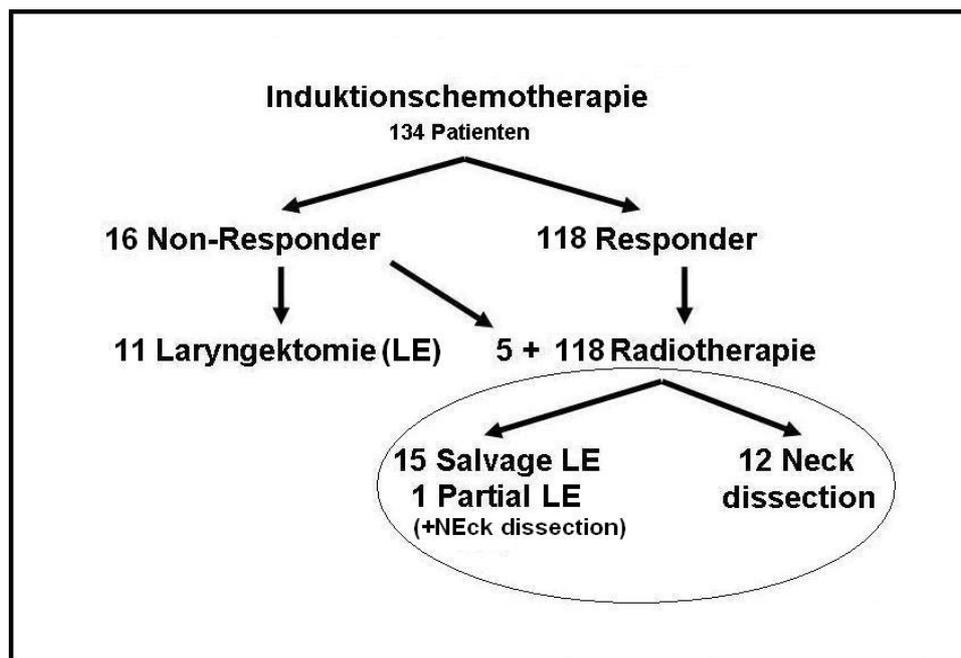


Abb. 4: Ergebnisse des Würzburger Behandlungskonzeptes

3.1 Patienten mit lokalem Tumorrezidiv nach Induktionschemotherapie und primärer Radiotherapie

Ein lokales Tumorrezidiv der Schleimhaut des Larynx oder Hypopharynx, welches nach erneutem Tumorstaging chirurgisch resektabel erschien, wurde während der Nachkontrollen bei 16 Patienten entdeckt (11,9 %). Drei dieser 16 Patienten (18,8%) hatten sich nach Abschluss der Induktionschemotherapie als Non-Responder erwiesen, lehnten jedoch die empfohlene primäre chirurgische Sanierung ab und ließen sich primär strahlentherapeutisch weiterbehandeln. In 15 Fällen wurde die Indikation zur Laryngektomie gestellt, während in einem Fall eine Teilresektion des Kehlkopfes ausreichend erschien (Abb. 4).

3.1.1 Tumorcharakteristika bei Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde der Primärtumor in seiner örtlichen Ausdehnung bei einem der Patienten als Stadium T2, bei elf Patienten als Stadium T3 und bei vier Patienten als Stadium T4 eingestuft. In drei Fällen war der Tumor im Hypopharynx lokalisiert, während elfmal der supraglottische und zweimal der glottische Larynx betroffen war. Regionäre Lymphknotenmetastasen wurden bei sieben der 16 Patienten festgestellt. In fünf Fällen handelte es sich dabei um supraglottische Karzinome und in zwei Fällen um Hypopharynxkarzinome. Bei zwei Patienten mit supraglottischen Tumoren fanden sich bilateral suspekter Lymphknoten. Fernmetastasen traten bei keinem Patienten auf (Abb. 5 und 6).

| Patient | TNM-Stadium | | T1 | T2 | T3 | T4 | gesamt |
|---------|-------------|---------------|----|----|----|----|--------|
| 1 (pLE) | cT3N0M0 | N0 | - | 1 | 6 | 2 | 9 |
| 2 | cT3N2bM0 | | | | | | |
| 3 | cT3N2M0 | | | | | | |
| 4 | cT3N2aM0 | | | | | | |
| 5 | cT2N0M0 | | | | | | |
| 6 | cT4N2bM0 | | | | | | |
| 7 | cT3N0M0 | | | | | | |
| 8 | cT4N0M0 | | | | | | |
| 9 | cT3N0M0 | | | | | | |
| 10 | cT3N2cM0 | N2a | - | - | 1 | - | 1 |
| 11 | cT3N0M0 | | | | | | |
| 12 | cT3N2cM0 | | | | | | |
| 13 | cT3N0M0 | N2b | - | - | 2 | 2 | 4 |
| 14 | cT4N0M0 | | | | | | |
| 15 | cT3N0M0 | | | | | | |
| 16 | cT4N2bM0 | N2c | - | - | 2 | - | 2 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | N3 | - | - | - | - | - |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | gesamt | - | 1 | 11 | 4 | 16 |

Abb.5 und 6: Übersicht über TNM-Status der Primärtumoren vor der Induktionstherapie bei Erstdiagnose.
(pLE = partielle Laparotomie)

3.1.2 Patientencharakteristika

Die betroffenen 16 Patienten waren ausschließlich männlichen Geschlechts im Alter von 40 bis 70 Jahren zum Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose (mittleres Alter 58,7 Jahre). Begleiterkrankungen oder Zweittumore konnten bei sechs Patienten festgestellt werden. Ein Patient (Nr. 3) war vier Jahre vor der Diagnose des Larynxtumors wegen eines Colonkarzinoms einer Hemicolektomie unterzogen worden. Im weiteren Verlauf kam es zu keinem Rezidiv des Colonkarzinoms. Ein weiterer Patient (Nr. 13) war 14 Jahre vor Diagnose des Larynxkarzinoms wegen eines Magenkarzinoms gastrektomiert worden. Derselbe Patient war zusätzlich durch Nierenzysten, eine Cholezystolithiasis und ein Basaliom links retroaurikulär kurz nach der Tumorerstdiagnose auffällig geworden. Auch hier fand sich im Verlauf kein Hinweis auf ein Rezidiv des Magenkarzinoms. Patient Nr. 14 hatte als Begleiterkrankungen eine Steatosis hepatis, eine Pankreaslipomatose und rezidivierende Malariaschübe. Patient Nr. 15 wies eine beidseitige Sklerose der Arteria carotis und einen Diabetes mellitus auf und verstarb 23 Monate postoperativ vermutlich an einem Leberausfall. Außerdem wurden bei Patient Nr. 16 eine Niereninsuffizienz und bei Patient Nr. 11 eine Leberfunktionsstörung diagnostiziert.

3.1.3 Behandlungsverlauf und Salvage Surgery

Bei Patient Nr. 16 wurde die chemotherapeutische Behandlung aufgrund seiner Niereninsuffizienz auf einen Zyklus Taxol/Cisplatin beschränkt. Die anderen 15 Patienten wurden mit zwei Zyklen Taxol/Cisplatin nach Schema behandelt. Es wurden hierbei zwei Vollremissionen, elf partielle Remissionen (Remission > 50%) und - im Falle der Non-Responder - drei ungenügende Tumorrückbildungen bzw. Tumorprogredienz festgestellt. Die anschließende akzelerierte und hyperfraktionierte Strahlentherapie erfolgte mit einer Gesamtdosis von 69,3-69,9Gy.

Die klinische Diagnose eines Tumorrezidives nach der Radiotherapie wurde bei diesen 16 Patienten im Mittel nach 15,7 Monaten (0 bis 80 Monate) gestellt. Bei Diagnosestellung waren die Betroffenen im Mittel 60,3 Jahre alt (41 bis 76 Jahre). Ein Patient entwickelte ein Tumorrezidiv 84 Monate nach der Erstdiagnose, so dass ein metachroner Zweittumor in Erwägung gezogen werden muss. Die Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zu dem Eingriff, der durchschnittlich einen Monat später durchgeführt wurde. Die mittlere Zeit von der Erstdiagnose des Tumors bis zu der chirurgischen Behandlung betrug 20,3 Monate (fünf bis 86 Monate). Präoperativ musste bei zwei Patienten ein Tracheostoma aufgrund von schlechter Intubierbarkeit bzw. wegen Dyspnoe angelegt werden.

Bei 15 Patienten wurde die Indikation zur Laryngektomie gestellt. Bei Patient Nr. 1 erschien eine transorale laserchirurgische supraglottische Teilresektion des Kehlkopfes ausreichend.

Die in 15 Fällen für erforderlich gehaltene Laryngektomie wurde in 13 Fällen durch eine bilaterale Neck dissection vervollständigt. Bei den anderen beiden Patienten wurde eine unilaterale Neck dissection als ausreichend erachtet. Der Patient, der eine transorale laserchirurgische Larynxteilresektion erhielt (Patient Nr. 1) wurde ebenfalls nur einer einseitigen Neck dissection unterzogen. Bei diesem Patienten waren außerdem zwei Nachresektionen in den beiden Folgemonaten nötig. In drei Fällen wurden aufgrund des Tumorbefalls Teile der Glandula thyroidea mit entfernt. Der Resektionsumfang der „Salvage Surgery“ erforderte bei zwei Patienten (Nr. 4 und

Nr. 13) eine Defektdeckung mit einem freien, mikrovaskulär anastomosierten Unterarmklappen und bei einem Patienten (Nr. 5) mit einem Deltopectoralappen.

Die histopathologische Untersuchung wies in neun von 16 Fällen eine unvollständige Tumorsektion nach (56,2%) (Abb. 7).

Die klinisch-histologischen Tumorstadien nach Salvage Surgery werden in Abbildung 8 dargestellt und mit dem klinisch-radiologisch ermittelten Tumorstadium bei Erstdiagnose verglichen. Hinsichtlich der Lymphknotenmetastasen war in 13 von 16 Fällen (81,3%) das pathologische Untersuchungsergebnis nach Rettungschirurgie mit dem Lymphknotenstadium bei Erstdiagnose übereinstimmend. Patient Nr. 4 wies im pathologischen Gutachten nach der Salvage Surgery Lymphknotenmetastasen im Stadium N2b bei primär diagnostiziertem N2a Stadium auf. Bei Patient Nr. 12 veränderte sich das N-Stadium in diesem Zeitraum von cN2c nach pN1 und Patient Nr. 16 wies nach cN2c-Stadium bei Erstdiagnose keine Lymphknotenmetastasen im histologischen Präparat mehr auf. Auch wenn sich das Ausmaß des Lymphknotenbefalls bei den Patienten Nr. 4 und Nr. 12 durch die Radiochemotherapie zu deren Vorteil verbesserte, änderte dies nichts an der Tatsache, dass auch bei diesen beiden Patienten – und somit insgesamt in 6 von 7 Fällen (85,7%) mit Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose – Lymphknotenmetastasen auch nach Radiochemotherapie vorlagen.

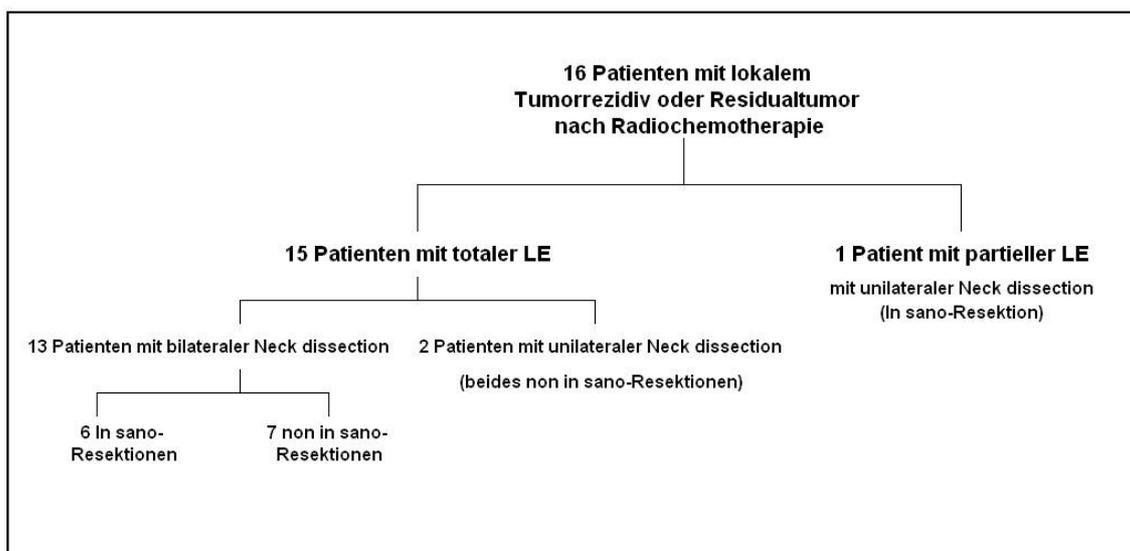


Abb. 7: Operative Therapie und Ergebnisse bei Patienten mit Tumorrezidiv im Larynx/Hypopharynx nach primärer Radiochemotherapie

| Patient | Tumorstadium bei Erstdiagnose | Histopathologischer Befund nach "Salvage Surgery" |
|---------|-------------------------------|---|
| 1 (pLE) | cT3N0M0 | pT3pN0M0 R0 |
| 2 | cT3N2bM0 | pT2pN2bM0 R0 |
| 3 | cT3N2cM0 | pT3pN2cM0 R0 |
| 4 | cT3N2aM0 | pT4pN2bM0 R0 |
| 5 | cT2N0M0 | pT4pN0M0 R1 |
| 6 | cT4N2bM0 | pT4pN2bM0 R1 |
| 7 | cT3N0M0 | pT4pN0M0 R1 |
| 8 | cT4N0M0 | pT4pN0M0 R0 |
| 9 | cT3N0M0 | pT3pN0M0 R0 |
| 10 | cT3N2cM0 | pT3pN2cM0 R1 |
| 11 | cT3N0M0 | pT4pN0M0 R1 |
| 12 | cT3N2cM0 | pT4pN1M0 R1 |
| 13 | cT3N0M0 | pT4pN0M0 R1 |
| 14 | cT4N0M0 | pT4pN0M0 R1 |
| 15 | cT3N0M0 | pT3pN0M0 R0 |
| 16 | cT4N2bM0 | pT4pN0M0 R1 |

Abb. 8: Vergleich der klinisch-pathologischen Tumorstadien nach partieller bzw. totaler Laryngektomie mit dem Tumorstadium vor der Radiochemotherapie

3.1.4 Postoperativer onkologischer Verlauf

Alle neun Patienten mit einer mikroskopisch unvollständigen (R1) Resektion des Tumors entwickelten ein erneutes Tumorwachstum. Vier weitere Patienten (Nr. 1-4) mit histologisch vollständig wirkender Tumorentfernung entwickelten 32, 11, 6 bzw. 2 Monate postoperativ ein Tumorrezidiv, welches in zwei Fällen als lokal (Patienten Nr. 1 und Nr. 4) und in zwei Fällen als regionär (Patienten Nr. 2 und Nr. 3) eingestuft wurde (Abb. 9). Von diesen 13 Patienten starben im Nachbeobachtungszeitraum zehn Patienten an den Folgen des Tumorleidens. Dieses Kollektiv um zehn Patienten wies eine mittlere Überlebenszeit von 21,7 Monaten nach Erstdiagnose gerechnet (13 bis 45

Monate) bzw. von 12,2 Monaten nach Diagnose des Rezidives (fünf bis 31 Monate) gerechnet auf.

