

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

Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Dr. h.c. Rudolf Hagen

**Eine retrospektive Analyse laryngealer Vorläuferläsionen sowie deren
Verlauf und Progressionsrisiko**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg, vorgelegt von

**Elena Maria Ludwig
aus Oberhaching**

Würzburg, im Monat März 2023

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Rudolf Hagen i.V. apl.-Prof. Dr. Agmal Scherzad

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14. September 2023

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Larynxkarzinom	1
1.2	Risikofaktoren für die Entstehung eines Larynxkarzinoms	1
1.2.1	Epidemiologische Risikofaktoren	1
1.2.2	Histologische Vorläuferläsionen als Risikofaktoren	2
1.3	Klinische Diagnostik der histologischen Vorläuferläsionen	3
1.3.1	Anamnese und klinische Symptomatik	3
1.3.2	Nichtinvasive Diagnostik	3
1.3.3	Mikrolaryngoskopie (mit Biopsie oder Exzisionsbiopsie)	4
1.4	Klassifikationssysteme laryngealer Vorläuferläsionen.....	5
1.4.1	Verschiedene Klassifikationssysteme	6
1.4.2	WHO-Klassifikation der Kopf- und Halstumoren 2005	7
1.4.3	WHO-Klassifikation der Kopf- und Halstumoren 2017	11
1.5	Therapieoptionen laryngealer Vorläuferläsionen.....	15
1.5.1	Konservative Maßnahmen.....	15
1.5.2	Mikrolaryngoskopische Operationsverfahren.....	16
1.5.3	Transorale Laserchirurgie	16
1.5.4	Radiotherapie	16
1.6	Zielsetzung.....	17
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Gender Erklärung.....	18
2.2	Ethikvotum	18
2.3	Patientenkollektiv	18
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.4	Fallselektion und Datenerhebung	19

2.5	Statistische Auswertung.....	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Epidemiologische Auswertung des Patientenkollektivs.....	22
3.1.1	Epidemiologische Daten des Patientenkollektivs.....	22
3.1.2	Risikofaktoren	25
3.1.3	Klinische Symptomatik.....	28
3.1.4	Lokalisationen der leukoplakischen Veränderungen.....	29
3.2	Histopathologische Auswertung	32
3.2.1	Histopathologische Befunde der entnommenen Biopsien	32
3.2.2	Leukoplakielokalisation in Abhängigkeit des histologischen Schweregrades	32
3.3	Verlaufsbetrachtung.....	34
3.3.1	Art und Anzahl der operativen Eingriffe	34
3.3.2	Verlaufsbetrachtung der Patienten	37
3.3.3	Einfluss des histologischen Schweregrades auf die Entwicklung eines Larynxkarzinoms.....	39
3.3.4	Zeitliche Entwicklung von einer histologischen Vorläuferläsion bis zum Larynxkarzinom	44
3.3.5	Follow-up	45
4	Diskussion.....	46
4.1	Diskussion der Methodik	46
4.1.1	Studiendesign.....	46
4.1.2	Gesamtkollektiv	46
4.1.3	Diagnostik – Frage nach der Repräsentativität der entnommenen Biopsien	47
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	51
4.2.1	Diskussion der epidemiologischen Datenauswertung.....	51

4.2.1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	51
4.2.1.2	Klinische Symptomatik.....	53
4.2.1.3	Lokalisation der Leukoplakien bei Erstdiagnose	54
4.2.2	Diskussion der Verlaufsbeachtung	56
4.2.2.1	Entartungsrisiko in Abhängigkeit des histologischen Schweregrades.....	56
4.2.2.2	Konversionsdauer laryngealer Vorläuferläsionen bis hin zum Larynxkarzinom	69
4.2.2.3	Therapie und Management laryngealer Vorläuferläsionen.....	72
4.2.2.4	WHO-Klassifikation 2017	74
4.3	Ausblick.....	76
5	Zusammenfassung.....	78
6	Literaturverzeichnis	80
Appendix		
I	Abkürzungsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	
IV	Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Das Larynxkarzinom

Der Begriff „Larynxkarzinom“ bezeichnet einen malignen Tumor des Kehlkopfs, der in den meisten Fällen plattenepithelial differenziert ist. Malignome des Kehlkopfs sind nach Lungenkarzinomen die zweithäufigsten Karzinome des Respirationstraktes sowie nach den Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen die dritthäufigste Tumorentität im Kopf- und Hals-Bereich (1).

In Deutschland erkrankten im Jahr 2016 3130 Männer und 510 Frauen an Kehlkopfkrebs, entsprechend einer altersstandardisierten Erkrankungsrate von 5,4 pro 100.000 bei Männern und 0,8 pro 100.000 bei Frauen. Das Verhältnis der Geschlechter zueinander beträgt in Deutschland etwa 7:1 (2). Die Erkrankungs- und Sterberate der Männer nimmt seit Ende der 1990er Jahre ab, bei Frauen lässt sich dahingegen eine relativ konstante Inzidenzrate beobachten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der sechsten Lebensdekade, wobei Männer im Durchschnitt mit 66 Jahren und Frauen mit 64 Jahren erkranken. Bei Diagnosestellung wird bei Männern (35%) häufiger ein früheres Tumorstadium detektiert als bei Frauen (30%). Das relative 5-Jahres-Überleben unterscheidet sich bei Männern (61%) und Frauen (63%) kaum (1, 2).

Das Larynxkarzinom wird nach seiner Lage zu den Stimmlippen unterteilt. So werden 75-80 % der Tumore im glottischen Bereich, 17-23% supraglottisch und 2-5% subglottisch entdeckt (3). Nach neueren Analysen von Daten des deutschen Krebsregisters, werden 50% der neu diagnostizierten Larynxkarzinome bei Männern und 33% bei Frauen in der Glottisregion diagnostiziert (4).

1.2 Risikofaktoren für die Entstehung eines Larynxkarzinoms

1.2.1 Epidemiologische Risikofaktoren

Die beiden wichtigsten Faktoren, die zu einem erhöhten Krebsrisiko bzw. zur Entwicklung von Präkanzerosen des Larynx führen, sind Nikotin- und Alkoholkonsum (5). Für die Kombination beider Risikofaktoren wird ein

Einleitung

multiplikativer Effekt beschrieben, der das Erkrankungsrisiko um das 20- bis 40-fache erhöht (6).

Neben diesen beiden Schadstoffen ist auch eine Infektion mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) ein Risikofaktor. Aktuelle Studien zeigen allerdings, dass eine HPV-Infektion bei der Karzinogenese des Larynxkarzinoms eine eher untergeordnete Rolle spielt. Neuere Daten weisen auf lediglich 5,7% HPV-positive-Larynxkarzinome, im Gegensatz zu den ursprünglich angenommenen 24%, hin (7-9). Darüber hinaus kann auch eine berufliche Exposition, zum Beispiel gegenüber Asbest, ionisierender Strahlung, schwefelhaltigen Aerosolen, Teerprodukten oder Emissionen aus polyzyklischen Aromaten, als prädisponierender Faktor für die Entstehung eines Larynxkarzinoms angesehen werden (10-12).

Es bleibt fraglich, ob eine vitaminarme Ernährung und ein erhöhter Verzehr von Fleisch bzw. gebratenen Lebensmitteln das Risiko einer bösartigen Erkrankung erhöhen (13, 14). Im Gegensatz dazu wird bei mediterraner Ernährung und einer Aufnahme von mehr als 1g ungesättigter Fettsäuren pro Woche ein protektiver Effekt erwartet (15, 16). Zusätzlich wird auch über den möglichen Einfluss der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) oder einer *Helicobacter pylori* Infektion auf die Entwicklung präkanzeröser Läsionen diskutiert (17-22).

1.2.2 Histologische Vorläuferläsionen als Risikofaktoren

Der Einfluss der schädlichen Faktoren führt zu genetischen Veränderungen der Epithelzellen, die sich als morphologisch fassbare Schleimhautveränderungen darstellen können. Die genaue Karzinogenese bleibt nach wie vor ein unvollständig verstandener mehrstufiger Prozess, der sich auf eine Akkumulation genetischer Veränderungen in Verbindung mit architektonischen und zytologischen Störungen des Plattenepithels zurückführen lässt. Die *World Health Organization* (WHO) verwendet in ihrer Klassifikation aus dem Jahr 2017 für diese Gruppe der architektonischen und zytologischen Veränderungen den Begriff der „Dysplasie“ (23). Dysplasien gelten als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Larynxkarzinoms. Makroskopisch können die Läsionen als Leukoplakien, Erythroplakien oder Erythroleukoplakien imponieren (23-26). Im

Einleitung

Jahr 2005 definierte die WHO den Terminus Leukoplakie als „*A white plaque of questionable risk having excluded (other) known diseases or disorders that carry no increased risk for cancer*“ (27). Mit dem Terminus wird klinisch deskriptiv der Befund weißlicher, nicht wegwischbarer Schleimhautläsionen beschrieben. Eine rötlich imponierende Veränderung wird als Erythroplakie bezeichnet. Diese tritt selten, jedoch mit einem erhöhten Entartungsrisiko auf. Auch Mischformen, sogenannte Erythroleukoplakien, sind bekannt (28). Leukoplakien zeigen ein klinisch äußerst variables Erscheinungsbild. Sie können sich als lokalisiert oder diffus, flach, exophytisch oder nodulär wachsende Läsion präsentieren (29-31). Unter diesen klinisch sichtbaren Veränderungen verbergen sich eine Vielzahl histomorphologischer Befunde, die von entzündlichen Hyperplasien bis hin zum Plattenepithelkarzinom reichen können. Die „einfache“ Leukoplakie geht mit dem Bild einer Schleimhautakanthose bzw. Hyper- oder Parakeratose und dem damit verbundenen erhöhten Risiko, eine Dysplasie bzw. ein Larynxkarzinom zu entwickeln, einher. Hinter anderen makroskopisch weißen oder rötlichen Veränderungen verbirgt sich bereits histomorphologisch der Verdacht auf eine neoplastische Läsion (28).