Patient 15 verstarb an einem Leberausfall 23 Monate nach der „Salvage Surgery“ ohne Hinweis auf ein Tumorrezidiv. Zwei der 16 Patienten (Nr. 8 und Nr. 9, 12,5%) waren bei Ende der Datenerhebung fünf und 39 Monate postoperativ tumorfrei (Abb. 9).

| Patient | | Dauer bis "Salvage-Op" [Monate] | Non-in-sano-Resektion | Follow up nach "Salvage-Op" [Monate] | Tumorrezidiv/Residualtumor | Tumorbedingter Tod | Tod anderer Ursache | Patient rezidivfrei am Leben |
|---------|---|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------|---------------------|------------------------------|
| 1 (pLE) | | 0 | | 34 | x | | | |
| 2 | T | 0 | | 31 | x | x | | |
| 3 | U | 0 | | 11 | x | x | | |
| 4 | M | 1 | | 4 | x | x | | |
| 5 | O | 2 | x | 8 | x | | | |
| 6 | R | 1 | x | 5 | x | x | | |
| 7 | R | 0 | x | 7 | x | x | | |
| 8 | E | 1 | | 5 | | | | x |
| 9 | Z | 0 | | 39 | | | | x |
| 10 | I | 1 | x | 51 | x | | | |
| 11 | D | 1 | x | 5 | x | x | | |
| 12 | I | 0 | x | 22 | x | x | | |
| 13 | V | 0 | x | 13 | x | x | | |
| 14 | | 5 | x | 7 | x | x | | |
| 15 | | 2 | | 23 | | | x | |
| 16 | | 2 | x | 7 | x | x | | |

Abb.9: Chronologischer Ablauf ab dem Zeitpunkt der Residualtumordiagnose mit Darstellung der Todesursachen der Verstorbenen und der onkologischen Ergebnisse während der Nachsorgeuntersuchungen.

Die lokoregionale Tumorkontrolle lag nach der Kaplan-Meier-Schätzung 12 Monate nach der Salvage Surgery bei 30% und zwei Jahre nach dem operativen Eingriff bei 22,5% (Abb. 10).

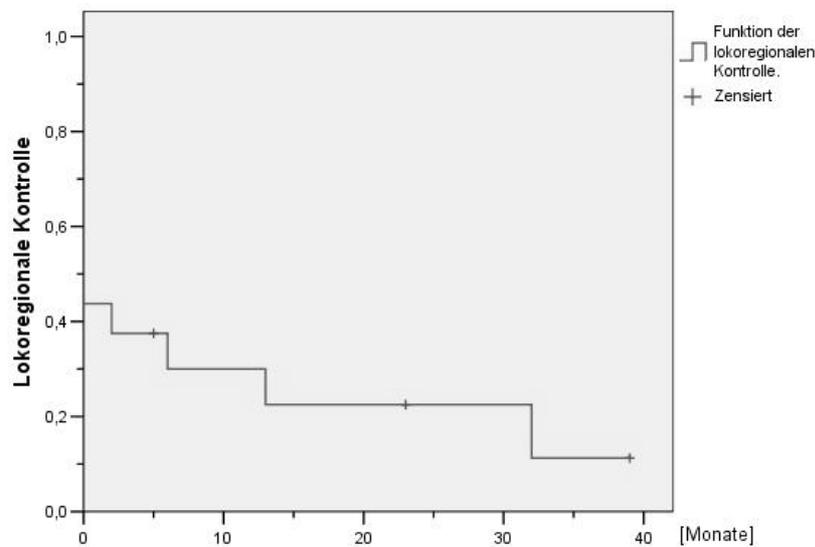


Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse der lokoregionalen Tumorkontrolle bei 16 Patienten mit lokalen Tumorrezidiven nach Induktionsradiochemotherapie bezogen auf den Zeitpunkt der Salvage Surgery.

Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung zehn Monate (Patient Nr. 5) bzw. sechs Monate (Patient Nr. 9) im Anschluss an das nach Radiochemotherapie diagnostizierte Rezidiv postoperativ mit erneutem lokalem Tumorwachstum bzw. rezidivfrei noch am Leben. Aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit ist es nicht möglich diese Patienten für die Berechnung der absoluten 1- bzw. 2-Jahresüberlebensraten mit einzubeziehen. Unter den restlichen 14 Patienten lag die Zahl der Gesamtüberlebenden ein Jahr, nachdem das Tumorrezidiv nach abgeschlossener Induktionsradiochemotherapie festgestellt worden war, bei sieben Patienten (50%). Nach zwei Jahren waren noch fünf der 14 Patienten am Leben (35,7%).

Nach Kaplan-Meier lag der kumulative Anteil aller 16 Patienten, die ein Jahr, nachdem das Tumorrezidiv nach Induktionsradiochemotherapie diagnostiziert worden war, nicht an einem Rezidivtumor verstarben, bei 52,7 % und zwei Jahre danach bei 37,6%. Die mediane Überlebenszeit betrug 13 Monate (Abb.11).

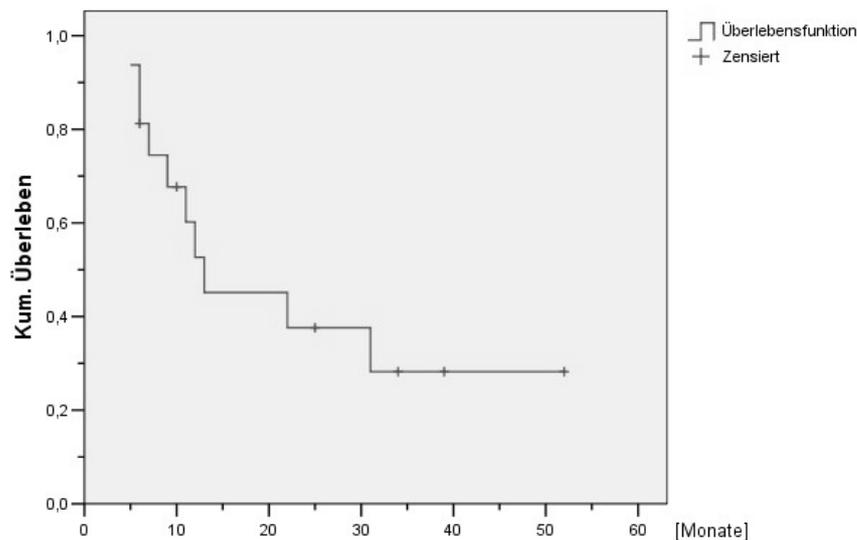


Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse der tumorbedingten Überlebenszeiten bei 16 Patienten mit lokalen Tumorrezidiven nach Induktionsradiochemotherapie bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnose des Rezidives.

3.1.5 Postoperative Komplikationen

3.1.5.1 Wundheilungsstörungen und pharyngokutane Fisteln

Elf Patienten (73,3 %) entwickelten eine pharyngokutane Fistel im Anschluss an die Laryngektomie. In vier Fällen verschlossen sich die Fisteln spontan, während sie in sieben Fällen persistierten. Ein chirurgischer Fistelverschluss wurde in zwei Fällen angestrebt. In einem Fall wurde ein M. pectoralis major-Lappen (Patient Nr.14) und im anderen Fall ein Deltopectorallappen (Patient Nr. 15) verwendet. Das Einheilen der Lappen war mit Komplikationen behaftet. Am Rand des M. pectoralis major-Lappen entstanden zwei bis drei Millimeter große Dehiszenzen und es kam erneut zur Fistelbildung. Der Deltopectorallappen musste aufgrund der Nichteinheilung zurückverlegt werden.

Ein Speichelrohr (Montgomery® Salivary Bypass Tube der Firma Boston Medical) wurde bei acht Patienten (50%) während der Salvage Surgery oder anschließend in

Kurznaarkose wegen postoperativer Speichelfisteln zur Schienung des Pharynxschlauches eingebracht. Bei einem Patienten (Patient Nr. 15) wurde das Montgomery® Rohr aufgrund von Pilzbefall porös und musste gewechselt werden. Die Veränderung des Pharynxdurchmessers durch Narbenschumpfung sowie eine Progredienz der Fistel machten bei diesem Patienten außerdem weitere Wechsel der Speichelrohre nötig. Patient Nr. 12 tolerierte das Speichelrohr nicht, so dass es kurz darauf wieder entfernt werden musste.

Zur Protektion der Halsgefäße wurde in zwei Fällen (Patienten Nr. 6 und 12) ein Pharyngostoma angelegt. Bei einem Patienten (Nr. 6) erfolgte dies zusammen mit dem Einschlagen eines Deltopectoralappens und der Einbringung von TachoComb® in die Region des Ductus thoracicus.

Drei Patienten benötigten zur Rekonstruktion des Pharynxschlauches intraoperativ eine Lappenplastik. Bei Patient Nr. 4 entwickelte sich zwei Wochen postoperativ eine kaudale Lappennekrose, die nicht revisionsbedürftig war. Bei diesem Patient bildete sich jedoch im weiteren Verlauf eine pharyngotracheale Fistel. Bei einem der anderen beiden Patienten (Patient Nr. 13) wies die Entnahmestelle im Anschluss an die Operation Komplikationen auf, sodass die Unterarmwunde revidiert und entstandene Dehiszenzen erneut mit frischer Spalthaut gedeckt werden mussten.

Neben den Fistelbildungen und den Wundheilungsstörungen nach Lappenplastik kam es bei einem weiteren Patienten (Patient Nr. 16) zu länger andauernden Wundheilungsstörungen im Bereich des kutanen Schürzenlappens. Insgesamt waren somit zwölf der 15 laryngektomierten Patienten (80%) von größeren Wundheilungsstörungen betroffen. Die partielle transorale laserchirurgische Kehlkopfteilresektion (Patient Nr.1) führte zu keinen Wundheilungsstörungen.

3.1.5.2 Nahrungsaufnahme

Sechs Patienten (37,5%) konnten postoperativ wieder zu einer vollständigen oraler Ernährungsweise zurückkehren. Ein Patient (Patient Nr. 9) wurde dauerhaft über eine nasogastrale Sonde ernährt. Neun Patienten wurden mit einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) versorgt. Bei einem Patienten gelang die enterale

Ernährung über PEG unzureichend, sodass sechs Monate nach der Laryngektomie sogar vorübergehend eine zusätzliche parenterale Versorgung nötig wurde (Patient Nr. 14).

3.1.5.3 Stimmbildung

14 der 15 laryngektomierten Patienten wurden intraoperativ mit einer Provox II Stimmprothese versorgt. Bei einem Patienten (Nr. 15) konnte während der „Salvage-Operation“ aufgrund postradiogener Veränderungen keine Stimmprothese eingesetzt werden. Über unzureichende Stimmbildung mit Hilfe der Prothese wurde bei vier Patienten berichtet. Dabei kam es in drei Fällen zu einer Stimmshuntinsuffizienz (Patienten Nr. 2, 3 und 8). Als Folge mussten die Stimmprothesen angepasst und ausgetauscht werden. Ein Patient (Nr. 1) klagte allgemein über Sprechprobleme.

3.1.5.4 Weitere Komplikationen

Lymphödeme bildeten sich bei sechs Patienten (37,5%). Davon mussten vier teilweise mehrfach drainiert werden. In einem Fall (Patient Nr. 7) wurde ein ausgeprägtes Lidödem durch laserchirurgische Stichelung entlastet. Ein Patient (Patient Nr. 12) entwickelte ein Wundserom, welches siebenmal punktiert wurde, bevor es sistierte. Ein anderer Patient (Nr. 10) fiel durch vermehrte Depressionen, eine Antrumgastritis und eine manifeste Hyperthyreose auf.