1.3 Klinische Diagnostik der histologischen Vorläuferläsionen

1.3.1 Anamnese und klinische Symptomatik

Unterschiedliche Symptome der Patienten können Hinweise auf die Lokalisation der Veränderungen geben. Die meisten Leukoplakien finden sich im Bereich der Stimmlippen. Glottische Karzinome fallen frühzeitig durch Heiserkeit auf. Supra- und subglottische Karzinome bleiben dahingegen lange Zeit asymptomatisch. Dysphagie oder Dyspnoe können Hinweise auf ein fortschreitendes Tumorwachstum sein. Darüber hinaus ist eine gründlich Anamnese der Patienten, einschließlich des Abfragen von Risikofaktoren, essentiell (32, 33).

1.3.2 Nichtinvasive Diagnostik

Die vorläufige Diagnose beruht auf der standardmäßig angewandten indirekten Laryngoskopie mit Spiegel, der Lupenlaryngoskopie oder der transnasal flexiblen Endoskopie. Auf der Grundlage dieser Untersuchungen können die Läsionen

Einleitung

jedoch nur makroskopisch und deskriptiv evaluiert werden. Detektion und Beurteilung der Läsionen sind abhängig von der Expertise des Untersuchers. Zusätzlich zur indirekten Laryngoskopie können mit Hilfe der Stroboskopie Einschränkungen der Stimmlippenschwingungsfähigkeit erkannt werden. Hierdurch sind Rückschlüsse auf die Tiefenausdehnung der Veränderungen möglich (5, 34, 35). Das „*Narrow Band Imaging*“ (NBI), ein nichtinvasives endoskopisches bildgebendes Verfahren, ermöglicht Stimmlippengefäße sowie pathologisches Gewebe eindeutiger zu identifizieren. Die Reduzierung des Lichtes auf zwei Schmalband-Frequenzbereiche (400-430nm und 525-555nm), führt zu einem größeren Kontrast und einer detaillierteren Darstellung des untersuchten Gewebes. Ziel des NBI ist es, perpendikuläre Gefäßveränderungen, sogenannte *intraepithelial papillary capillary loops*, die im Zusammenhang mit dysplastischen Veränderungen entstehen, aufzusuchen. Die Einschätzung bezüglich des Malignitätsrisikos ist nach Ansicht einiger Autoren valider (36, 37).

1.3.3 Mikrolaryngoskopie (mit Biopsie oder Exzisionsbiopsie)

Die klinische bzw. endoskopische Untersuchung der Leukoplakien lässt keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden histopathologischen Veränderungen zu, sodass hierdurch keine Diagnose der Läsionen möglich ist. Entscheidend für die Diagnosesicherung ist die 1961 von Kleinsasser eingeführte Mikrolaryngoskopie (MLS). Hierbei erfolgt die Untersuchung des Kehlkopfs in Allgemeinnarkose oder Jet-Ventilation mithilfe eines Endoskopierohres. Neben der Visualisierung und Palpation der Läsionen ermöglicht diese auch eine Biopsieentnahme und Exzision verdächtiger Schleimhautveränderungen zur weiteren histologischen und mikrobiologischen Untersuchung. Somit kommt der MLS eine entscheidende Rolle sowohl in der Diagnostik als auch der Therapie zu (38-40). Die histopathologische Einschätzung epithelialer Veränderungen gilt als stärkster Prädiktor für einen potenziell kanzerösen Verlauf und ist entscheidend für Prognose und Therapie (41, 42).

1.4 Klassifikationssysteme laryngealer Vorläuferläsionen

Die Klassifikation laryngealer Vorläuferläsionen stellt Pathologen und Kliniker seit vielen Jahren vor eine große Herausforderung (43). Die WHO definierte 2005 laryngeale Vorläuferläsionen als “(...) *altered epithelium with an increased likelihood for progression to SCC*” (33). Die lichtmikroskopische Untersuchung der entnommenen Biopsien gilt nach wie vor als zuverlässigste Methode, um eine adäquate Diagnose zu stellen (29). Die Klassifikationen zur Einstufung des Dysplasieschweregrades orientieren sich an den histologisch detektierten Veränderungen. Das Problem, die zugrunde liegenden Epithelveränderungen adäquat zu definieren und damit das Risiko ihres Fortschreitens zu höhergradigen Veränderungen bzw. der Karzinomentstehung vorherzusagen, erschwert jedoch die Diagnose und folglich auch das Maß der Behandlung (44). Bis heute existieren weder ein einheitliches histopathologisches Klassifikationssystem noch klare Diagnosekriterien für die unterschiedlichen Präkanzerosen. In der Literatur koexistieren inzwischen mehr als 20 Klassifizierungs- und Typisierungssysteme und damit einhergehend eine Vielzahl unterschiedlicher Termini zur Beschreibung der Vorläuferläsionen. Die Folgen dieser inhomogenen Nomenklatur sind zahlreiche Missverständnisse zwischen Pathologen und Chirurgen, Auswirkungen auf die Therapie und mangelnde Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien (45, 46). Zudem unterliegt die histopathologische Beurteilung des entnommenen Gewebes einem hohen Maß an Subjektivität, was sich in einer hohen Intra- und Interobserver-Variabilität widerspiegelt (47).

In den letzten Jahrzehnten gab es viele Bemühungen, ein einheitliches Klassifikationssystem mit klar definierten histologischen Kriterien und einer universell gültigen Terminologie zu etablieren. Ziel ist es, eine enge Korrelation zwischen dem histopathologischen Befund und dem Progressionsrisiko herzustellen, um so das Ausmaß der Therapieradikalität zu definieren. Darüber hinaus sollte auch die Variabilität zwischen den Untersuchungen minimiert werden (48, 49).

1.4.1 Verschiedene Klassifikationssysteme

Bereits in den 1950er Jahren, vor Einführung des Terminus der Dysplasie, finden sich Arbeiten zu laryngealen epithelialen Läsionen bzw. *Carcinomata in situ* (CIS) und deren Entartungsrisiko (49).

Ein innovativer Ansatz zur systematischen Zusammenfassung morphologischer Merkmale von präkanzerösen Schleimhautläsionen, wurde 1963 von Kleinsasser veröffentlicht. Seine Klassifikation stützt sich im Wesentlichen auf die Kriterien der Kernatypie. Er definierte die epithelialen Veränderungen in drei Subkategorien. Grad I bezeichnet die einfache Plattenepithelhyperplasie ohne zelluläre Atypien und Differenzierungsstörungen. Grad II, Epithelhyperplasien mit vereinzelt örtlichen Zellatypien, bildet eine Zwischenform. Grad III beschreibt schwere Dysplasien bzw. das *Carcinoma in situ* und damit Epithelveränderungen, die die Basalmembran noch nicht durchbrochen haben (46).

1971 wurde von Kambič und Lenart die sogenannte Ljubljana-Klassifikation publiziert. Die prä malignen epithelialen Veränderungen wurden in vier Gruppen eingeteilt. Die einfache, abnormale und atypische Hyperplasie (Risikoepithel) sowie das *Carcinoma in situ* (50, 51).

Später wurde der aus der Gynäkologie stammende Terminus der Dysplasie, im Rahmen der 1974 stattfindenden „*Centennial Conference on Laryngeal Cancer*“, auch für die Einteilung laryngealer Läsionen anerkannt (49, 52).

Dieses Konzept wurde auch von der WHO, mit dem Ziel die Klassifikation laryngealer Vorläuferläsion zu vereinheitlichen, übernommen. Die erste (1978) und zweite (1991) Auflage des „*Histological Typing of Upper Respiratory Tract Tumours*“ unterteilt Dysplasien in milde, moderate und schwere Dysplasien. Das *Carcinoma in situ* wird separat aufgeführt (49, 53).

Änderungen in der Nomenklatur zervikaler Läsionen, beeinflussten Ende des 20. Jahrhunderts auch die des Larynx. Die Einführung der Systeme der „*squamous intraepithelial neoplasia (SIN)*“ sowie der „*laryngeal intraepithelial neoplasia (LIN)*“ sind weitere Versuche ein einheitliches Graduierungssystem zu etablieren (54, 55).

1.4.2 WHO-Klassifikation der Kopf- und Halstumoren 2005

Trotz zahlreicher Bemühungen ist es nicht gelungen, sich auf eine einheitliche Klassifizierung der Vorläuferläsionen des Kehlkopfs zu einigen. Im Jahr 2005 präsentierte die WHO die dritte Auflage der Klassifikation maligner Tumoren des Kopf- und Halsbereiches. Die WHO gibt als einheitliche Bezeichnung für präkanzeröse Läsionen des Plattenepithels den Begriff der „epithelialen Präkusorläsionen“ vor. Außerdem werden drei parallel existierende Graduierungssysteme nebeneinander aufgeführt (vgl. Tabelle 1). Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer morphologischen Kriterien, der unterschiedlichen Anzahl der Graduierungsstufen sowie der Terminologie (41, 56).