Insgesamt waren alle 16 Patienten von einer oder mehreren der oben genannten Komplikationen betroffen. Die genaue Verteilung wird in Abbildung 12 dargestellt.

| Patient | Fistel | Fistel- verschluss | Postoperative Komplikationen durch Lappentransplantation bei "Salvage-Op" | postoperative Defekt- deckung durch Lappentransplantat/ Komplikationen | Sonstige Wundheilungs- störungen | PEG | Lymphödem (Drainage) | Chronisches Schmerz- Syndrom | Sonstiges |
|---------|--------|-----------------------|--|---|--|-----|-------------------------|------------------------------------|--|
| 1(pLE) | | | | | | x | x(x) | | |
| 2 | x | x | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | x | | |
| 4 | x | | x | | | | | | Luftemphysem 7x punktiert |
| 5 | x | x | | | | x | | | |
| 6 | x | x | | x/- | | x | | | Protektives Pharyngostoma |
| 7 | x | | | | | x | x(x) | | Laserstichelung der Ober- u. Unterlider bds. |
| 8 | | | | | | x | x(x) | | |
| 9 | x | x | | | | | | | Nasogastralsonde |
| 10 | | | | | | x | | x | depressiv, Antrumgastritis, manifeste Hypothyreose |
| 11 | x | | | | | | | | |
| 12 | x | | | | x | | | | Serom 7x punktiert, protektives Pharyngostoma |
| 13 | x | | x | x/- | | x | x | | Wundrevision am Unterarm |
| 14 | x | | | x/x | | x | x(x) | | parenterale Ernährung Ernährung |
| 15 | x | | | x/x | | x | | | |
| 16 | | | | | x | | | | |

Abb. 12 Darstellung der postoperativen Komplikationen der 16 Patienten mit lokalen Tumorrezidiven nach Induktionsradiochemotherapie

3.1.6 Schmerzmedikation

Eine adäquate Schmerztherapie wurde bei 15 der 16 Patienten postoperativ eingeleitet. Bei Patient Nr. 9 schien eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) ausreichend. Zwei Patienten (Nr. 6 und Nr.10) erhielten nur Opiate der Stufe I, während als Schmerzmedikation für die restlichen zwölf Patienten höherpotente Stufe II Opiate, wie MST, Fentanyl oder ähnliches, erforderlich waren. Acht Patienten wurden zusätzlich mit NSAR therapiert. Nur ein Patient (Nr. 8) kam postoperativ ohne weitere Schmerztherapie aus. Dieser Patient entwickelte im Anschluss an die „Salvage-Operation“ keine größeren Komplikationen, musste sich lediglich einer Lymphdrainage unterziehen und war zum Zeitpunkt der Datenerhebung rezidivfrei.

3.2 *Patienten mit persistierenden suspekten Lymphknoten nach Induktionstherapie und primärer Radiotherapie*

Bei zwölf Patienten wurde nach Abschluss der Radiotherapie der Verdacht auf persistierende Lymphknotenmetastasen ohne Anhalt für ein lokales Schleimhautrezidiv geäußert. Bei allen Patienten ergab sich der Verdacht aus klinischem Befund, Ultraschall und Computertomographie. Zum Ausschluss eines lokalen Tumorrezidives wurde eine Panendoskopie in Intubationsnarkose durchgeführt. Auf eine histologische Sicherung des Lymphknotenbefalls wurde aus genannten Gründen (siehe Absatz 2.2) verzichtet.

3.2.1 Tumorcharakteristika bei Erstdiagnose

Acht der zwölf Patienten wiesen bei Erstdiagnose den Primärtumor im Hypopharynx auf, während in vier Fällen ein supraglottisches Larynxkarzinom zugrunde lag

(Patienten Nr. 22, 24, 26 und 28). Die Tumorausdehnung erreichte vor initialer Therapie in neun Fällen das Stadium T4, in zwei Fällen das Stadium T3 und in einem Fall das Stadium T2. Fernmetastasen wurden nicht vorgefunden (Abb. 13 und 14).

| Patient | TNM-Stadium | | T1 | T2 | T3 | T4 | gesamt |
|---------|-------------|--------|----|----|----|----|--------|
| 17 | cT4N1M0 | N0 | - | - | - | - | - |
| 18 | cT4N2bM0 | N1 | - | - | - | 1 | 1 |
| 19 | cT2N2bM0 | N2a | - | - | - | - | - |
| 20 | cT4N2bM0 | N2b | - | - | - | - | - |
| 21 | cT4N2bM0 | N2b | - | 1 | - | 4 | 5 |
| 22 | cT4N2cM0 | N2c | - | - | - | - | - |
| 23 | cT3N2cM0 | N2c | - | - | 1 | 3 | 4 |
| 24 | cT3N3M0 | N3 | - | - | - | - | - |
| 25 | cT4N3M0 | N3 | - | - | 1 | 1 | 2 |
| 26 | cT4N2cM0 | | | | | | |
| 27 | cT4N3M0 | | | | | | |
| 28 | cT4N2bM0 | gesamt | - | 1 | 2 | 9 | 12 |

Abb. 13 und 14: Übersicht über TNM-Status der Primärtumoren vor der Induktionschemotherapie bei Erstdiagnose.

3.2.2 Patientencharakteristika

Von den zwölf Patienten waren eine weiblichen und elf männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose lag bei 52,6 Jahren (45 bis 65 Jahre). Von Begleiterkrankungen waren drei Patienten betroffen: ein eingestellter Diabetes mellitus Typ II (Patient Nr. 27), ein chronisches Lungenemphysem bei chronischer obstruktiver Bronchitis (Patient Nr. 28) und in einem Fall ein Medikamentenmissbrauch (Patient Nr. 23). Ein aktueller Zweittumorbefall konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden. Patient Nr. 27 war 17 Monate vor Diagnose des Hypopharynxkarzinoms wegen einer im Kieferwinkel gelegenen Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms einer einseitigen selektiven Neck dissection unterzogen worden. Zum damaligen Zeitpunkt war trotz vollständigen Tumorstagings kein Primärtumor gefunden worden.

3.2.3 Behandlungsverlauf und Salvage Surgery

Die Induktionschemotherapie erfolgte bei allen zwölf Patienten durch zwei Zyklen Taxol/Cisplatin. Dabei wurde in allen Fällen eine ausreichende partielle Remission (Remission >50%) erreicht. Die anschließende radiotherapeutisch verabreichte Gesamtstrahlendosis variierte in den einzelnen Fällen von 69,1 bis 71,4 Gy. Diese wurde bei vier Patienten (Nr. 21, 22, 25 und 26) durch eine simultane Chemotherapie mit vier Zyklen Cisplatin (40mg/qm Cisplatin pro Woche) ergänzt.

Der Verdacht auf ein zervikales Tumorrezidiv in Form einer persistierenden Lymphknotenmetastase ergab sich durchschnittlich 3,1 Monate (ein bis zwölf Monate) nach Abschluss der Bestrahlung. Im Mittel waren die Patienten zu diesem Zeitpunkt 53,3 Jahre alt. Der anschließende operative Eingriff erfolgte in allen Fällen innerhalb von zwei Monaten (Abb.16). Die durchschnittliche Zeit von der Erstdiagnose des Tumors bis zur chirurgischen Behandlung des Lymphabflussgebietes betrug 8,6 Monate.

Die Neck dissection betraf in allen Fällen die Level II-V und wurde zweimal bilateral durchgeführt (Patienten Nr. 21 und 23). Abbildung 15 zeigt die klinischen Tumorstadien bei Erstdiagnose verglichen mit denen nach histologischer postoperativer Aufarbeitung.

In acht Fällen (66,7%) wurde bei der histologischen Untersuchung kein vitales Tumorgewebe in dem Halspräparat mehr nachgewiesen. Der Verdacht auf ein Tumorrezidiv in Form von Lymphknotenmetastasen bestätigte sich bei diesen Patienten somit nicht. Bei den vier Patienten bei denen ein tatsächlicher Lymphknotenbefall nachgewiesen wurde, entsprach das N-Stadium in drei Fällen (Patienten Nr. 17, 20 und 23) dem Stadium bei Tumorerst diagnose. Bei Patient Nr.22 war ein Wechsel von N2c (bei Erst diagnose) zu N2b festzustellen (Abb.15).

| Patient | Tumorstadium bei Erstdiagnose | Histopathologischer Befund nach "Salvage Surgery" |
|---------|-------------------------------|---|
| 17 | cT4N1M0 | pN1 |
| 18 | cT4N2bM0 | pN0 |
| 19 | cT2N2bN0 | pN0 |
| 20 | cT4N2bM0 | pN2b |
| 21 | cT4N2bM0 | pN0 |
| 22 | cT4N2cM0 | pN2b |
| 23 | cT3N2cM0 | pN2c |
| 24 | cT3N3M0 | pN0 |
| 25 | cT4N3M0 | pN0 |
| 26 | cT4N2cM0 | pN0 |
| 27 | cT4N3M0 | pN0 |
| 28 | cT4N2bM0 | pN0 |

Abb.15: Postoperative histopathologische Befunde der zwölf Patienten mit Verdacht auf Lymphknotenmetastasen nach Radiochemotherapie.

3.2.4 Postoperativer onkologischer Verlauf

Sechs der acht Patienten mit tumorfreiem Halspräparat waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Leben und tumorfrei. Diese bezog sich in den einzelnen Fällen auf einen Nachsorgezeitraum von zwei bis 80 Monaten (Abb. 16). In einem Fall (Patient Nr. 28) fand sich in der vorangegangenen Panendoskopie ein kleines metachrones T1-Mundbodenkarzinom, welches in einer Sitzung mit der Neck dissection vollständig exzidiert wurde. Im Rahmen der weiteren Nachuntersuchungen fand sich kein Anhalt für ein Rezidiv des Zweitkarzinoms. Ein Patient (Patient Nr.18) verstarb bei fortgeschrittenem Tumorleiden durch Fernmetastasen fünf Monate postoperativ (zwölf Monate nach Tumorerst diagnose). Ein weiterer Patient (Nr.19) verstarb an einem metachronen Bronchialkarzinom 26 Monate postoperativ (34 Monate nach

Tumorerstdiagnose).

Drei der vier Patienten (Nr. 17, 20 und 22; 75%) mit histologisch nachgewiesener Tumorpersistenz in den suspekten Lymphknoten entwickelten im weiteren postoperativen Verlauf Rezidivtumore in den Halsweichteilen. In einem Fall (Patient Nr. 17) wurde die Neck dissection revidiert und eine intraoperative Brachytherapie vorgenommen, was jedoch ein erneutes Rezidiv nach fünf Monaten nicht verhindern konnte. Bei den Patienten Nr. 20 und Nr. 22 traten gleichzeitig mit dem zervikalen Rezidiv auch Fernmetastasen auf. Es folgte eine palliative chemotherapeutische Weiterbehandlung oder alternativ eine alleinige Schmerzmedikation. Zwei dieser drei Patienten verstarben in der Zwischenzeit drei und elf Monate postoperativ (elf bzw. 25 Monate nach Tumorerstdiagnose). Patient Nr. 22 war 13 Monate postoperativ noch am Leben. Ein vierter Patient (Nr.23) verstarb ohne Nachweis eines Rezidives 23 Monate nach der Neck dissection. Aufgrund der von hausärztlicher Seite berichteten ausgeprägten Kachexie und der ausgebliebenen Kontrolluntersuchungen kann ein Tumorrezidiv nicht ausgeschlossen werden (Abb. 16).

| Patient | | Dauer bis "Salvage-Op" | Lymphknoten tatsächlich befallen | Follow up nach "Salvage-Op" [Monate] | Tumorrezidiv/ Residualtumor | Tod verursacht durch Primärtumor oder Fernmetastasen | Tod anderer Ursache | Patient tumorfrei am Leben |
|---------|------------------------------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------|----------------------------|
| 17 | Verdacht auf Lymphknotenmetastasen | 1 | x | 11 | x | x | | |
| 18 | | 1 | | 5 | x | x | | |
| 19 | | 2 | | 26 | | | x | |
| 20 | | 1 | x | 3 | x | x | | |
| 21 | | 0 | | 12 | | | | x |
| 22 | | 0 | x | 13 | x | | | |
| 23 | | 0 | x | 23 | () | | x | |
| 24 | | 1 | | 64 | | | | x |
| 25 | | 1 | | 5 | | | | x |
| 26 | | 1 | | 2 | | | | x |
| 27 | 1 | | 80 | | | | x | |
| 28 | 1 | | 62 | | | | x | |

Abb. 16: Chronologischer Ablauf ab Aufkommen des Verdachtes auf ein regionäres Tumorrezidiv in Form von persistierenden Lymphknotenmetastasen mit Darstellung des histopathologischen Ergebnisses, des weiteren onkologischen Verlaufs und des Patientenstatus.

Die lokoregionale Tumorkontrolle lag nach der Kaplan-Meier-Schätzung 12 Monate nach der Neck dissection bei 61,7% und zwei Jahre nach dem operativen Eingriff ebenfalls bei diesem Anteil (Abb. 17).

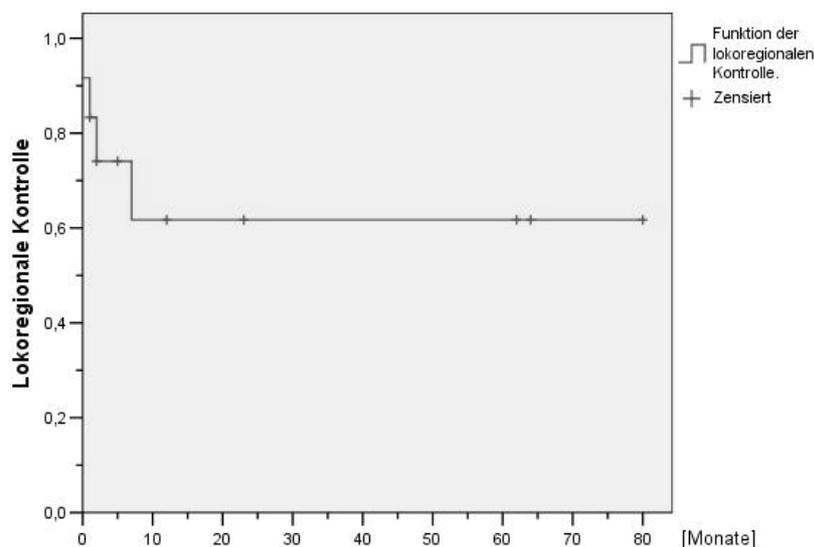


Abb. 17: Kaplan-Meier-Analyse der lokoregionalen Tumorkontrolle der zwölf Patienten mit Verdacht auf persistierende Lymphknotenmetastasen nach Induktionsradiochemotherapie bezogen auf den Zeitpunkt der „Salvage Neck dissection“.