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Nomenklatur präkanzeröser Läsionen gemäß „World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours,, (WHO 2005) (56)

(Mit freundlicher Genehmigung der *International Agency for Research on Cancer/World Health Organization*)

2005 WHO Classification	Squamous Intraepithelial Neoplasia (SIN)	Ljubljana Classification Squamous Intraepithelial Lesions (SIL)
Squamous cell hyperplasia		Squamous cell (simple) hyperplasia
Mild dysplasia	SIN 1	Basal/parabasal cell hyperplasia
Moderate dysplasia	SIN 2	Atypical hyperplasia
Severe dysplasia	SIN 3	Atypical hyperplasia
Carcinoma in situ	SIN 3	Carcinoma in situ

Die histomorphologische Klassifizierung von Schleimhautbiopsien der WHO 2005, basierend auf der von Kleinsasser eingeführten Bezeichnung der Epitheldysplasie, unterteilt epitheliale Vorläuferläsionen in fünf Gruppen. Es wird

Einleitung

zwischen Plattenepithelhyperplasie, geringer, mäßiger und schwerer Epitheldysplasie sowie dem *Carcinoma in situ* unterschieden (56). Die Dysplasie bestimmenden histologischen Kriterien werden in zwei Gruppen unterteilt. Zu den Merkmalen einer gestörten Plattenepithelarchitektur gehören eine irreguläre Epithelschichtung, der Verlust der Ausrichtung der Polarzellen, tropfenförmige Reteleisten, Steigerung der Mitosezahl sowie oberflächliche Mitosen, Dyskeratosen und Keratinperlen innerhalb der Retezapfen. Merkmale der zytologischen Atypien der Dysplasie umfassen abnorme Variationen der Kerngröße (Anisonukleose) und Kernform (Kernpleomorphie) sowie der Zellgröße (Anisozytose) und Zellform (Zellpleomorphie). Darüber hinaus sind ein pathologisches Kern-Plasma-Verhältnis, eine Hyperchromasie der Kerne, eine Zunahme der Kerngröße sowie eine gesteigerte Anzahl und Größe der Nukleoli bzw. der atypischen Mitosefiguren beschrieben (30).

Eine Hyperplasie geht mit einer gesteigerten Anzahl der Zellen einher. Diese kann entweder das Stratum spinosum (Akanthose) oder das Stratum basale bzw. parabasale (Basalzellhyperplasie) betreffen. Es finden sich weder strukturelle noch zytologische Atypien.

Störungen der Plattenepithelarchitektur, einhergehend mit zellulären Veränderungen, beschränken sich bei milden Dysplasien auf das untere Drittel des Epithels.

Die Kategorie der moderaten Dysplasien beschreibt eine Ausbreitung der Architekturstörung in das mittlere Epitheldrittel sowie ein vermehrtes Ausmaß zytologischer Irregularitäten.

Sind mehr als zwei Drittel des Plattenepithels von architektonischer Alteration betroffen, spricht man von einer schweren Dysplasie. Die zytologischen Atypien sind auch im superfiziellen Epitheldrittel identifizierbar.

Der Terminus *Carcinoma in situ* ist kennzeichnend für die am weitest fortgeschrittene präkanzeröse Läsion. Architektonische und zytologische Auffälligkeiten finden sich (nahezu) im gesamten Epithel. Additiv werden atypische Mitosefiguren sowie oberflächliche Mitosen beschrieben. Es liegt jedoch kein invasives Wachstum vor. Die Basalmembran ist intakt (29, 56).

Einleitung

Darüber hinaus wird die bereits erwähnte Ljubljana-Klassifikation aufgeführt. Sie zielt darauf ab eine Korrelation zwischen morphologischen und diagnostischen Kriterien herzustellen. Die Einteilung epithelialer Vorläuferläsionen erfolgt in vier Stufen: einfache Hyperplasie, basale/parabasale Hyperplasie (abnormale Hyperplasie), atypische Hyperplasie (Risikoepithel) und das *Carcinoma in situ*. Die einfache Hyperplasie kann durch eine Verdickung des Epithels aufgrund einer gesteigerten Zellzahl beschrieben werden, die weder mit zytologischen noch mit strukturellen Auffälligkeiten einhergeht.

Eine benigne Vermehrung der basalen und parabasalen Zellen in der unteren Hälfte des Epithels wird als basale/parabasale Hyperplasie (abnormale Hyperplasie) bezeichnet. Weitere Auffälligkeiten kommen nur gelegentlich vor und können sich beispielsweise in Form einzelner vergrößerter Nucleoli, Dyskeratosen oder Mitosefiguren präsentieren.

Das Risikoepithel weist milde bis moderate Zellatypien bei erhaltener Struktur auf. Eine gesteigerte Anzahl und Größe der Nucleoli, Zunahme der Kern-Plasma-Relation, leicht erhöhte Mitosezahlen, Dyskeratosen und apoptotische Zellen gehören zu dem histologischen Bild einer atypischen Hyperplasie, welches mindestens die Hälfte des Epithels betrifft.

Das Carcinom in situ zeigt alle Merkmale des karzinomatösen Plattenepithels abgesehen von dem invasiven Wachstum. Kennzeichnend sind architektonische Störungen des nahezu gesamten Epithels sowie zahlreiche maligne Zellen, eine gesteigerte Mitosezahl und abnormale Mitosefiguren.

Epitheliale Läsionen werden anhand der Ljubljana-Klassifikation in benigne (einfache und abnormale Hyperplasie), potenziell maligne (atypische Hyperplasie) und das *Carcinoma in situ* unterteilt. Den einzelnen Stufen wird ein unterschiedliches Entartungsrisiko zugeschrieben. Aus benignen Läsionen entwickelt sich in lediglich 0,3% ein Karzinom, wohingegen das Risikoepithel in 11,6 % der Fälle entartet (57). Die Korrelation zwischen histologischen und diagnostischen Kategorien führt zu einer guten klinischen Anwendbarkeit. Die Ljubljana-Klassifikation wurde von Pathologen der „*European Society of Pathology*“ bewertet und empfohlen (58, 59).

Einleitung

Neben den bereits genannten Klassifikationssystemen greift die WHO in der dritten Auflage erstmals das System der intraepithelialen Neoplasie, kurz SIN („*squamous intraepithelial neoplasia*“), zur Beschreibung epithelialer Vorläuferläsionen auf.

Die Graduierung erfolgt in drei Stufen: niedriggradige, mäßiggradige und hochgradige SIN, kurz SIN1-SIN3. Sie orientiert sich am Ausmaß der epithelialen Architekturstörung, beruhend auf histologischen und zytologischen Auffälligkeiten, wobei die Basalmembran intakt ist. Entscheidend ist, inwiefern die architektonischen Alterationen das untere, mittlere oder obere Epitheldrittel betreffen. Auch das Auftreten zellulärer Atypien beeinflusst den Schweregrad. Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen der SIN-Klassifikation und den anderen beiden Systemen stellt das *Carcinoma in situ* dar. Es wird keine Separierung zwischen der hochgradigen SIN 3 und dem *Carcinoma in situ* vorgenommen. Stattdessen werden diese beiden Veränderungen unter der Kategorie der SIN 3 subsummiert (60).

In Studien zeigte sich keine der vorgeschlagenen Einteilungen überlegen und es konnte keine eindeutige Besserung der Interobserver-Variabilität nachgewiesen werden. Subjektive Beurteilungen und Unsicherheiten persistierten auch nach der Einführung der neuen WHO-Klassifikation im Jahr 2005 (61-63). Im Laufe der nächsten Jahre wurden zahlreiche Versuche unternommen die morphologischen Kriterien und Klassifikationssysteme zu optimieren. Der Einfluss von Biomarkern wurde untersucht und zahlreiche Updates und Reviews veröffentlicht. Im Jahr 2014 wurde die „*amended Ljubljana classification*“- vorgestellt (24, 46, 64, 65). Eine strikte Trennung der verschiedenen Schweregrade stellt ein persistierendes Problem dar, sodass durch die Arbeitsgruppe des „*WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer*“ eine Reduzierung des vierstufigen Systems auf ein zweistufiges System empfohlen wurde. Eine bessere Anwendbarkeit solle durch die Unterteilung in „*no/questionable/mild-low-risk*“ und „*moderate/severe-high-risk*“ ermöglicht werden. Die vorgeschlagene binäre Einteilung würde zu einer Besserung der Interrater-Reliabilität führen (66, 67).

Einleitung

Die Verwendung unterschiedlichster Begriffe zur Bezeichnung der Läsionen führt international weiterhin zu Streitigkeiten. Viele Autoren bevorzugen, insbesondere seit Einführung der „*amended Ljubljana classification*“ 2014, den Begriff der „squamösen intraepithelialen Läsion“ (SIL) (64).

1.4.3 WHO-Klassifikation der Kopf- und Halstumoren 2017

In der WHO-Klassifikation der Kopf- und Halstumoren aus dem Jahr 2017 wird für laryngeale Vorläuferläsionen nun wieder der Terminus der Dysplasie verwendet. Definiert wird diese als „[...] *a spectrum of architectural and cytological epithelial changes [...] caused by an accumulation of genetic changes that can be associated with an increased likelihood for progression to squamous cell carcinoma*“ (23). Die vierte Auflage präsentiert eine Übersicht über die aktuell gebräuchlichen Klassifikationen (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Gegenüberstellung der aktuellen Terminologie und Klassifikationssysteme von Dysplasien / squamösen intraepithelialen Läsionen (SIL) nach „WHO Classification of Head and Neck Tumours“ (WHO 2017) – CORRECTED VERSION (23, 68)

(Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Nina Gale, *University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Institute of Pathology und der International Agency for Research on Cancer/World Health Organization*)

Level of Abnormal Maturation	WHO 2005 Classification	SIN Classification	Ljubljana Classification	Amended Ljubljana Classification	WHO 2017
None	Squamous hyperplasia	Squamous hyperplasia	Squamous hyperplasia	Low-grade SIL	Low-grade dysplasia
Lower 1/3	Mild dysplasia	SIN1	Basal/parabasal hyperplasia		
1/3 to 1/2	Moderate dysplasia	SIN1 or SIN2			
Upper 1/2 to 3/4	Moderate dysplasia	SIN 2	Atypical hyperplasia	High-grade SIL	High-grade dysplasia*
Full thickness	Severe dysplasia				
	CIS		CIS	CIS	

*if a three-tiered system is used, carcinoma in situ is separated from high-grade dysplasia.
CIS=Carcinoma in situ; SIL=squamous intraepithelial lesions; SIN=squamous intraepithelial neoplasia.

Einleitung

Ziel der Verfasser der „*amended Ljubljana classification*“ war es, ein einheitliches System zur Einteilung der SILs zu schaffen. Eine Klassifikation, die für Pathologen einfach anwendbar ist und eine hohe prognostische Aussagekraft für die Kliniker hat. Im Rahmen der Änderungen erfolgte eine Reduzierung des vierstufigen auf ein dreistufiges System und eine Anpassung der morphologischen Kriterien. Unterschieden werden die „*low-grade*“ SIL, „*high-grade*“ SIL und das *Carcinoma in situ*.

„*Low-grade*“ SILs verhalten sich meist gutartig und gehen lediglich mit einem geringen Entartungsrisiko einher. Morphologische Veränderungen können von einfachen Hyperplasien bis hin zu einer Vermehrung der basalen und parabasalen Zellen des halben Plattenepithels reichen. Die oberste Schicht bleibt intakt. „*High-grade*“ SILs hingegen gelten als potenziell prämaligne Läsion. Das morphologische Spektrum umfasst eine Vielzahl an Veränderungen, unter anderem eine Vermehrung der unreifen epithelialen Zellen, die mindestens die untere Hälfte des Epithels oder mehr einnehmen. Die fortgeschrittenste Form ist das *Carcinoma in situ*, welches, abgesehen von der fehlenden Invasion, architektonisch und zytologisch karzinomatöse Merkmale zeigt (64).

An diesem System orientiert sich die Einteilung dysplastischer Veränderungen der aktuellen Auflage der „*WHO Classification of Head and Neck tumours*“ aus dem Jahr 2017. Die Kriterien der unterschiedlichen Klassifikationssysteme werden zusammengefasst, um so ein neues zweistufiges System, mit für die prognostischen Gruppen klar definierten morphologischen Kriterien, zu generieren. Die Autoren unterscheiden eine „*low-grade*“, entsprechend einer epithelialen Hyperplasie und geringen Dysplasie, von einer „*high-grade*“ Dysplasie, entsprechend einer moderaten bzw. schweren Dysplasie und einem CIS. Bei Nutzung eines dreistufigen Systems kann das *Carcinoma in situ* von der „*high-grade*“ Dysplasie separiert und als eigene Stufe betrachtet werden. Diese Einteilung wird auch durch erhobene Daten zum Progressionsrisiko bestätigt. Eine „*low-grade*“ Dysplasie geht mit einem geringen malignen Entartungsrisiko einher. Morphologische Veränderungen reichen von einer Hyperplasie bis hin zu einer Zunahme basaler und parabasaler Zellen. Die Veränderungen

Einleitung

beschränken sich auf die untere Hälfte des Plattenepithels. „*High-grade*“ Dysplasien gelten als prä-maligne Läsionen. Sie gehen mit einer Vielzahl von Veränderungen, unter anderem der Vermehrung unreifer epithelialer Zellen, einher. Diese durchsetzen mindestens die untere Hälfte des Epithels bis hin zum gesamten Epithel. Die Definition des CIS umfasst einen kompletten Verlust der Epithelschichtung und Polarität sowie schwere zytologische Atypien und atypische Mitosen (23, 69, 70). Die exakten morphologischen Kriterien der WHO-Klassifikation 2017 sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Morphologische Kriterien der Klassifikation laryngealer Vorläuferläsionen nach „WHO Classification of Head and Neck Tumours“ (WHO 2017) (23)

(Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Nina Gale, *University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Institute of Pathology*)

Low-grade dysplasia (including previous category of mild dysplasia): Low malignant potential: a spectrum of morphological changes ranging from squamous hyperplasia to an augmentation of basal and parabasal cells occupying as much as the lower half of the epithelium, while the upper portion retains maturation	
Architectural criteria	Stratification is preserved: Transition of basal cells or augmented basal/parabasal cell layer with perpendicular orientation to the basement membrane to prickle cells horizontally oriented in the upper part Spinous layer: spectrum of changes ranging from increased spinous layer in the whole thickness up to changes in which prickle cells are only seen in the epithelial half Basal/parabasal layer: spectrum of changes, from 2-3 unchanged layers to augmentation of basal and parabasal cells in the lower half of the epithelium
Cytological criteria	At most minimal cellular atypia Parabasal cells: slightly increased cytoplasm compared to basal cells, enlarged nuclei, uniformly distributed chromatin, no intercellular bridges Rare regular mitoses in or near basal layer Few dyskeratotic cells present

Einleitung

<p>High-grade dysplasia (including previous categories of moderate dysplasia, severe dysplasia and carcinoma in situ):</p> <p>A premalignant lesion, a spectrum of changes including immature epithelial cells occupying at least the lower half of the epithelium and as much as the whole epithelial thickness</p>	
<p>Architectural criteria*</p>	<p>Abnormal maturation</p> <p>Variable degrees of disordered stratification and polarity in as much as the whole epithelium</p> <p>Altered epithelial cells occupying from half to the entire epithelial thickness</p> <p>Two subtypes: keratinizing (spinous-cell type) and non-keratinizing (basal-cell type)</p> <p>Variable degree of irregularly shaped rete (bulbous, downwardly extending), with an intact basement membrane</p> <p>No stromal alterations</p>
<p>Cytological criteria*</p>	<p>Easily identified to conspicuous cellular and nuclear atypia, including marked variation in size and shape, marked variation in staining intensity with frequent hyperchromasia, nucleoli increased in number and size</p> <p>Increased N:C ratio</p> <p>Increased mitoses at or above the suprabasal level, with or without atypical forms</p> <p>Dyskeratotic and apoptotic cells frequent throughout the entire epithelium</p>
<p>* Complete loss of stratification and polarity and/or severe cytological atypia and atypical mitosis qualifies as carcinoma in situ if a three-tiered system is used</p>	

1.5 Therapieoptionen laryngealer Vorläuferläsionen

Es existiert kein einheitliches Konzept für die Behandlung der verschiedenen Vorläuferläsionen. Das Therapieausmaß wird dem jeweils klassifizierten Dysplasieschweregrad angepasst. Eine Korrelation zwischen dem diagnostizierten Schweregrad der dysplastischen Veränderungen und der Entwicklung eines Larynxkarzinoms ist jedoch nicht immer verlässlich. Dies führt dazu, dass manche Patienten über- bzw. untertherapiert werden. Bei der Therapiewahl muss zwischen einer radikaleren Resektion mit einem größeren Sicherheitsabstand und damit einhergehend einer erhöhten onkologischen Sicherheit und dem Erhalt der Stimmlippenfunktion abgewogen werden (30, 71). Es steht ein weites Spektrum an Therapieoptionen, von Biopsien zum Malignitätsausschluss bis hin zu invasiven chirurgischen Verfahren mit einer vollständigen Exzision mit histologischem Sicherheitsabstand, zur Verfügung. In der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten des Universitätsklinikum Würzburg werden die Leukoplakien des Stimmlippenepithels im Rahmen einer Mikrolaryngoskopie entfernt. Beim Nachweis von Hyper- oder Parakeratosen ohne Dysplasien, milden Dysplasien oder mäßiggradigen Dysplasien in der histopathologischen Aufarbeitung erfolgen klinische Nachkontrollen. Wird eine schwergradige Dysplasie oder ein CIS diagnostiziert, erfolgt in der Regel eine erneute Operation mit dem Ziel einer histologisch kontrollierten R0-Resektion, häufig in Form einer Laserresektion.

1.5.1 Konservative Maßnahmen

Die Aufklärung der Patienten über die Bedeutung und den potenziellen Verlauf von Leukoplakien, ist ein integraler Bestandteil der Therapie. Zudem sollte auf die Beseitigung kausaler Risikofaktoren, insbesondere des Nikotinabusus, hingewiesen werden. Klinisch sollten Leukoplakien engmaschig kontrolliert werden. Eine über drei bis vier Wochen persistierende Schleimhautveränderung gilt als tumorverdächtig und bedarf einer weiteren Abklärung (30, 32).

1.5.2 Mikrolaryngoskopische Operationsverfahren

Zur Behandlung laryngealer Schleimhautveränderungen wird meist eine chirurgische Exzision empfohlen (72). Hier findet standardmäßig die Mikrolaryngoskopie nach Kleinsasser Anwendung. Zum Erhalt der Funktionalität der Stimmlippen wird im Rahmen der primären Operation versucht die *Chorda vocalis* und die darunterliegende Muskulatur weitgehend zu schonen. Bei wiederholten Eingriffen wird zur Rezidivkontrolle oftmals eine Chordektomie unter Mitnahme der oberflächlichen Anteile des *M. vocalis* durchgeführt (39, 40). *Dispenza et al.* (73) empfehlen in einer Publikation leichtgradige Dysplasien mittels Exzisionsbiopsie, also der vollständige Entfernung der klinisch sichtbaren Läsion, bzw. einer Typ I Chordektomie, einer Resektion ausschließlich des Stimmlippenepithels, zu behandeln. Eine Entfernung von *Mukosa* und *Chorda vocalis* im Sinne der Typ II Chordektomie soll zur Behandlung von mäßiggradigen Dysplasien bzw. von Rezidiven bei leichten Dysplasien angewendet werden. Schwergradige Dysplasien sollten mit Hilfe einer transmuskulären Typ III Chordektomie, einer Entfernung von *Mukosa*, *Chorda vocalis* und einem Teil der Stimmlippenmuskulatur, reseziert werden. Eine partielle Larynxoperation (Teilresektion) von außen findet lediglich in Ausnahmefällen Anwendung. Ziel der Intervention ist eine R0-Resektion der betroffenen Schleimhautläsion (39, 74).