Ein Jahr nachdem der Verdacht auf persistierende Lymphknotenmetastasen nach abgeschlossener Induktionsradiochemotherapie aufgekommen war, waren noch insgesamt sechs von zehn Patienten (60%) am Leben. Nach zwei Jahren waren dies vier von acht Patienten (50%).

Die zum Zeitpunkt der Datenerhebung rezidivfreien Patienten Nr. 21, 25 und 26 und der Patient Nr. 22 mit persistierenden Lymphknotenmetastasen konnten in diese Berechnung aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeiträume von zwölf, sechs, drei bzw. 13 Monaten nicht, bzw. nur teilweise, mit einbezogen werden.

Nach Kaplan-Meier lag, unter zusätzlicher Berücksichtigung aller zensierten Fälle, der kumulative Anteil der Patienten, die innerhalb eines Jahres nicht tumorbedingt starben bei 71,6%. Auch nach zwei Jahren ergab sich, aufgrund der fehlenden neu hinzugekommenen Todesfälle, mit 71,6% dieselbe Wahrscheinlichkeit, nicht an einem

Rezidivtumor zu versterben.

Abbildung 18 zeigt die entsprechende graphische Darstellung nach Kaplan-Meier mit dem tumorbedingten Tod als Endpunkt.

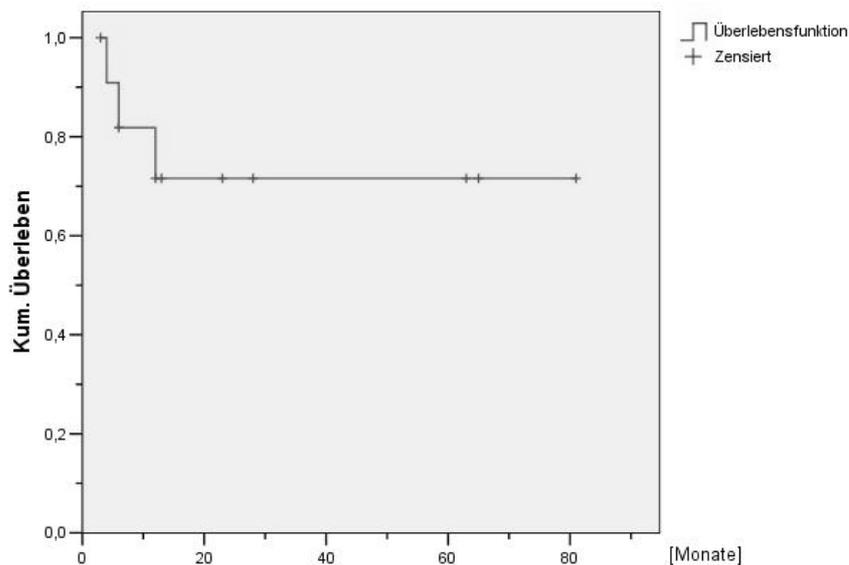


Abb. 18: Kaplan-Meier-Analyse der tumorbedingten Überlebenszeiten der zwölf Patienten mit Verdacht auf persistierende Lymphknotenmetastasen nach Induktionsradiochemotherapie bezogen auf den Zeitpunkt der Verdachtsäußerung bzw. der Entscheidung zur „Salvage Neck dissection“.

Die drei tumorbedingt verstorbenen Patienten lebten im Mittel 6,3 Monate postoperativ (drei bis elf Monate) bzw. 16 Monate nach Tumorerstdiagnose (elf bis 25 Monate).

3.2.5 Postoperative Komplikationen

Wundheilungsstörungen wurden bei zwei Patienten (Nr. 19 und Nr. 28) beobachtet. Bei einem Patienten (Nr. 19) musste nach mehrfacher Punktion zwei Monate postoperativ die Ausräumung eines Hämatoms durchgeführt werden. Zur Stillung einer massiven Nachblutung am zweiten Tag nach der „Salvage-Operation“ war bei Patient Nr. 20 ebenfalls eine Wundrevision nötig.

Ein mehrere Monate persistierendes Lymphödem entwickelte sich bei zwei Patienten (Nr. 19 und Nr. 22; 16,6%).

Insgesamt konnten bei keinem Patienten schwerwiegende persistierende postoperative Komplikationen festgestellt werden. Die genaue Zuordnung der Komplikationen zu den einzelnen Patienten wird in Abbildung 19 gezeigt.

| Patient | Wundheilungs- störungen | Probleme bei Stimmbildung | Dyspnoe | Hämatom Punktion (Punktionierung) | PEG Lymphödem | Nach- blutung | Wundrevision | Chronisches Schmerz- Syndrom | Sonstiges |
|---------|----------------------------|------------------------------|---------|---|---------------|------------------|--------------|------------------------------------|---|
| 17 | | | X | | | | | | |
| 18 | | | X | | | | | | |
| 19 | X | | X | X (12mal) | X | | X | | Schluckbeschwerden |
| 20 | | | X | | X | X | X | | |
| 21 | | | | | X | | | | |
| 22 | | | | | X | | | | |
| 23 | | | | | | | | | Depression (Entzug), Schleim läuft nicht ab, keine feste Nahrung |
| 24 | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | | | |
| 27 | | | | | X | | | | psychisch belastet |
| 28 | X | X | X | | X | | | X | Jejunalsonde, Störung bei Okklusion der PEJ, Dens axis-Fraktur nach Osteoradionekrose |

Abb. 19: Darstellung der postoperativen Komplikationen der zwölf Patienten mit Verdacht auf Lymphknotenmetastasen nach Induktionsradiochemotherapie

3.2.6 Schmerzmedikation

In den drei Fällen, in denen sich der Verdacht auf persistierende Lymphknotenmetastasen bestätigt hatte und die Patienten im folgenden Verlauf erneut ein Tumorrezidiv entwickelten, wurden zur palliativen Schmerztherapie bei Patient Nr. 17 Stufe-II-Opiate in Kombination mit NSAR, bei Patient Nr. 20 Tramal (Stufe-I-Opiat) und bei Patient Nr. 22 das Korticosteroid Fortecortin eingesetzt. Ein weiterer Patient (Nr. 18), bei dem Fernmetastasen diagnostiziert wurden, wurde mit dem Stufe-II-Opiat Morphin, NSAR sowie mit Fortecortin behandelt. Patient Nr. 28, bei dem ein später in sano reseziertes T1 Mundbodenkarzinom festgestellt worden war, wurde aufgrund eines chronischen Schmerzsyndroms mit Fentanyl-Pflaster versorgt. Bei den restlichen sieben Patienten war kein Anlass für eine Schmerzmedikation gegeben.

3.3 *Patienten mit Salvage Surgery wegen lokoregionären Rezidiven*

Bei acht von zwölf mit suspekten Halslymphknoten nach Radiotherapie operierten Patienten konnte kein vitales Tumorgewebe nachgewiesen werden. Um die onkologischen Ergebnisse nach Rettungschirurgie aller von nachgewiesenen lokoregionären Rezidiven betroffenen Patienten zu beurteilen, dürfen diese acht Patienten nicht berücksichtigt werden. Im Weiteren sollen die verbliebenen 20 operierten Patienten mit histologisch gesicherten lokalen (n=16) und regionären (n=4) Tumorrezidiven als Kollektiv analysiert werden.

Betroffen waren die Patienten Nr. 1 bis 16 (lokale Rezidive) und Nr. 17, 20, 22 und 23 (regionäre Rezidive).

Tumorcharakteristika bei Erstdiagnose

Der Primärtumor dieses multimorbiden Patientenkollektivs war zum Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose in sechs Fällen im Hypopharynx lokalisiert, während in zwölf Fällen die supraglottische und in zwei Fällen die glottische Larynxregion betroffen war. Regionäre Lymphknotenmetastasen wurden bei elf Patienten diagnostiziert. Die TNM-Stadien der einzelnen Karzinome werden in Abbildung 20 dargestellt.

| | T1 | T2 | T3 | T4 | gesamt |
|--------|----|----|----|----|--------|
| N0 | - | 1 | 6 | 2 | 9 |
| N1 | - | - | - | 1 | 1 |
| N2a | - | - | 1 | - | 1 |
| N2b | - | - | 2 | 3 | 5 |
| N2c | - | - | 3 | 1 | 4 |
| N3 | - | - | - | - | - |
| gesamt | - | 1 | 12 | 7 | 20 |

Abb. 20: Tabelle über die TNM-Stadien der Primärtumoren aller 20 Patienten mit lokoregionären Rezidiven nach Induktionsradiochemotherapie zum Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose.

Patientencharakteristik, Behandlungsverlauf und Salvage Surgery

Alle 20 Patienten waren männlichen Geschlechts und im Alter von 40 bis 70 Jahren (mittleres Alter: 57,4 Jahre). 19 Patienten wurden nach Tumorerstdiagnose mit 2 Zyklen Taxol/Cisplatin behandelt. Patient Nr. 16 erhielt aufgrund einer Niereninsuffizienz nur einen Zyklus Induktionschemotherapie. Es wurden hierdurch zwei Vollremissionen, 15

Tumorremissionen über 50% und drei Tumorremissionen unter 50% erreicht. Die anschließende radiotherapeutisch verabreichte Gesamtstrahlendosis variierte in den einzelnen Fällen von 69,6 bis 71,4 Gy.

Das Tumorrezidiv bzw. der Residualtumor oder der Verdacht auf ein regionäres Tumorrezidiv wurde im Mittel 13,3 Monate nach Beendigung der Bestrahlung festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten durchschnittlich 58,8 Jahre alt. Ein Patient entwickelte ein Tumorrezidiv 84 Monate nach der Erstdiagnose, so dass ein metachroner Zweittumor in Erwägung gezogen werden muss. Die darauf folgende Rettungschirurgie wurde durchschnittlich innerhalb eines Monats durchgeführt und fand zwischen fünf und 86 Monaten (im Mittel 18 Monate) nach der Erstdiagnose statt.

Das Ausmaß der „Salvage Surgery“ umfasste in 15 Fällen die Entfernung des gesamten Kehlkopfes, die bei 13 Patienten durch eine bilaterale und bei 2 Patienten durch eine unilaterale Neck dissection vervollständigt wurde. Eine Defektdeckung mit einem freien mikrovaskulär anastomosierten Unterarmflappen oder einem gestielten Deltopectoralflappen wurde dabei zusätzlich bei den Patienten Nr. 4, 5 und 13 nötig. Bei einem Patienten schien eine partielle Laryngektomie mit einseitiger Ausräumung der Halslymphknoten ausreichend zu sein. Die anderen vier Patienten unterzogen sich aufgrund des histologisch nicht gesicherten Verdachtes auf persistierende Lymphknotenmetastasen in drei Fällen einer unilateralen Neck dissection (Patienten Nr. 17, 20 und 22) und in einem Fall einer bilateralen Neck dissection (Patienten Nr. 23).

Die histopathologischen Untersuchungen zeigten bei neun der 20 Patienten mit lokoregionären Rezidiven (45%) eine unvollständige Tumorresektion.

Postoperativer onkologischer Verlauf

Neben den neun Patienten mit unvollständiger Tumorentfernung entwickelten weitere vier Patienten im Anschluss an die Laryngektomie und weitere drei der vier Patienten mit persistierenden Lymphknotenmetastasen nach der anschließenden „Salvage Neck-dissection“ ein lokoregionäres Tumorrezidiv und/oder Fernmetastasen. Von den 20

Patienten, die nach Induktionsradiochemotherapie ein lokoregionäres Rezidiv entwickelten, waren somit insgesamt 16 (80%) postoperativ von vitalem Tumorgewebe befallen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren zwölf Patienten tumorbedingt nach einer mittleren Überlebenszeit von 21,1 Monaten (Intervall von elf bis 45 Monaten) nach Tumorerstdiagnose bzw. 10,5 Monate (Intervall von drei bis 31 Monaten) nach „Salvage Surgery“ verstorben. Die anderen vier Patienten waren durchschnittlich 26,5 Monate (im Einzelnen 8, 13, 34 und 51 Monate) postoperativ mit einem Tumorrezidiv bzw. Residualtumor noch am Leben. Zwei Patienten verstarben zwischenzeitlich ohne Nachweis eines Rezidives jeweils 23 Monate nach operativer Sanierung. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren noch zwei Patienten tumorfrei am Leben, 5 bzw. 39 Monate nach der Tumorresektion.

Die lokoregionale Tumorkontrolle lag nach der Kaplan-Meier-Schätzung 12 Monate nach der Salvage Surgery bei 28,6% und nach zwei Jahren noch bei 22,9% (Abb. 21).