1.5.3 Transorale Laserchirurgie

In zahlreichen europäischen Kliniken hat sich in den letzten Jahren die mikrolaryngoskopische Entfernung mittels CO₂-Laser als Standardtherapie durchgesetzt (72). Die Veränderungen können hierbei schrittweise unter mikroskopischer Kontrolle und Laseranwendung abgetragen werden. Dies ermöglicht eine präzise Resektion unter Erhalt der funktionellen Strukturen. Zudem wird das Risiko von Nachblutungen, welche bei chirurgischen Exzisionen auftreten können, minimiert (40, 75).

1.5.4 Radiotherapie

Eine Radiotherapie ist vor allem in Ausnahmefällen indiziert. Sie stellt eine Therapieoption bei Patienten mit schwergradigen Dysplasien dar, bleibt jedoch

Einleitung

in ihrer Anwendung umstritten. Indikationen sind hier beispielsweise multiple Rezidive, anhaltender Nikotinkonsum oder ein hohes Anästhesierisiko (72, 76).

1.6 Zielsetzung

Leukoplakien werden unter der Berücksichtigung histomorphologischer Kriterien klassifiziert. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Dysplasieschweregrad und der Karzinomentwicklung. Aktuelle Klassifikationen erwiesen sich diesbezüglich jedoch nicht immer als verlässlich und vermögen nicht das Progressionsrisiko ausreichend vorherzusagen. Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2017 zählt die moderaten Dysplasien zu den „*high-grade*“ Dysplasien (23). Dies impliziert eine intensivere Therapie. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es ein Patientenkollektiv mit laryngealen Vorläuferläsionen retrospektiv zu untersuchen. Insbesondere im Hinblick auf die Analyse des Zusammenhangs zwischen dem initialen Schweregrad der histologischen Vorläuferläsionen und der Gesamtprognose der Patienten.

2 Material und Methoden

2.1 Gender Erklärung

In dieser wissenschaftlichen Arbeit wird aufgrund der besseren Lesbarkeit bewusst auf eine geschlechtsneutrale Formulierung verzichtet. Sämtliche männliche Schreibweisen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

2.2 Ethikvotum

Die retrospektive Auswertung der Daten wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Würzburg (Referenznummer: 20200306 01) genehmigt.

2.3 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle Fälle in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten des Universitätsklinikum Würzburg untersucht, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 01.01.2018 erstmalig eine Vorläuferläsion des Larynx diagnostiziert wurde.

Eine pseudonymisierte Patientenliste nach Prozedur-Diagnosen-Kombination wurde anhand folgender Diagnosen und Prozeduren erstellt:

Diagnosen:

- J38.7: Larynxkeratose
- J38.3: Glottisleukoplakie
- D02.0: Carcinoma in situ der Glottis
- D38.0: Unsichere Neubildung der Glottis
- D14.1: Gutartige Neubildung der Glottis
- Q31.8: Larynxdysplasie (Glottis)

Prozeduren:

- 1-421.1: Mikrolaryngoskopie mit Biopsie ohne Inzision
- 1-549.1: Biopsie durch Inzision der Glottis
- 5-300.0 bis 5-300.7

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Primäre Voraussetzung für die Aufnahme in das Patientenkollektiv war die Vorstellung der Patienten mit einer laryngealen Vorläuferläsion, welche erstmalig in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten des Universitätsklinikum Würzburg diagnostiziert wurde. Zusätzlich wurde vorausgesetzt, dass alle Studienteilnehmer volljährig waren. Da die meisten laryngealen Veränderungen an den Stimmlippen auftreten, wurde für die folgende Arbeit der Begriff der laryngealen Dysplasie synonym für Dysplasien der Stimmlippen verwendet und somit lediglich Patienten mit initial glottischen Veränderungen in die Studie aufgenommen.

Ausgeschlossen wurden Patienten bei denen bereits *ex domo* eine laryngeale Vorläuferläsion bzw. ein Larynxkarzinom diagnostiziert worden war oder auswärtig ein chirurgischer Eingriff an den Stimmlippen erfolgt war. Zudem galten das Vorliegen einer weiteren Tumorerkrankung bzw. einer erfolgten Bestrahlung im Kopf- und Hals-Bereich als Ausschlusskriterien. Mit der angewandten Prozedur-Diagnose-Kombination wurden auch Patienten mit einem bereits bestehenden Larynxkarzinom detektiert. Diese wurden in einem nächsten Schritt aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

2.4 Fallselektion und Datenerhebung

Das Grundkollektiv bestand aus allen Patienten, die sich im beschriebenen Zeitraum mindestens einem chirurgischen Eingriff am Larynx unterzogen haben. Die Identifikation relevanter Patienten erfolgte mit Hilfe der im Patienteninformationssystem gespeicherten Krankenakten, welche anhand der pseudonymisierten Patientenliste nach Prozedur-Diagnosen-Kombination durchgesehen wurden. Anschließend wurden die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Anhand der Akten der eingeschlossenen Patienten erfolgte anschließend eine systematische Datenerhebung. Bei der Auswertung wurden Patientenalter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Risikofaktoren, klinische Symptomatik, Zeitpunkt der Operation, Art und Ergebnis der operativen Eingriffe, Gesamtzahl der im Untersuchungszeitraum

Material und Methoden

durchgeführten Eingriffe, Ergebnisse der histopathologischen Befunde, Seite und Lokalisation der Biopsien, der klinische Verlauf mit Entwicklung eines Larynxkarzinoms, die TNM-Klassifikation der Larynxkarzinome, Therapieformen und der letzte Termin der Nachuntersuchung erfasst. Um das Ausmaß der Veränderungen zu erkennen und zu erfassen, wurden die Stimmlippen in drei gleich große Segmente unterteilt: vorderes, mittleres und hinteres Stimmlippendrittel (vgl. Abbildung 1). Sowie zusätzlich in vordere und hintere Kommissur bzw. Aryknorpel rechts und links. Die Beteiligung der verschiedenen Glottisanteile wurde bei jedem Patienten anhand des Operationsberichtes dokumentiert. Die erhobenen Daten wurden in einer Tabelle zusammengefasst.

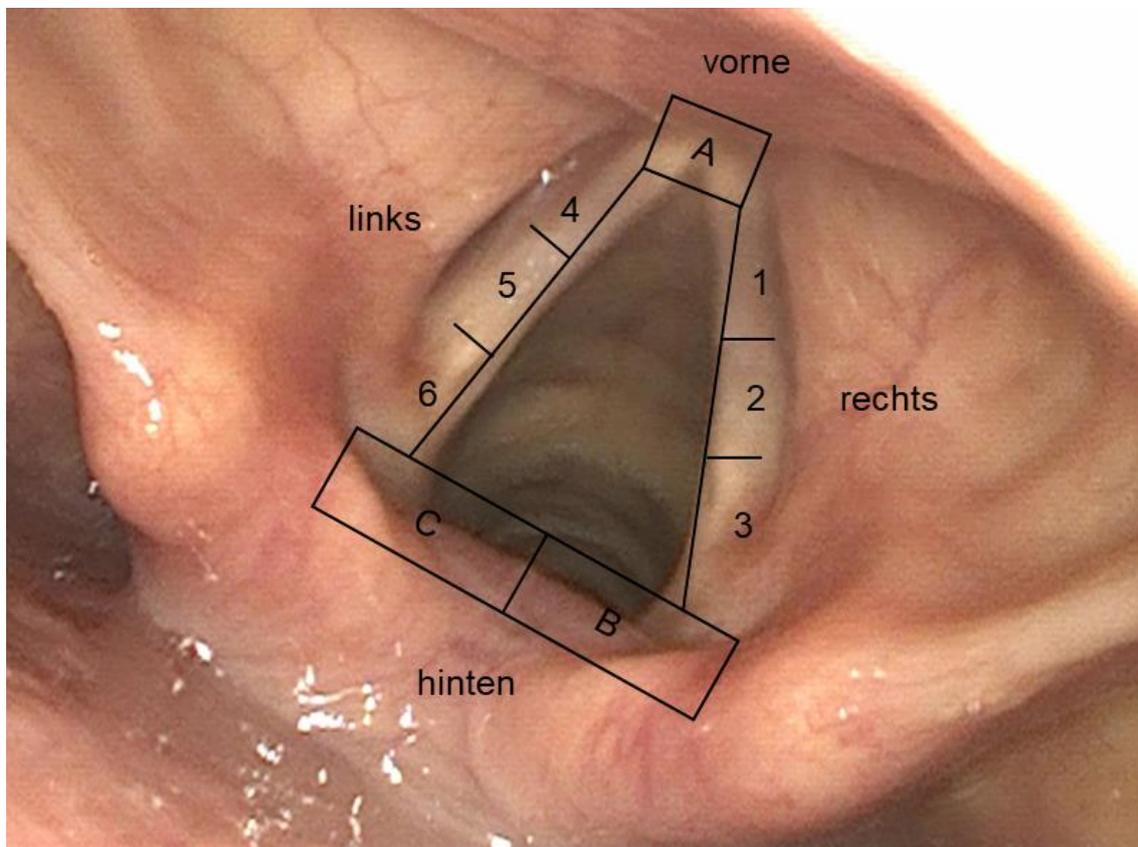


Abbildung 1: Glottis in Respiationsstellung

Die Abbildung verdeutlicht die Nomenklatur zur Einteilung der Lokalisation der suspekten Stimmlippenveränderungen. Die Unterteilung der Stimmlippen erfolgt in (1) vorderes Stimmlippendrittel rechts, (2) mittleres Stimmlippendrittel rechts, (3) hinteres Stimmlippendrittel rechts, (4) vorderes Stimmlippendrittel links, (5) mittleres Stimmlippendrittel links und (6) hinteres Stimmlippendrittel links. Bereich (A) stellt die vordere Kommissur, Bereich (B) die hintere Kommissur rechts und Bereich (C) die hintere Kommissur links dar.

2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in *SPSS Statistics* übertragen. Die statistische Datenauswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramms *IBM SPSS Statistics Version 26.0.0.0* sowie *GraphPad Prism Version 6.07* durchgeführt.

Für die spätere Erstellung der Textdokumente wurde das Programm *Microsoft Word* verwendet. Das Programm *EndNote X9 (End Note® X3 Cite While You Write, 2009)* wurde zur Angabe der Literaturquellen herangezogen.

Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden die Daten entweder als Mittelwert \pm Standardabweichung, als Median (25. bis 75. Perzentile) oder als Anzahl (%) dargestellt. Bei normalverteilten Daten wurden Mittelwerte mit Hilfe des T-Test der unabhängigen Variablen verglichen. Eine ANOVA wurde verwendet um die Mittelwerte von mehr als zwei Gruppen zu vergleichen.

Beim Vergleich von nominal- oder ordinalskalierten Daten wurde eine Kreuztabelle, mit anschließender Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests, genutzt. So wurde in der vorliegenden Arbeit auf einem Konfidenzintervall von 95% ein p-Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Die Ergebnisse werden durch Diagramme und Tabellen zusammenfassend dargestellt. Zur graphischen Veranschaulichung wurden bei Mittelwerten Fehlerbalkendiagramme und bei Häufigkeiten Säulendiagramme verwendet. Zur differenzierten Darstellung von Verteilungen wurden Histogramme aufgeführt. Das Ereignisrisiko wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode dargestellt und die dabei ermittelte Signifikanz mit Hilfe des Log Rank-Test validiert. Zur besseren prognostischen Darstellung erfolgte eine Überlebenszeitrechnung mittels adjustierter Cox-Proportional-Hazard-Rechnung.

Die Promovendin besuchte während der Verfassung der Dissertation den Grundkurs zum Arbeiten mit *SPSS-Statistics* des Institutes für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg. Zusätzlich wurden das sinnvolle Herangehen und das Klären offener Fragen in einer Sitzung mit der statistischen Beratung für Studenten der Universität Würzburg geklärt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Supervision des Betreuers.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Auswertung des Patientenkollektivs

3.1.1 Epidemiologische Daten des Patientenkollektivs

Im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 01.01.2018 wurden insgesamt 392 Patienten mit laryngealen Vorläuferläsionen in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten des Universitätsklinikums Würzburg vorstellig. Die Betroffenen unterzogen sich mindestens einem operativen Eingriff. 314 (80,1%) der 392 Patienten waren männlich und 78 (19,9%) weiblich. Das Geschlechterverhältnis in dem beschriebenen Kollektiv betrug somit etwa 4:1. Das Durchschnittsalter lag bei Männern bei 59,9 Jahren ($\pm 11,7$) und bei Frauen bei 56,6 Jahren ($\pm 11,5$). Folglich erkrankten Frauen durchschnittlich etwa drei Jahre früher als Männer. Dies war auf einem 95%-Konfidenzintervall mit einem p-Wert von 0,027 signifikant und ist in Abbildung 2 dargestellt.

Ergebnisse

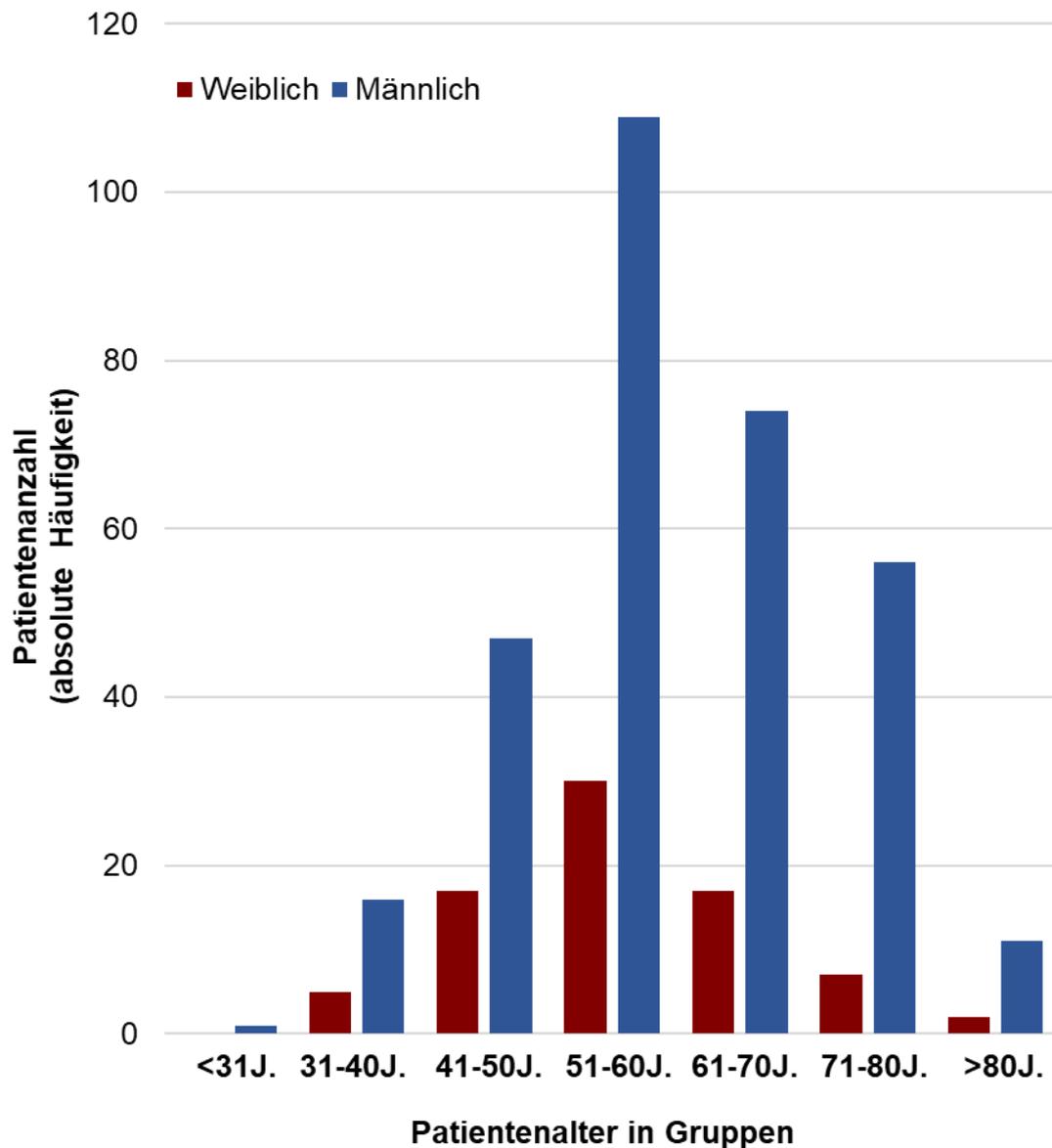


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten in 10-Jahres-Kategorien unter Berücksichtigung des Geschlechts

Die Gruppe der Patienten mit der Erstdiagnose einer „*low-grade*“ Dysplasie war signifikant jünger als die Gruppe der Patienten mit der Diagnose einer „*high-grade*“ Dysplasie (57,2 Jahre vs. 66,8 Jahre, $p < 0,001$ im T-Test der unabhängigen Variablen) (vgl. Abbildungen 3 und 4).