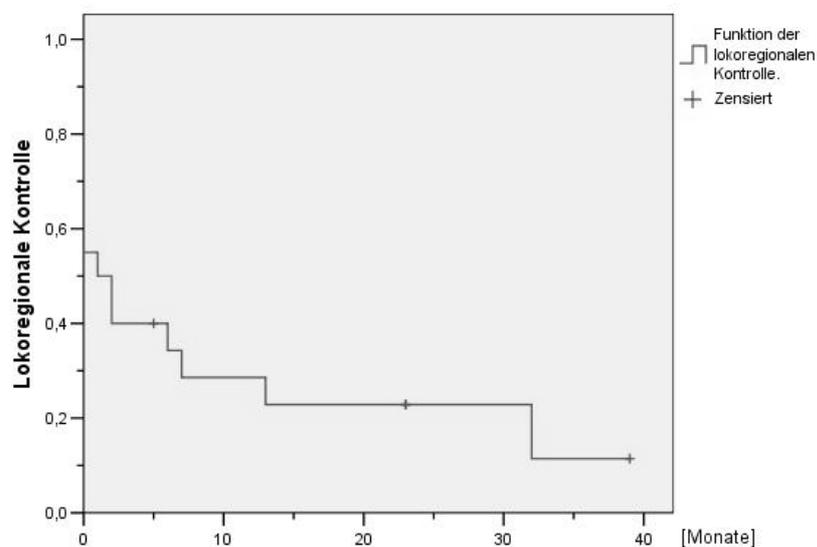


Abb. 21: Kaplan-Meier-Analyse der lokoregionalen aller 20 Patienten mit lokoregionärem Tumorrezidiv nach Induktionschemotherapie bezogen auf den Zeitpunkt der Salvage Surgery.

Drei Patienten (Nr. 5, 8 und 22) können aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit (sechs, zehn und 13 Monate), zu deren Ende sie noch am Leben waren, der 1- bzw. 2-

Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nicht zugeordnet werden.

Ein Jahr nachdem das Tumorreziv bzw. der Residualtumor nach Induktionsradiochemotherapie diagnostiziert worden war, oder der Verdacht auf ein regionales Tumorrezidiv in Form einer persistierenden Lymphknotenmetastase aufgetreten war, und man sich zur chirurgischen Weiterbehandlung entschied, lag die Zahl der Gesamtüberlebenden bei 9 von 18 Patienten (50%). Nach zwei Jahren waren noch fünf von 17 Patienten (29,4%) am Leben.

Nach Kaplan-Meier betrug (berechnet auf alle 20 Patienten) das kumulative Überleben, mit dem tumorbedingten Tod als zentrales Ereignis, ein Jahr nach der Diagnose des lokoregionären Tumorrezidives 52% und nach zwei Jahren noch 39,6%.

Die mediane Überlebenszeit des Patientenkollektivs, bezogen auf diesen Zeitpunkt, wurde nach Kaplan-Meier mit 13 Monaten angegeben. Die graphische Darstellung dieser Überlebenszeitanalyse wird in Abb. 22 dargestellt.

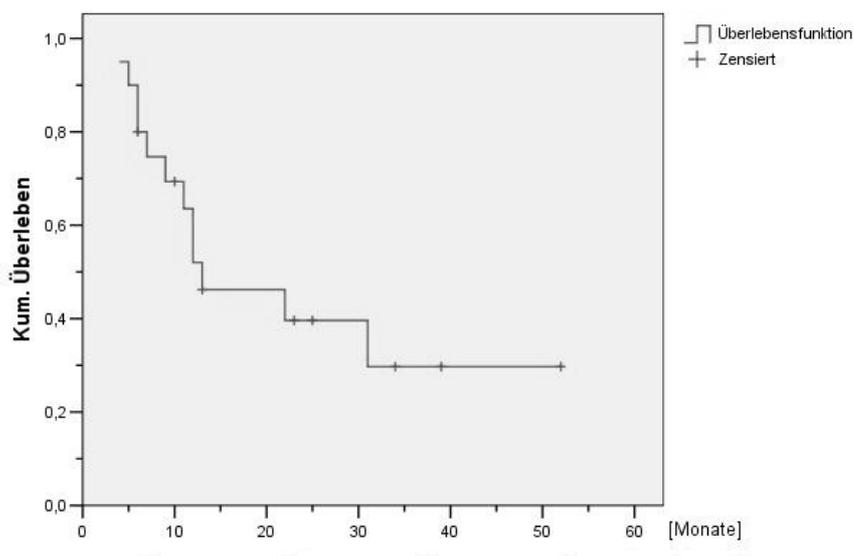


Abb.22: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse aller 20 Patienten mit lokoregionärem Tumorrezidiv nach Induktionschemotherapie bezogen auf dessen Diagnosezeitpunkt.

Postoperative Komplikationen

Von den 20 Patienten waren zwölf (60%) von postoperativen Wundheilungsstörungen

betroffen. Elf (55%) entwickelten eine pharyngokutane Fistel, welche sich in vier Fällen spontan verschloss. Der in zwei Fällen angestrebte chirurgische Fistelverschluss mit einem M. pectoralis major-Lappen oder einem Deltopectoralappen brachte nicht den gewünschten Erfolg. Beide Lappen heilten nicht richtig ein und die Fisteln rezidierten. Protektiv wurde in zwei Fällen ein Pharyngostoma angelegt. Die Lappenrekonstruktion zur Defektdeckung während der Laryngektomie zeigte sich in zwei von drei Fällen durch lokale oder am Ort der Entnahme entstandene Nekrosen oder Dehiszenzen nicht zufrieden stellend, sodass in einem Fall die Unterarmwunde revidiert und frische Spalthaut eingesetzt werden musste.

Die Fähigkeit der komplett selbstständigen Ernährung war postoperativ nur acht Patienten (40%) gegeben. Ein Patient erhielt eine Magensonde (Patient Nr. 9) und elf Patienten wurden teilweise oder vollständig durch eine perkutane endoskopische Gastrostomie ernährt. Bei einem Patienten schien die enterale Nahrungszufuhr sogar nicht mehr ausreichend und es wurde sechs Monate nach der Laryngektomie eine intravenöse Versorgung nötig. In einem Fall verursachte eine verstopfte PEG zusätzlich Komplikationen (Patient Nr. 7).

Probleme bei der Stimmbildung wurden bei fünf Patienten (25%) festgestellt. Die Ursachen hierfür lagen in undichten oder defekten Stimmprothesen, postradiogen verändertem Gewebe oder in einer geblockten Trachealkanüle.

Ein teilweise über mehrere Monate persistierendes Lymphödem bildete sich bei sieben Patienten (35%) und musste in einigen Fällen mehrfach punktiert werden. Ein weiterer Patient (Nr.12) entwickelte postoperativ ein Wundserom, welches ebenfalls mehrfach (siebenmal) punktiert werden musste.

Ein Montgomeryrohr wurde bei acht Patienten (40%) während der „Salvage Surgery“ oder im Anschluss daran eingesetzt. Bei einem Patienten (Patient Nr. 15) musste das Montgomery Rohr aufgrund der Notwendigkeit anderer Durchmesser oder wegen Pilzbefalles mehrfach gewechselt werden.

Außerdem litt Patient Nr. 20 postoperativ unter einer massiven Dyspnoe und bei zwei Patienten (Nr. 10 und 23) wurde eine schwere psychische Belastung oder Depressionen festgestellt, die in einem Fall (Patient Nr.23) jedoch auf einen vorangegangenen Entzug bei Medikamentenmissbrauch zurückzuführen sein könnte. Eine Antrumgastritis und eine manifeste Hyperthyreose wurden Patient Nr. 10 festgestellt.

IV Diskussion

Die Bewertung neuer, den Larynx erhaltender Verfahren bei fortgeschrittenen Karzinomen des Larynx und Hypopharynx ist schwierig und muss zahlreiche Parameter wie die onkologischen und funktionellen Ergebnisse sowie die erzielte Lebensqualität berücksichtigen. Das individuelle Ergebnis einer Behandlung kann nicht vorhergesehen werden. So muss der Patient in die Lage versetzt werden, selbstverantwortlich und mündig zwischen primärer chirurgischer Behandlung oder Larynx erhaltendem Verfahren zu wählen. Dazu müssen ihm alle Informationen zu den Behandlungsoptionen und möglichen Komplikationen zur Verfügung gestellt werden. Er muss auch auf die Möglichkeit eines Tumorrezidives nach initialem kurativen Behandlungsansatz aufmerksam gemacht werden. Auch die therapeutischen Möglichkeiten im Falle eines solchen Rezidives sollten diskutiert werden, bevor über den initialen Behandlungsansatz entschieden wird. Rettungschirurgie („Salvage Surgery“) kann als potentiell kurative Behandlungsmöglichkeit im Falle eines Rezidives nach primärer Radiochemotherapie begriffen werden. Daher kommt der Auswertung der Ergebnisse der ‚Salvage Surgery‘ als so genannter ‚second-line‘ Therapie Bedeutung zu. Die beiden wesentlichen Aspekte bilden hierbei das onkologische Ergebnis und die Komplikationsrate.

Patienten, die einer Rettungschirurgie bei fortgeschrittenen Karzinomen des Larynx und Hypopharynx unterzogen werden, können klinisch in zwei Gruppen eingeteilt werden: Patienten mit lokalen Rezidiven, die von der Schleimhaut des Larynx oder Pharynx ausgehen (mit oder ohne Lymphknotenmetastasen) auf der einen Seite und Patienten mit persistierenden Lymphknotenmetastasen ohne Anhalt für einen weiter bestehenden Primärumor der Schleimhäute andererseits.

Die chirurgische Therapie von lokalen Tumorrezidiven erfordert eine radikale Resektion mit oder ohne Ausräumung der Halslymphknoten. In unserem Patientenkollektiv erschien der Rezidivtumor nur in einem Fall für eine partielle

Larynxresektion geeignet. In allen anderen Fällen wurde die Laryngektomie als das erforderliche Verfahren gewählt. Dies ist zum einen durch die primäre Ausbreitung des Tumors erklärbar. Zum anderen ist die Beurteilung des Lokalbefundes nach Radiochemotherapie erheblich durch das strahlenbedingte Ödem erschwert. Häufig konnten Symptome der Bestrahlungsfolgen nicht von denen unterschieden werden, die auf ein Tumorrezidiv zurückzuführen waren. Der hohe Anteil von R1-Resektionen zeigt, dass die wirkliche Tumorausdehnung regelmäßig unterschätzt worden ist. Dieses Phänomen wird auch in der Literatur beschrieben [18, 53]. Submuköses Wachstum scheint hierfür die häufigste Ursache zu sein. Das Tumorstadium nach Bestrahlung ist durch eine häufigere Knorpelinfiltration und Wachstum entlang der Gefäße und mukösen Drüsen charakterisiert [5]. Wir konnten in einigen Fällen bei dem Vergleich des initialen Tumorstadiums vor der Induktionschemotherapie und nach Re-Staging vor Rettungschirurgie eine Verschiebung zu höheren Tumorstadien feststellen. Trotzdem gibt es keine grundsätzliche Kontraindikation für eine Larynxteilresektion bei geeigneten Tumorrezidiven. Erfolgreiche partielle ‚Salvage-Laryngektomien‘ werden von verschiedenen Autoren berichtet [51, 63, 70, 94]. Die frühere Entdeckung von persistierendem und wachsendem Tumorgewebe nach vollendeter Bestrahlung wäre ein Ansatzpunkt für die Verbesserung der Prognose nach ‚Salvage Surgery‘.

In der Literatur wird überwiegend darauf hingewiesen, dass eine präoperative radikale Radiotherapie das Ergebnis der chirurgischen Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des Larynx und Hypopharynx verschlechtert, ohne dass sich bei den verschiedenen untersuchten Kollektiven ein einheitliches Bild ergeben würde. Auf der einen Seite scheint die Komplikationsrate deutlich erhöht [17, 33, 66, 90]. Insbesondere die Rate der pharyngokutanen Fisteln nach zuvor applizierter Bestrahlung variiert von 4% bis 92% [33, 50, 57, 96, 105] in Abhängigkeit von der applizierten Dosis [100], dem Tumorstadium und der Lokalisation [53], sowie dem zeitlichen Abstand zu der erfolgten Bestrahlung [33, 57, 82]. Im Vergleich dazu wird die Rate der pharyngokutanen Fisteln nach primärer Laryngektomie mit etwa 11% bei Tumoren des Hypopharynx [20] und 4% bei Larynxkarzinomen [66] angegeben. Kommt zu der Radiotherapie noch eine Chemotherapie hinzu, steigt die

Komplikationsrate zusätzlich in den meisten, wenn auch nicht in allen publizierten Kollektiven [33, 53, 57, 82, 105]. Eine alleinige präoperative Chemotherapie hat in einigen Untersuchungen zu Komplikationsraten von bis zu 59% geführt [16, 53, 73, 78, 88]. Die in der Literatur verwendeten chemotherapeutischen Regimes variieren dabei deutlich. Die häufigsten Probleme sind pharyngokutane Fisteln, Wundinfektionen oder Lappennekrosen. Die Ursache für diese Komplikationen wird von manchen Autoren in dem schlechten Ernährungszustand und der eingeschränkten Immunabwehr der betroffenen Patienten nach Chemotherapie gesehen [33]. Deshalb wurde die prophylaktische Anwendung von Magensonden vorgeschlagen, um den Effekt der Chemotherapie auf diese Parameter auszugleichen [60]. Andere empfehlen sogar die prophylaktische Anlage eines Pharyngostomas zum Zeitpunkt der radikalen Rettungschirurgie [72]. Der Einfluss einer simultanen Neck dissection auf die Komplikationsrate nach Rettungslaryngektomie ist widersprüchlich diskutiert worden [33, 42, 56, 72, 90]. Die onkologische Bedeutung der simultanen Neck dissection wird in der Literatur ebenfalls kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite rät Kraus [53] zu einer Lymphknotenausräumung wegen der hohen Rate von regionären Rezidiven in ursprünglich unverdächtigen Lymphabflussgebieten. Yao et al. [112] beschreiben die Entstehung okkulter Metastasen in vorbehandelten supraglottischen und fortgeschrittenen glottischen Tumoren in 20% der Fälle, weshalb sie zu einer elektiven bilaterale Neck dissection anraten. Auf der anderen Seite wird der Sinn einer elektiven Neck dissection in Frage gestellt [29]. Temam et al. [97] haben Lymphknotenmetastasen nur in 3% von 30 Patienten gefunden, die initial wegen eines Karzinoms der oberen Luft- und Speisewege und klinisch unauffälligen Lymphnoten bestrahlt worden waren und wegen eines Lokalrezidives einer Rettungschirurgie mit Neck dissection unterzogen wurden. Er empfiehlt daher eine Limitierung der Lymphknotenausräumung in Abhängigkeit vom ursprünglichen N-Stadiums. In unserem Kollektiv war das pN-Stadium nach ‚Salvage Surgery‘ mit Neck dissection wegen eines Lokalrezidives in 13 von 16 Fällen (81,1%) exakt übereinstimmend mit dem cN-Stadium vor Radiochemotherapie. Hinsichtlich der Frage N0/N+ stimmte das initiale cN-Stadium in 15/16 Fällen mit dem pN-Stadium nach Rettungschirurgie überein. Nur in einem Fall (6,3%) fand sich bei der histologischen Aufarbeitung des Halspräparates nach ursprünglich cN2b eingestuftem Lymphknotenstatus ein pN0

Ergebnis nach der Rettungschirurgie. Diese Zahlen legen eine Übereinstimmung zwischen Lymphknotenstatus vor und nach initialer Radiochemotherapie in den meisten Fällen von Lokalrezidiven nahe.

Neben der zunehmenden Morbidität gilt auch das onkologische Ergebnis bei Rettungschirurgie wegen Lokalrezidiven nach Radiochemotherapie als eingeschränkt im Vergleich zu einer primär chirurgischen Behandlung. Allerdings gibt es auch hier in der Literatur eine erhebliche Streuung hinsichtlich der Behandlungsergebnisse. Bei der Durchsicht zeigt sich deutlich, dass Salvage Surgery nach Radiotherapie wegen Larynxkarzinomen niedrigerer Stadien deutlich bessere Überlebensraten ergibt als bei initial fortgeschrittenen Tumoren des Larynx und vor allem auch des Hypopharynx. Bei Karzinomen initial niedriger Stadien konnte häufiger eine Larynxteilresektion erfolgen. [51, 65, 91, 92]. In unserem Patientenkollektiv mit fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen erschien eine laserchirurgische transorale Larynxteilresektion nur in einem Fall eines initial T3 supraglottischen Larynxkarzinomes möglich. Der Patient entwickelte ein pharyngeales Tumorrezidiv, an dem er 32 Monate postoperativ verstarb. Weber et al. [105] berichtet in seinem Patientengut mit fortgeschrittenen Kehlkopfkarcinomen von einer Gesamtüberlebensrate von 69% 24 Monate nach Salvage Surgery wegen Nichtansprechens auf die Induktionschemotherapie oder Rezidiven nach abgeschlossener Radiochemotherapie. Unter Berücksichtigung der schlechten Überlebensraten der Patienten, die einer Rettungschirurgie wegen fortgeschrittener Tumore unterzogen wurden, stellt die totale Laryngektomie das häufigste Verfahren bei Therapieversagern nach Larynx erhaltender Behandlung dar [93].

In Anwesenheit von verdächtigen Lymphknoten nach initialer Radiotherapie wird in der Literatur überwiegend zur Durchführung einer Neck dissection geraten [40, 62]. Vor der operativen Sanierung des Lymphabflussgebietes muss ein Lokalrezidiv auf Schleimhautebene, eine Fernmetastasierung oder das Vorliegen eines metachronen Zweitumors ausgeschlossen werden. Das Risiko für postoperative Komplikationen ist

wesentlich niedriger als bei der Laryngektomie, weil der Pharynxschlauch nicht eröffnet zu werden braucht [57]. Keiner unserer Patienten hatte persistierende postoperative Probleme, die auf eine erhöhte Morbidität im Vergleich zu einer Neck dissection ohne Vorbehandlung hingewiesen hätten. Auf der anderen Seite schien die Durchführung einer Neck dissection wegen suspekter persistierender Lymphknoten in vielen Fällen eine Übertherapie darzustellen, wenn in dem untersuchten Präparat kein vitales Tumorgewebe mehr nachgewiesen werden konnte. So konnte in unserem Patientenkollektiv die histologische Aufarbeitung der Resektionspräparate nach Neck dissection lediglich in vier von 12 Fällen (33,3%) den Verdacht auf persistierende Lymphknotenmetastasen nach Radiochemotherapie eindeutig bestätigen. Ob die mit pN0 eingestuft Patienten tatsächlich frei von vitalem Tumorgewebe sind, bleibt spekulativ, da die Persistenz geringer Mengen vitalen Tumorgewebes nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die postoperativen onkologischen Verläufe legen jedoch diese Vermutung nahe. Keiner der Patienten mit N0-Status entwickelte ein regionales Rezidiv während des Follow up. Die Neck dissection wird üblicherweise aufgrund eines klinischen Verdachtes durchgeführt. Das wesentliche Problem besteht darin, vernarbtes Lymphknotengewebe von Knoten zu unterscheiden, die einen persistierenden Befall mit Tumorgewebe aufweisen. Eine Feinnadelpunktion oder offene Lymphknotenbiopsie kann falsch negativ sein, da vitales Gewebe häufig nicht in allen Teilen des suspekten Lymphknotens anzutreffen ist. Die Positronenemissionstomographie ist bis heute nicht in der Lage, diese Fragestellung sicher zu beantworten [7, 36]. Patienten mit persistierenden Halsmetastasen hatten im Verlauf der Erkrankung eine ausgeprägte Tendenz, selbst nach ausgedehnter Lymphknotenausräumung der Level II-V regionäre (zervikale) Rezidive und Fernmetastasen zu entwickeln. Die publizierten onkologischen Ergebnisse der Salvage-Neck dissection mit histologischem Nachweis von Metastasen sind besonders bei einer Metastasierung im Stadium N2 ungünstig. Dies hat verschiedene Autoren dazu bewegt, eine ‚watch-and-see‘ Strategie bei klinisch nach Radiochemotherapie persistierenden, suspekten Lymphknoten zu empfehlen, wenn zumindest eine partielle Regression der Lymphknotenmetastasen zu beobachten war [45]. Andere bevorzugen eine direkt an die Radiochemotherapie anschließende Neck dissection bei allen Patienten mit initialem N2/N3 Stadium [6, 21, 68] oder nur bei N3 Stadium [36], selbst bei Vorliegen einer

kompletten Rückbildung der Lymphknotenvergrößerung. Kann durch Induktionschemotherapie keine vollständige Tumorremission erzielt werden, so wird dies von Wolf et al. [109] als prädiktiv hinsichtlich eines Tumorrezidives auch nach anschließender Radiotherapie und auch nach „Salvage-Neck dissection“ betrachtet. Diese Situation unterstreicht das derzeitige Dilemma in Gegenwart initialer und/oder persistierender Lymphknotenmetastasen nach Radiochemotherapie. Nach unserer Erfahrung geht eine „Salvage-Neck dissection“ bei Verdacht auf ein Tumorresiduum mit einer geringen Morbidität einher und ist somit in Hinblick auf die individuelle Tumorkontrolle zu befürworten, obwohl in unserem kleinen Patientenkollektiv ein onkologischer Nutzen im Falle eines tatsächlichen Halslymphknotenbefall (pN+) nicht gesehen werden konnte. Die Frage nach dem Umfang der „Salvage-Neck dissection“ bzw. ob eine radikale einer selektiven Neck dissection vorgezogen werden sollte, muss in diesem Kontext weiter untersucht werden. Das Konzept, einer elektiven Neck dissection bei kompletter klinischer Tumorremission halten wir auch bei initial fortgeschrittenen regionären Metastasen nicht für angemessen, da bislang kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte.

Die Salvage Surgery als Behandlungsansatz bei Tumorrezidiven nach initialer Radiochemotherapie wegen fortgeschrittener Karzinome des Larynx und Hypopharynx muss mit dem Patienten diskutiert werden, da sie die einzige Möglichkeit eines kurativen Vorgehens darstellt. Die Alternative besteht aus einer strikt palliativen Therapie mit chemotherapeutischer oder chirurgischer Tumorreduktion. Eine palliative chemotherapeutische Behandlung mit unterschiedlichen Schemata ergab ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 6 bis 10,1 Monaten bei rezidivierenden oder metastasierenden Tumoren der Kopf-Hals-Region [9, 101, 48]. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach operativem Vorgehen muss mit der nach palliativer Versorgung verglichen werden. In unserem Kollektiv von 20 Patienten mit histologisch nachgewiesenem Tumorrezidiv nach Radiochemotherapie betrug die statistisch geschätzte Überlebenszeit nach Kaplan Meier im Mittel 13 Monate. Der Patient muss darüber informiert werden, dass sich der unter Umständen beeinträchtigende chirurgische Ansatz hinsichtlich der Überlebenszeit statistisch betrachtet nicht

wesentlich von manchen palliativen Maßnahmen unterscheidet. Da ein radikales chirurgisches Vorgehen die einzige Therapie mit kurativem Potential darstellt, muss dieses dem Patienten in jedem Fall angeboten werden, wenn der Rezidivtumor resektabel erscheint.

Bei dem Gespräch über den initialen Therapieansatz sollte wie zuvor angesprochen auch die Möglichkeit eines Therapieversagens und die dann noch zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen besprochen werden. Als Konsequenz unserer Ergebnisse erscheint es uns wichtig zu informieren, dass eine Rettungschirurgie bei fortgeschrittenen Tumoren des Larynx und Hypopharynx wegen Rezidiven nach initialer Radiochemotherapie mit einer hohen Morbidität und einem schlechtem onkologischen Ergebnis belastet ist und nicht als Äquivalent eines primär chirurgischen Vorgehens dargestellt werden kann. Die Auswertung des vorliegenden Patientenkollektives der Universitätsklinik Würzburg, welches wegen fortgeschrittener Larynx- und Hypopharynxkarzinome einem einheitlichen Therapieprotokoll unterzogen wurde, unterstreicht die fortbestehende Problematik von ungünstigen onkologischen Ergebnissen und einer erhöhten postoperativen Morbidität nach Rettungschirurgie bei Rezidivtumoren auch nach dem hier verwendeten modernen Radiochemotherapieprotokoll.

V Zusammenfassung

Die vorliegende Aufarbeitung der klinischen Daten von Patienten, die wegen eines histologisch gesicherten lokoregionären Rezidives eines fortgeschrittenen Karzinoms des Larynx oder Hypopharynx nach abgeschlossener Induktionstherapie mit Paclitaxel und Cisplatin sowie primärer Radiotherapie einer sogenannten Rettungschirurgie („Salvage Chirurgie“) unterzogen wurden, ergab ein ungünstiges onkologisches Ergebnis. Bei 16 von 20 Patienten mit histologisch gesicherten lokalen oder regionären Metastasen konnte keine lokoregionäre Tumorkontrolle erzielt werden. Nur zwei von 20 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung tumorfrei und am Leben. Dieses Ergebnis widerspricht einigen in der Literatur angegebenen positiveren Resultaten von Rettungschirurgie wegen Rezidiven von Kehlkopftumoren, wobei sich diese in der Regel auf weniger fortgeschrittene initiale Tumorstadien beziehen, die bei einem primären Eingriff eine Laryngektomie nicht erforderlich gemacht hätten.

Die durchgeführten Salvage Laryngektomien zeichneten sich durch eine hohe Morbidität aus, wobei die therapieresistente pharyngokutane Fistel mit 73,3% Inzidenz im Vordergrund stand. Diese hat neben der erheblichen Beeinträchtigung des Patienten auch zu einer erheblichen Verlängerung der Aufenthaltsdauer und Kosten im Vergleich mit denen einer primären Laryngektomie ohne Vorbehandlung geführt. Wir haben zurzeit keine Lösung für dieses Problem, zu dem in der Literatur ebenfalls unterschiedliche Angaben in sehr unterschiedlichen Patientenkollektiven gemacht werden.

Eine ausgedehnte elektive Neck dissection im Rahmen der Laryngektomie bei initial (vor Radiochemotherapie) unauffälligen Lymphknoten ist insofern zu diskutieren, als dass sich ähnlich wie in vergleichbaren Studien auch bei uns histologisch keine Metastasen in der endgültigen histologischen Aufarbeitung nachweisen ließen.

Eine Ausräumung der Halslymphknoten wegen persistierender zervikaler Raumforderungen ohne lokale Tumormanifestation kann wegen der geringen Komplikationsrate trotz des relevanten Anteils histologisch tumorfreier Resektate großzügiger indiziert werden. Allerdings zeigte sich bei Vorliegen von histologisch

nachgewiesenen Restmetastasen ähnlich wie bei den lokalen Rezidiven ein ungünstiger onkologischer Verlauf.

Die Patienten sollten aus unserer Sicht über diese Situation informiert werden, bevor sie sich hinsichtlich des initialen Therapieansatzes (primäre Laryngektomie versus Radiochemotherapie) entschließen. Die Möglichkeit einer Rettungschirurgie mag für die Patienten dabei psychologisch beruhigend wirken, da fälschlicherweise angenommen werden könnte, dass die chirurgische Behandlung durch einen vorangegangenen konservativen Therapieansatz nicht beeinträchtigt würde. Dies kann für unseren Behandlungsansatz allerdings nicht bestätigt werden.