Ergebnisse

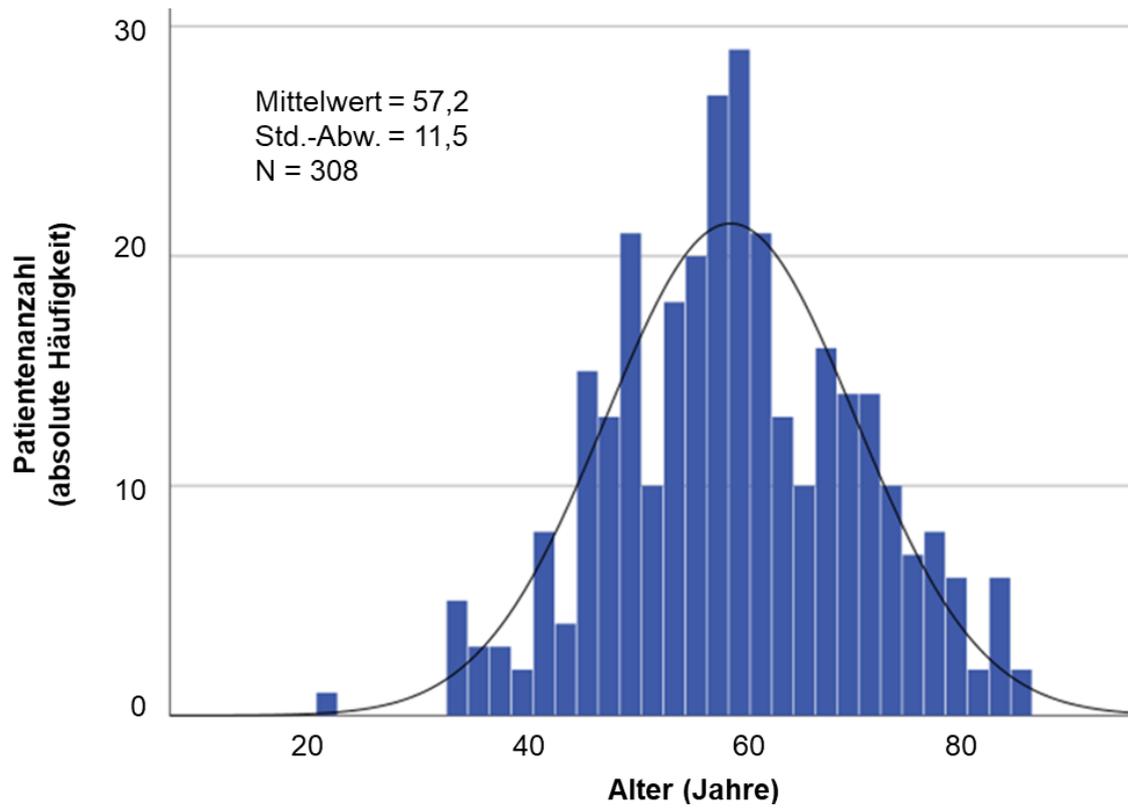


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten mit der Diagnose einer „low-grade“ Dysplasie

Ergebnisse

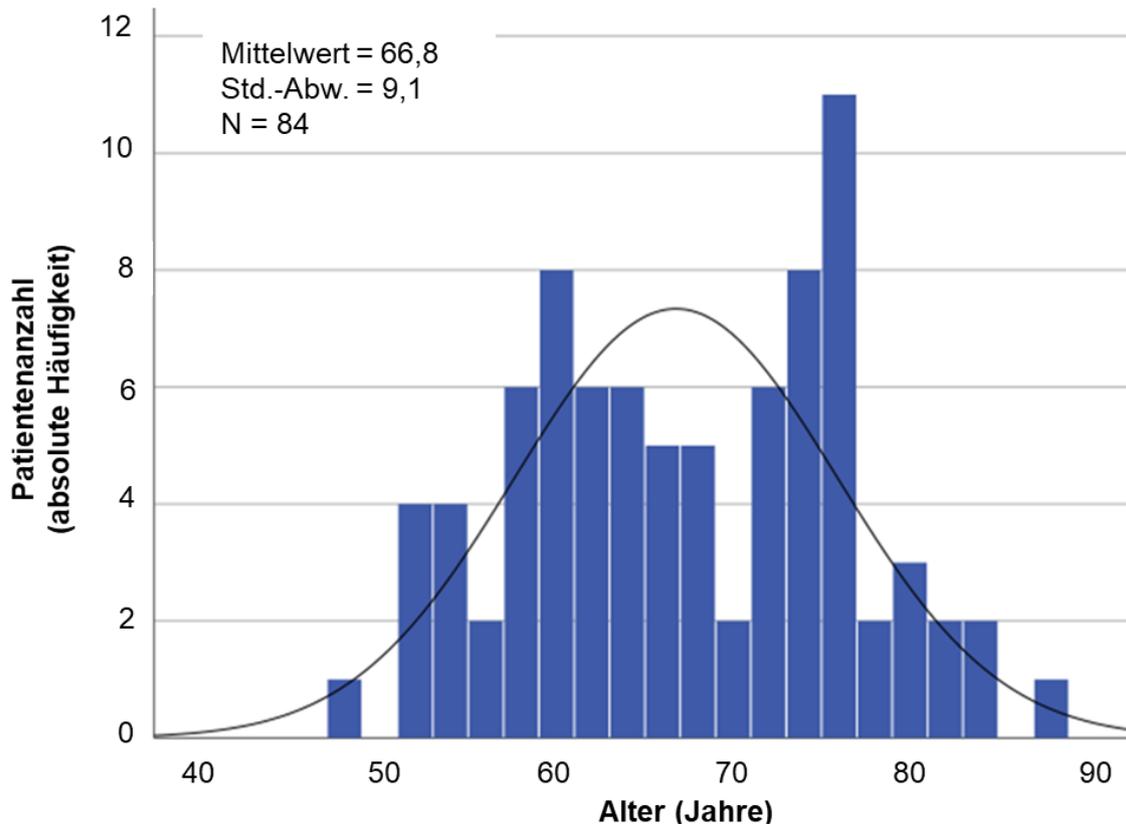


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten mit der Diagnose einer "high-grade" Dysplasie

3.1.2 Risikofaktoren

Anhand der Patientenakten konnte der Raucherstatus von 289 (73,7%) Patienten ermittelt werden. Davon wiesen 246 (85,1%) Patienten anamnestisch einen aktiven oder ehemaligen Tabakkonsum auf. 43 (14,9%) Patienten verneinten einen Nikotinkonsum. Retrospektiv konnten bei 103 (26,3%) Patienten diesbezüglich keine Informationen mehr erhoben werden. Darüber hinaus wurde die Anzahl der *pack years* (*py*) (pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen × Anzahl Raucherjahre) erfasst und ein Mittelwert von 41,5 Jahren ($\pm 22,2$) errechnet. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Anzahl der *pack years* bei den Patienten mit einer positiven Raucheranamnese.

Ergebnisse

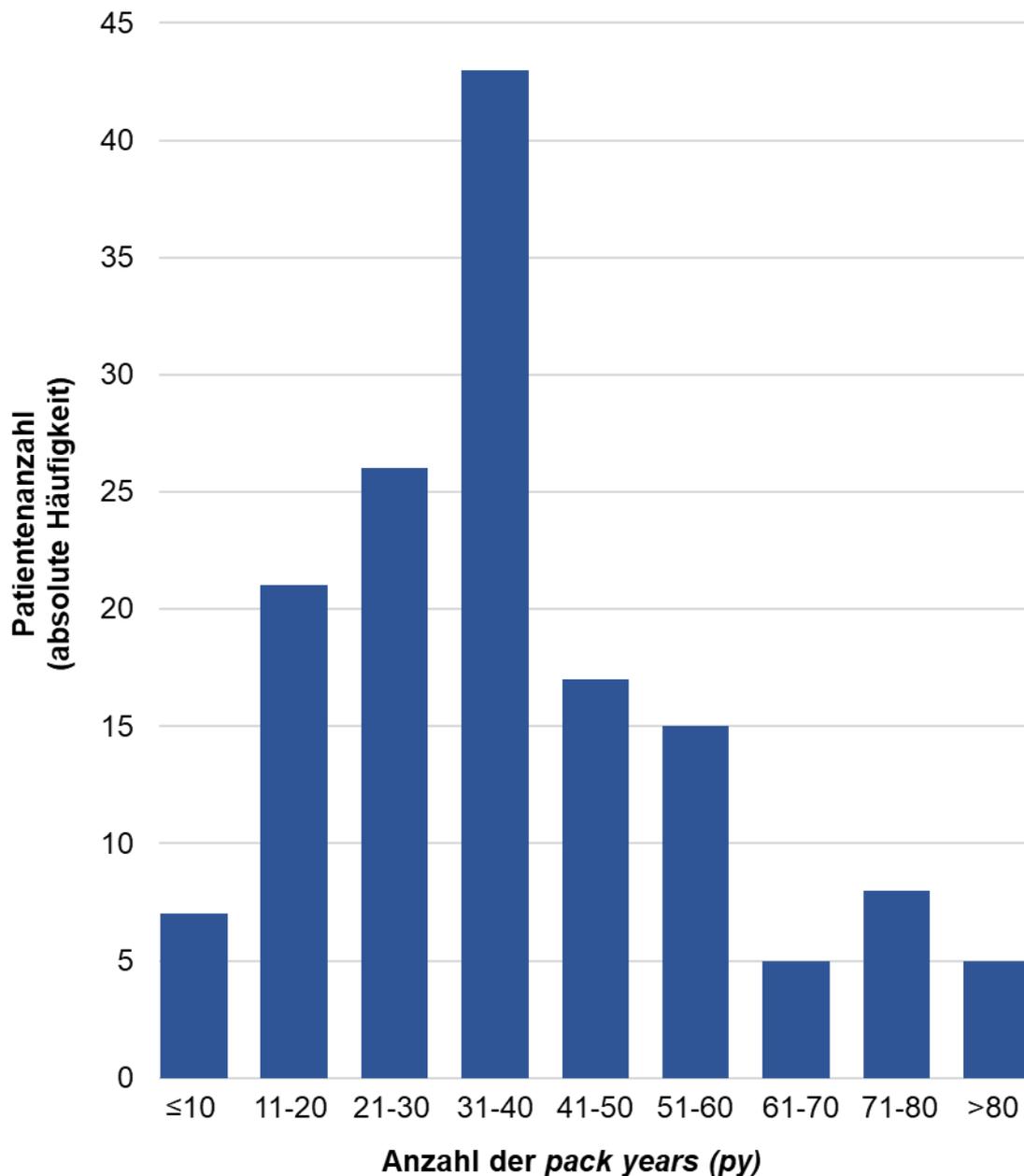


Abbildung 5: Verteilung der Anzahl der *pack years* unter den aktiven bzw. ehemaligen Rauchern

Der Einfluss der Anzahl der akkumulierten *pack years*, unterteilt in zwei Patientengruppen mit einem Nikotinkonsum von >40 *pack years* verglichen mit ≤ 40 *pack years*, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Larynxkarzinoms ($p=0,67$) im Verlauf. Inwiefern es sich bei den Patienten um ehemalige bzw. aktive Raucher handelte, die Patienten ihre Rauchgewohnheiten nach Diagnosestellung änderten und ob dies einen Einfluss auf den

Ergebnisse

Krankheitsverlauf hatte, konnte im Rahmen der retrospektiven Datenerfassung nicht eruiert werden.