IV Anhang

PROSPEKTIVE RANDOMISIERTE TAXOL-STUDIE BEIM LARYNX- UND HYPOPHARYNX-CARCINOM (Supraglottische Carcinome und Hypopharynx-Carcinome der Stadien T2 - T4, N0 - N2c, M0 und glottische Carcinome der Stadien T3 - T4, N0 - N2c, M0)

Eingangskriterien

- histologisch gesichertes Plattenepithelcarcinom
- supraglottische und Hypopharynx-Carcinome der Stadien T2 - T4, N0 - N2c, M0;
glottische Carcinome der Stadien T3 - T4, N0 - N2c, M0
- keine Fernmetastasen (M0)
- Alter > 18 Jahre und ≤ 70 Jahre bei Diagnosestellung
- Allgemeinzustand nach WHO Grad 0 - 2
- Blutbild: Leukozyten ≥ 4000/mm³ einschließlich Granulozyten ≥ 2000/mm³
Thrombozyten ≥ 100000/mm³
- Labor: adäquate Nierenfunktion mit Serumkreatinin und Harnstoff im
Normbereich
Kreatininclearance ≥ 60 ml/min/1.72 m²
adäquate Leberfunktion (SGOT, SGPT, Bilirubin)
im Normbereich liegende Elektrolyte
- keine akute Infektion (z.B. Pneumonie), kein Fieber
- Einverständnis des Patienten

Ausschlußkriterien

- Akute Infektion (z.B. Pneumonie)
- tumorspezifische Vorbehandlung
- metachrones oder synchrones Malignom (Ausnahme Basaliom)
- Nachweis von Fernmetastasen (M+)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Bekannte HIV-Infektion
- schwere kardiopulmonale Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz Grad III
und IV nach NYHA, Status nach Herzinfarkt, Angina pectoris, respiratorische
Globalinsuffizienz)
- Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatininclearance < 60 ml/min/1.72 m²)
- chronische Erkrankungen mit Dauertherapie (unkontrollierter Diabetes,
rheumatoide Arthritis), insbesondere Steroidtherapie
- zu erwartende fehlende Patientencompliance

VII Literaturverzeichnis

- [1] Autorenteam der OnVista Media GmbH in Köln.
Differenzierung der Kehlkopfkarcinome.
Homepage der „Onmeda“; 2006
<http://www.onmeda.de/krankheiten/kehlkopfkrebs.html>
- [2] Bartsch V.
Das Taxol-Buch.
Thieme Verlag, Stuttgart; 2000
- [3] Benasso M, Numico G, Rosso R, Merlano M, Ricci I, Gentile A.
Chemotherapy for relapsed head and neck cancer: paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in chemotherapy-naive patients. A dose-finding study.
Semin Oncol. 24(6 Suppl 19):S19-46-S19-50; 1997
- [4] Bourhis J, Lefebvre JL, Temam S, Lusinchi A, Janot F, Wibault P, Pignon JP.
Larynx preservation: nonsurgical approaches.
Cancer Radiother, 8 (Suppl 1):24-8; 2004
- [5] Brandenburg J.
Coronal sections of larynges from radiation-therapy failures: a clinical-pathologic study.
Otolaryngol Head Neck Surg, 95(2):213-8; 1986
- [6] Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, Fisher SR, Clough RL, Downey MA, Scher RL.
Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1;58(5):1418-23; 2004
- [7] Brkovich VS, Miller FR, Karnad AB, Hussey DH, McGuff HS, Otto RA.
The role of positron emission tomography scans in the management of the N-positive neck in head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy.
Laryngoscope, 116(6):855-8; 2006
- [8] Burian M, Selzer E, Kornek G-V.
Fortschritte in der Behandlung von HNO-Tumoren.
Onkologie, 25 (suppl 1):26-30; 2002

- [9] Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group.
Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study.
J Clin Oncol, 1;23(34):8646-54; 2005 Erratum in: J Clin Oncol, Feb 1;24(4):724; 2006
- [10] Candela FC, Kothari K, Shah JP.
Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx.
Head and Neck, 12:197; 1990
- [11] Carpenter RJ, De Santo LW, Devine KD, Taylor WF.
Cancer of the hypopharynx. Analyses of treatment and results in 162 patients.
Arch Otolaryngol, 102:716-721; 1976
- [12] Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, Low DA.
A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 49:907-916; 2001
- [13] Clark J, Morgan G, Veness M, Dalton C, Kalnins I.
Salvage with supracricoid partial laryngectomy after radiation failure.
ANZ J Surg, 75:958-962; 2005
- [14] Clasen B, Kellermann S, Steinhoff HJ, Schwab W.
Das Larynxkarzinom in Deutschland.
Otorhinolaryngol, 1:321-7; 1991
- [15] Constantinidis J.
Rezidive und prognostische Faktoren in der Behandlung des Larynxkarzinoms.
HNO-Informationen 2004 Thema: 9 Laryngologie
Laryngo-Rhino-Otologie (Heft 2, Jahrgang 83), Thieme Verlag, Stuttgart; 2004
- [16] Corey J P, Caldarelli D D, Hutchinson J C, Holinger L D, Taylor S G, Showel J L, Kooser J A.
Surgical complications in patients with head and neck cancer receiving chemotherapy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 112:437-9; 1986
- [17] Croll G, Gerritsen G, Tiwari R, Snow G.
Primary radiotherapy with surgery in reserve for advanced laryngeal carcinoma: Results and complications.
European Journal of Surgical Oncology, 15:350-356; 1989
- [18] Davidson J, Keane T, Brown D, Freeman J, Gullane P, Irish J, Rotstein L, Pintilie M, Cummings B.
Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 123(4):420-4; 1997

- [19] De Mulder PH.
The chemotherapy of head and neck cancer.
Acta Otorhinolaryngol Belg, 53(3):247-52; 1999
- [20] Dedo DD, Alonso WA, Ogura JH.
Incidence, predisposing factors and outcome of pharyngocutaneous fistulas complicating head and neck cancer surgery.
Ann Otol Rhinol Laryngol, 84(6):833-40, 1975
- [21] Dequanter D, Lothaire P, Awada A, Lalami Y, Hien Nguyen T, Lemort M, Vandeveldel L, Andry G.
Does clinical and radiological response predict complete tumor control in N2-N3 squamous cell head and neck cancer after non-operative management of the neck?
Acta Otolaryngol, 126(11):1225-8; 2006
- [22] Deutsche Krebsgesellschaft
Krebshäufigkeit – die aktuellen Zahlen; Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2002.
Homepage der Deutschen Krebsgesellschaft
<http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html>
- [23] Diaz JF, Strobe R, Engelborghs Y, Souto AA, Andreu JM.
Molecular recognition of taxol by microtubules: Kinetics and thermodynamics of binding of fluorescent taxol derivatives to an exposed site.
J Biol Chem; 2000.
- [24] Dietz A, Nollert J, Eckel H, Volling P, Schroder M, Staar S, Conradt C, Helmke B, Dollner R, Muller RP, Wannemacher M, Weidauer H, Rudat V.
Organerhalt beim fortgeschrittenen Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinom durch primäre Radiochemotherapie: Ergebnisse einer multizentrischen Phase-II-Studie.
HNO, 50(2):146-54; 2002
- [25] Dietz A, Weber A, Dollner R, Hildebrandt G.
Nicht resektable Kopf-Hals-Tumoren und deren Therapie.
Laryngo-Rhino-Otol, 84:200-206; 2005
- [26] Dimery IW, Hong WK.
Overview of combined modality therapies for head and neck cancer.
J Natl Cancer Inst. 20;85(2):95-111; 1993
- [27] Dunphy FR, Dunleavy TL, Harrison BR, Trinkhaus KM, Kim HJ, Stack BC Jr, Needles B, Boyd JH.
Induction paclitaxel and carboplatin for patients with head and neck carcinoma. Analysis of 62 patients treated between 1994 and 1999.
Cancer, 91(5):940-8; 2001

- [28] Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish JA, Cummings G, Al-Sarraf M.
Correlation between response to cisplatinum-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck.
Cancer, 54(5):811-4; 1984
- [29] Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, Koch WM, Flint PW, Califano JA, Broussard J, Bajaj G, Tufano RP.
Neck management in patients undergoing postradiotherapy salvage laryngeal surgery for recurrent/persistent laryngeal cancer.
Laryngoscope, 116(10):1864-6; 2006
- [30] Feher O, Martins SJ, Lima CA, Salvajoli JV, Simpsons AJ, Kowalski LP.
Pilot trial of concomitant chemotherapy with paclitaxel and split-course radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of head and neck.
Head Neck, 24(3):228-35; 2002
- [31] Forastiere A, Goepfert H, Maor M, Pajak T, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge J, Chao C, Peters G, Lee D, Leaf A, Ensley J, Cooper J.
Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer.
The New England Journal of Medicine, 349(22):2091-8; 2003
- [32] Fornari G, Artusio E, Mairone L, Airolidi M, Bongioannini G, Amasio E, Rosmino C, Gabriele P.
Paclitaxel and carboplatin in neo-adjuvant and concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.
Tumori, 88(6):489-94; 2002
- [33] Ganly I, Patel S, Matsuo J, Singh B, Kraus D, Boyle J, Wong R, Lee N, Pfister D, Shaha A, Shah J.
Postoperative Complications of salvage total laryngectomy.
Cancer, 103:2073-2081; 2005
- [34] Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut.
Krebs in Deutschland.
5. überarbeitete Auflage. Saarbrücken, 2006
- [35] Giaccone G.
Clinical perspectives on platinum resistance.
Drugs, 59 suppl. 4, 9-17; 2000

[36] Goguen LA, Posner MR, Tishler RB, Wirth LJ, Norris CM, Annino DJ, Sullivan CA, Li Y, Haddad RI.

Examining the need for neck dissection in the era of chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 132(5):526-31; 2006

[37] Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, Clark-Snow R, Gill DP, Groshen S, Grunberg S, Koeller, JM, Morrow GR, Perez EA, Silber JH, Pfister DG.

Recommendations for use of antiemetics: Evidence based, clinical practice guidelines. American society clinical oncology.

J Clin Oncol, 17, 2971-2994; 1999

[38] Harwood A R.

Cancer of the larynx – the Toronto experience.

J Otolaryngol, 11 (Suppl. 11):1-21;1982

[39] Hayes D, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH.

High dose cis-platinum diammine dichloride: Amelioration of renal toxicity by mannitol diureses.

Cancer, 39, 1372-1381; 1977

[40] Hehr T, Classen J, Schreck U, Glocker S, Koitschev A, Bamberg M, Budach W.

Selective lymph node dissection following hyperfractionated accelerated radio-(chemo-) therapy for advanced head & neck cancer.

[41] Hermanek P.

Einführung -> Historische Einführung -> Grundsätze der heutigen Tumorklassifikation.

Organspezifische Tumordokumentation (ODT), 3.Auflage; Apr 2005

<http://www.tuxcomp.org/pdf/A3.pdf>

[42] Herranz J, Sarandeses A, Fernandez M F, Barro C V, Vidal J M, Gavilan J.

Complications after total laryngectomy in nonradiated laryngeal and hypopharyngeal carcinomas.

Otolaryngol Head Neck Surg, 122:892-8; 2000

[43] Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V.

Einführung in die Medizinische Statistik; Kapitel 9: Analyse von Überlebenszeiten.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 167-188; 2003

[44] Hitt R, Jimeno A, Millan JM, Castellano D, Cortes-Funes H.

Phase II trial of dose-dense paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin with filgrastim support in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.

Cancer, 15;101(4):768-75; 2004

[45] Homma A, Furuta Y, Oridate N, Suzuki F, Higuchi E, Nishioka T, Shirato H, Nagahashi T, Yagi K, Fukuda S.
"Watch-and-see" policy for the clinically positive neck in head and neck cancer treated with chemoradiotherapy.

Int J Clin Oncol, 11(6):441-8; 2006; Epub 2006 Dez 25

[46] Hoppe F., Pfreundner L.

Kehlkopferhalt bei fortgeschrittenen Kehlkopfkarcinomen durch Induktionschemotherapie und Bestrahlung.

Homepage der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg

<http://www.strahlentherapie.uni-wuerzburg.de/kehlkopf.htm>

[47] Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi A, Stuschke M, Lopez-Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Collette L.

Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial.

Radiother Oncol, 44(2):111-121; 1997

[48] Hussain M, Gadgeel S, Kucuk O, Du W, Salwen W, Ensley J.

Paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.

Cancer, 1;86(11):2364-9; 1999

[49] Jahnke V.

Bösartige Tumoren des Larynx

Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis , Band 3 , Hals, Stuttgart, New York , Georg Thieme Verlag : 388-421; 1995a

[50] Johansen L V, Overgaard J, ElbrØnd O.

Pharyngo-cutaneous fistulae after laryngectomy.

Cancer, 61:673-8; 1988

[51] Jørgensen K, Godballe C, Hansen O, Bastholt L.

Cancer of the larynx: Treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients.

Acta Oncologica, 41:69-76; 2002

[52] Kleinsasser O.

Tumoren des Larynx und Hypopharynx.

New York, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987

[53] Kraus D H, Pfister D G, Harrison L B, Spiro R H, Strong E W, Zelefsky M, Bosl G J, Shah J P.

Salvage laryngectomy for unsuccessful larynx preservation therapy.

Ann Otol Rhinol Laryngol, 104(12):936-41; 1995

- [54] Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HAJ, Huo J, Harrison LB, Shah JP.
Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx.
Otolaryngol Head Neck Surg, 116:637-641; 1997
- [55] Krebsinformationsdienst (KID) – Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg.
Das TNM-System.
Homepage des KID
http://www.krebsinformationsdienst.de/Fragen_und_Antworten/tnm-system.html
- [56] Lavelle RJ, Maw AR..
The aetiology of post-laryngectomy pharyngo-cutaneous fistulae.
J Laryngol Otol, 86(8):785-93; 1972
- [57] Lavertu P, Bonafede J P, Adelstein D J, Saxton J P, Strome M, Wanamaker J R, Eliachar I, Wood B G.
Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 124:401-406; 1998
- [58] Leborgne F, Zubizarreta E, Fowler J, Ortega B, Mezzera J, Deus JL, Leborgne JH.
Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer.
Int J Cancer, 98:80-91; 2000
- [59] Lederman M.
Radiotherapy of cancer of the larynx.
J Laryngol Otol, 84:867-96; 1970
- [60] Lee NY, de Arruda F, Puri DR, Wolden SL, Narayana A, Mechalakos J, Venkatraman ES, Kraus D, Shaha A, Shah JP, Pfister DG, Zelefsky MJ.
A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 15;66(4):966-74; 2006
- [61] Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T.
Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a european organisation for research and treatment of cancer phase III trial. Eortc head and neck cancer cooperative group.
J. Natl. Cancer Inst., 3; 88(13):890-9; 1996
- [62] Liauw SL, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall WM.
Isolated neck recurrence after definitive radiotherapy for node-positive head and neck cancer: Salvage in the dissected or undissected neck.
Head Neck, 29(8):715-9; 2007

- [63] Lydiatt WM, Shah JP, Lydiatt KM.
Conservation surgery for recurrent carcinoma of the glottic larynx.
Am J Surg, 172(6):662-4; 1996
- [64] Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB.
Taxol binds to cellular microtubules.
J Cell Biol, 94(3):688-96; 1982.
- [65] Marchese-Ragona R, Marioni G, Chiarello G, Staffieri A, Pastore A.
Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy for recurrence of early-stage glottic carcinoma after irradiation. Long-term oncological and functional results.
Acta Otolaryngol, 125(1):91-5; 2005
- [66] McCombe AW, Jones AS.
Radiotherapy and complications of laryngectomy.
J Laryngol Otol, 107(2):130-2; 1993
- [67] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M.
Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage iii/iv ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group).
Semin Oncol, 23(5 Suppl 12):40-7; 1996.
- [68] McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, Lavertu P, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, Carroll MA.
Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer?
Head Neck, 25(10):791-8; 2003
- [69] Moyer JS, Wolf GT, Bradford CR.
Current thoughts on the role of chemotherapy and radiation in advanced head and neck cancer.
Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 12:82-87; 2004
- [70] Nibu K, Kamata S, Kawabata K, Nakamizo M, Nigauri T, Hoki K.
Partial laryngectomy in the treatment of radiation-failure of early glottic carcinoma.
Head Neck, 19(2):116-20; 1997
- [71] Paleri V, Wight RG, Davies GR.
Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer.
Head Neck, 25(12):1019-26; 2003
- [72] Panje W R, Namon A J, Vokes E, Haraf D J, Weichelbaum R R.
Surgical management of the head and neck cancer patient following concomitant multimodality therapy.
Laryngoscope, 105(1):97-101; 1995

- [73] Pennacchio JL, Hong WK, Shapshay S, Gillis T, Vaughan C, Bhutani P, Ucmakli A, Katz AE, Bromer R, Willet B, Strong SM.
Combination of cis-platinum and bleomycin prior to surgery and/or radiotherapy compared with radiotherapy alone for the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
Cancer, 15;50(12):2795-801; 1982
- [74] Pfister DG, Harrison LB, Strong EW.
Current status of larynx preservation with multimodality therapy.
Oncol, 6:33-43; 1992
- [75] Pfister DG, Shaha AR, Harrison LB.
The role of chemotherapy in the curative treatment of head and neck cancer.
Surgical oncology clinics of North America, 6(4):749-68; 1997
- [76] Pfreundner L, Hoppe F, Willner J, Preisler V, Bratengeier K, Hagen R, Helms J, Flentje M.
Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin and CT-based 3D radiotherapy in patients with advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas – a possibility for organ preservation.
Radiother. Oncol., 68(2): 163-170; 2003
- [77] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L.
Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analyses of chemotherapy on head and neck cancer.
Lancet, 355:949-955; 2000
- [78] Posner MR, Weichselbaum RR, Fitzgerald TJ, Clark JR, Rose C, Fabian RL, Norris CM Jr, Miller D, Tuttle SA, Ervin TJ.
Treatment complications after sequential combination chemotherapy and radiotherapy with or without surgery in previously untreated squamous cell carcinoma of the head and neck.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 11(11):1887-93; 1985
- [79] Relic A, Mazemda P, Arens C, Koller M, Glanz H.
Investigating quality of life and coping resources after laryngectomy.
Eur Arch Otorhinolaryngol, 258(10):514-7; 2001
- [80] Rodi DJ, Janes RW, Sanganee HJ, Holton RA, Wallace BA, Makowski L.
Screening of a library of phage-displayed peptides identifies human bcl-2 as a taxol-binding protein.
J Mol Biol, 285(1):197–203; 1999
- [81] Sanquineti G, Endres EJ, Gunn BG, Parker B.
Is there a "mucosa-sparing" benefit of IMRT for head-and-neck cancer?
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1;66(3):931-8; 2006

- [82] Sassler A M, Esclamado R M, Wolf G T.
Surgery after organ preservation therapy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 121:162-165; 1995
- [83] Sauer R, Schwab W.
Kombinationstherapie der Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome: Perkutane Strahlentherapie der Oropharynx und Hypopharynxkarzinome.
Urban & Schwarzenberg-Verlag München-Wien-Baltimore, 32-47; 1987
- [84] Schiff PB, Horwitz SB.
Taxol assembles tubulin in the absence of exogenous guanosine 5'-triphosphate or microtubule-associated proteins.
Biochemistry, 20(11):3247-52; 1981.
- [85] Schiff PB, Horwitz SB.
Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells.
Proc Natl Acad Sci U S A, 77(3):1561-5; 1980.
- [86] Schmitz M.
Antiproliferative Effekte von Paclitaxel (Taxol®) auf humane Nierenzellkarzinomzelllinien und der Multidrug-Resistenz-Phänotyp.
Doktorarbeit vorgelegt beim Institut für Pathologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf; 2003
http://www.ub.uni-duesseldorf.de/home/etexte/diss/diss_files/806.pdf
- [87] Schöpke Thomas.
Botanik für Pharmazeuten - Kleines Arzneipflanzenlexikon
Bristol-Myers Squibb Company; 2000
- [88] Schuller DE, Metch B, Stein DW, Mattox D, McCracken JD.
Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: final report of the Southwest Oncology Group.
Laryngoscope, 98(11):1205-11; 1988
- [89] Schumacher M, Schulgen G.
Methodik klinischer Studien – Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung; Kapitel 5.2: Der Kaplan-Meier-Schätzer.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg: 74-78; 2002
- [90] Schwartz S R, Yueh B, Maynard C, Daley J, Henderson W, Khuri S F.
Predictors of wound complications after laryngectomy: A study of over 2000 patients.
Otolaryngol Head Neck Surg, 131:61-8; 2004
- [91] Sewnaik A, Hakkesteegt MM, Meeuwis CA, de Gier HH, Kerrebijn JD.
Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for recurrent laryngeal cancer.
Ann Otol Rhinol Laryngol, 115(6):419-24; 2006

- [92] Sewnaik A, Meeuwis CA, van der Kwast TH, Kerrebijn JD.
Partial laryngectomy for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy.
Head Neck, 27(2):101-7; 2005
- [93] Shamboul K, Doyle-Kelly W, Bailey D.
Results of salvage surgery following radical radiotherapy for laryngeal carcinoma.
J Laryngol Otol, 98(9):905-7; 1984
- [94] Spriano G, Pellini R, Romano G, Muscatello L, Rosellini R.
Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure.
Head & Neck, 24:759-765; 2002.
- [95] Statistisches Bundesamt Deutschland
Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 (Internationalen statistischen
Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision))
Homepage des Statistischen Bundesamt Deutschlands, Statistik aktualisiert im Nov
2005
<http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab19.php>
- [96] Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, Huber A, Schmid S.
Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and
hypopharynx.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 126(12):1473-7; 2000
- [97] Temam S, Koka V, Mamelle G et al.
Treatment of the n0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck
squamous cell carcinoma.
Head & Neck, 27:653-658; 2005
- [98] Thodtmann F, Theiss F, Kemmerich M, Heinrich B, Laubenbacher C, Quasthoff S,
Kau R, Herzog M, Diergarten K, Hanauske AR.
Clinical phase II evaluation of paclitaxel in combination with cisplatin in
metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.
Ann Oncol, 9(3):335-7; 1998
- [99] Tsao AS, Garden AS, Kies MS, Morrison W, Feng L, Lee JJ, Khuri F, Zinner R,
Myers J, Papadimitrakopoulou V, Lewin J, Claymn GL, Ang KK, Glisson BS.
Phase I/II study of docetaxel, cisplatin, and concomitant boost radiation for locally
advanced squamous cell cancer of the head and neck.
J Clin Oncol, 1;24(25):4163-9; 2006
- [100] Van den Bogaert W, Ostyn F, Lemkens P, van der Schueren E.
Are postoperative complications more frequent and more serious after irradiation for
laryngeal and hypopharyngeal cancer?
Radiother Oncol, 2(1):31-6; 1984

- [101] Vermorken J, Mesia R, Vega V, Remenar E, Hitt R, Kawecki A, Rottey S, Amellal S, Cupissol D, Licitra L.
Cetuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy - Results of a randomized phase III (Extreme) study
ASCO Annual Meeting; 2007
http://www.geschaeftsleitung.merck.de/servlet/PB/show/1708370/IR_ASCO_Merck_KGaA_ASCO_2007_Handout.pdf
- [102] Wagner G.
Einführung -> Historische Einführung -> Entwicklung der Tumorklassifikation
Organspezifische Tumordokumentation (ODT), 3.Auflage; Apr 2005
<http://www.tuxcomp.org/pdf/A1.pdf>
- [103] Waldeyer A.
Topographische und angewandte Anatomie des Halses.
Anatomie des Menschen, zweiter Teil. 6. Auflage; 1970
- [104] Wang D, Lippard S.
Cellular processing of platinum anticancer drugs.
Nature Reviews Drug Discovery, 4, 307-320; 2005
- [105] Weber R S, Berkey B A, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge J, Chao C, Peters G, Lee D J, Leaf A, Ensley J.
Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 129:44-49; 2003
- [106] Werner JA.
Tumore der oberen Luft- und Speisewege, Kehlkopfkrebs
Homepage der „Deutsche Krebsgesellschaft e.V.“; 2006
<http://www.krebsgesellschaft.de/kehlkopfkrebs,18783.html>
- [107] Wiseman LR, Spencer CM.
Paclitaxel. An update of its use in the treatment of metastatic breast cancer and ovarian and other gynaecological cancers.
Drugs Aging, 12(4):305–34; 1998
- [108] Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F.
TNM – Klassifikation maligner Tumoren (UICC)
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 6.Auflage: 28-39; 2002
- [109] Wolf GT, Castillo MH, et al (VA Cooperative Study).
Effectiveness of salvage neck dissection for advanced regional metastases when induction chemotherapy and radiation are used for organ preservation.
Laryngoscope, 102:934-939; 1992

- [110] Wolf et al.
Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group.
Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer.
New Engl. J. Med. 324:1685-1690; 1991
- [111] Wong E, Giandomenico CM.
Current status of platinum-based antitumor drugs.
Chemical reviews, 99, 2451-2466; 1999
- [112] Yao M, Roebuck JC, Holsinger FC, Myers JN.
Elective neck dissection during salvage laryngectomy.
Am J Otolaryngol, 26(6):388-92; 2005
- [113] Ziegler A, Lange S, Bender R.
Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier-Methode.
Dtsch Med Wochenschr, 127:T14-T16; 2002
<http://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/dmw/doi/10.1055/s-2002-32819.pdf#search=%22kaplan%20meier%20%C3%BCberlebensraten%22>
- [114] Zimmermann R, Budach W, Dammann F, Einsele H, v. Ohle C, Pressler H, Ruck P, Wehrmann M, Zenner H-P.
Pharynx- und Larynxtumoren.
Schriftenreihe „Therapieempfehlungen des“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979
Herausgeber: Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. R. Hagen danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas, die freundliche Hilfestellung und für diverse Korrekturen der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Dr. med. dent. A. Kübler danke ich für die Übernahme des Amtes des Koreferenten.

Herrn Dr. med. L. Pfreundner danke ich für die Unterstützung bei der Datenbeschaffung, sowie für die fachspezifische Hilfestellung auf dem Gebiet der Strahlentherapie.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. A. Relic, der mich stets hilfsbereit als Betreuer unterstützte. Er erteilte mir wertvolle Ratschläge und lehrte mich wissenschaftliches Arbeiten. Sowohl fachlich, als auch persönlich gilt ihm daher mein höchster Respekt. Danke!

Curriculum vitae

Name: Julian Manuel Stapf

Geburtsdatum/-ort: 17. Oktober 1982
Schweinfurt

Eltern: Dr. Richard Stapf
Hiltrud Stapf, geb. Sauer

Geschwister: Alexandra Stapf
Katharina Stapf

Schulbildung: 1989-1993 Grundschule Oberaurach
1993-2002 Regiomontanus Gymnasium Haßfurt
Juni 2002 Allgemeine Hochschulreife (Abitur) mit
Leistungskursen Mathematik und Religion
Facharbeit: Religiöse Hintergründe in
postmoderner Musik

Fremdsprachen: Englisch
Französisch
Latein

Zahnmedizinstudium: Beginn Wintersemester 2002 an der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
Vorphysikum: 2003
Physikum: 2005
Staatsexamen: 2007

Freiwillige Entwicklungshilfe im Ausland: Famulatur auf Cook Island (Jan bis Mrz
2008)

Berufliche Tätigkeit: Seit April 2008 tätig als Assistenz Zahnarzt in der Zahnarztpraxis
Dr. Gura in Röttingen