Des Weiteren wurde bei der Datenerhebung der Alkoholkonsum erfasst. 83 (21,2%) Patienten bestätigten einen Alkoholkonsum, 88 (22,4%) Patienten verneinten diesen. Bei der Mehrheit der Patienten (n=221, 56,4%) lagen diesbezüglich keine Informationen vor. Aufgrund fehlender Anamnesedaten sowie einer stark inhomogenen Dokumentation konnten keine weiteren Aussagen getroffen werden. Dies gilt auch für die Datenerfassung bezüglich gastroösophagealer Beschwerden und der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren. Eine Refluxsymptomatik wurde lediglich bei 32,1% (n=63) der 196 (50,0%) dokumentierten Fälle beschrieben. Etwa ein Viertel (26,2%) der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren. Bei 72,4% konnte dies nicht eruiert werden.

Zusätzlich wurde der Body-Mass-Index (BMI) (kg/m^2) der Patienten anhand von Körpergewicht und Körpergröße berechnet. Bei 94 (24,0%) Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor. Bei den dokumentierten 298 (76,0%) Fällen lag der durchschnittliche BMI bei $28,5\text{kg}/\text{m}^2$. Dies entspricht einem Übergewicht im Stadium der Präadipositas. Insgesamt hatten 65,5% der Patienten einen $\text{BMI} \geq 25\text{ kg}/\text{m}^2$. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Patienten anhand der verschiedenen BMI-Klassen.

Ergebnisse

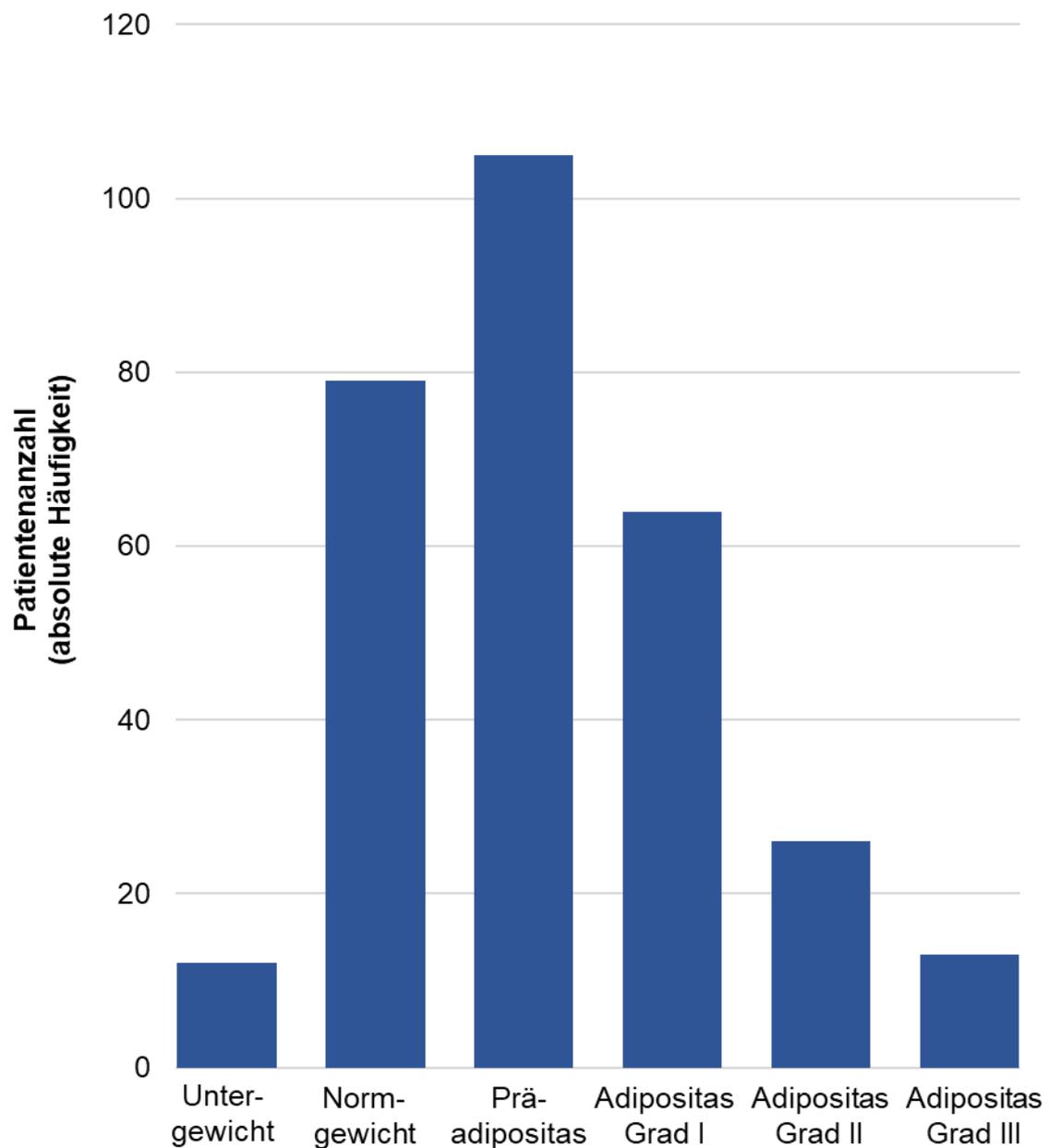


Abbildung 6: Verteilung der verschiedenen BMI-Klassen in der Kohorte

3.1.3 Klinische Symptomatik

Bei Erstvorstellung präsentierten sich die Patienten überwiegend mit dem Symptom der Heiserkeit (92,3%). Weitere Symptome waren chronischer Husten, Dysphagie oder ein Globusgefühl. Anamnese und Dokumentation bei Erstvorstellung waren stark untersucherabhängig dar, sodass keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden konnten.

3.1.4 Lokalisationen der leukoplakischen Veränderungen

Insgesamt wurden 1048 leukoplakische Veränderungen an multiplen Lokalisationen des Larynx beschrieben. Tabelle 4 zeigt die genaue Verteilung der Läsionen ebenso wie den Anteil der Larynxkarzinomentwicklung mit der initialen Stimmlippenveränderung an den beschriebenen Lokalisationen. Abbildung 7 veranschaulicht die Nomenklatur und Verteilung der Leukoplakielokalisationen auf den Stimmlippen.

Leukoplakien fanden sich vorwiegend im vorderen Stimmlippendrittel (41%). In 21,2% der Fälle war das rechte bzw. in 19,8% das linke vordere Stimmlippendrittel involviert. Das mittlere Stimmlippendrittel links war in 15,8% der Fälle betroffen, rechts in 15,7%. Seltener fanden sich suspektere Areale im hinteren Drittel der Stimmlippen und in der vorderen oder hinteren Kommissur. Darüber hinaus wurden vereinzelt suspektere Veränderungen am *Pars intercartilaginea*, subglottisch, transglottisch, supraglottisch oder am Hypopharynx beschrieben.

In 59,9% (n=235) der Patientenfälle wurden die Schleimhautveränderungen einseitig festgestellt. Bei 40,1% (n=157) der Patienten konnten die Veränderungen auf beiden Stimmlippen objektiviert werden. Es zeigt sich ein geringgradig höheres Entartungsrisiko bei unilateralen Dysplasien (15,3%) im Vergleich zu bilateralen Dysplasien (13,4%), welches sich statistisch als nicht signifikant erwies (p=0,59).

39% der Patienten, bei denen sich initial eine Leukoplakie der vorderen Stimmlippendrittel zeigte, entwickelten im Verlauf ein Plattenepithelkarzinom des Larynx an dieser oder anderer Stelle.

Tabelle 4: Leukoplakielokalisation im Rahmen des ersten operativen Eingriffes und Häufigkeit der Karzinomentwicklung bei einer initialen Veränderung an der beschriebenen Lokalisation. Prozentualer Anteil der Karzinomentwicklung in Abhängigkeit der Lokalisationen von der Gesamtanzahl (n=174) der Karzinome

	Absolute Häufigkeit (n=1048)	Relative Häufigkeit (%)	Karzinomentwicklung (n=174)	Karzinomentwicklung (%)
Vordere Kommissur	51	4,9	13	7,5
Vorderes Stimmlippendrittel rechts	222	21,2	34	19,5
Mittleres Stimmlippendrittel rechts	165	15,7	28	16
Hinteres Stimmlippendrittel rechts	103	9,8	22	12,6
Aryknorpel rechts	12	1,1	0	0
Hinterer Kommissur	20	1,9	0	0
Aryknorpel links	8	0,8	1	0,6
Hinteres Stimmlippendrittel links	94	9	19	10,9
Mittleres Stimmlippendrittel links	166	15,8	23	13,2
Vorderes Stimmlippendrittel links	207	19,8	34	19,5

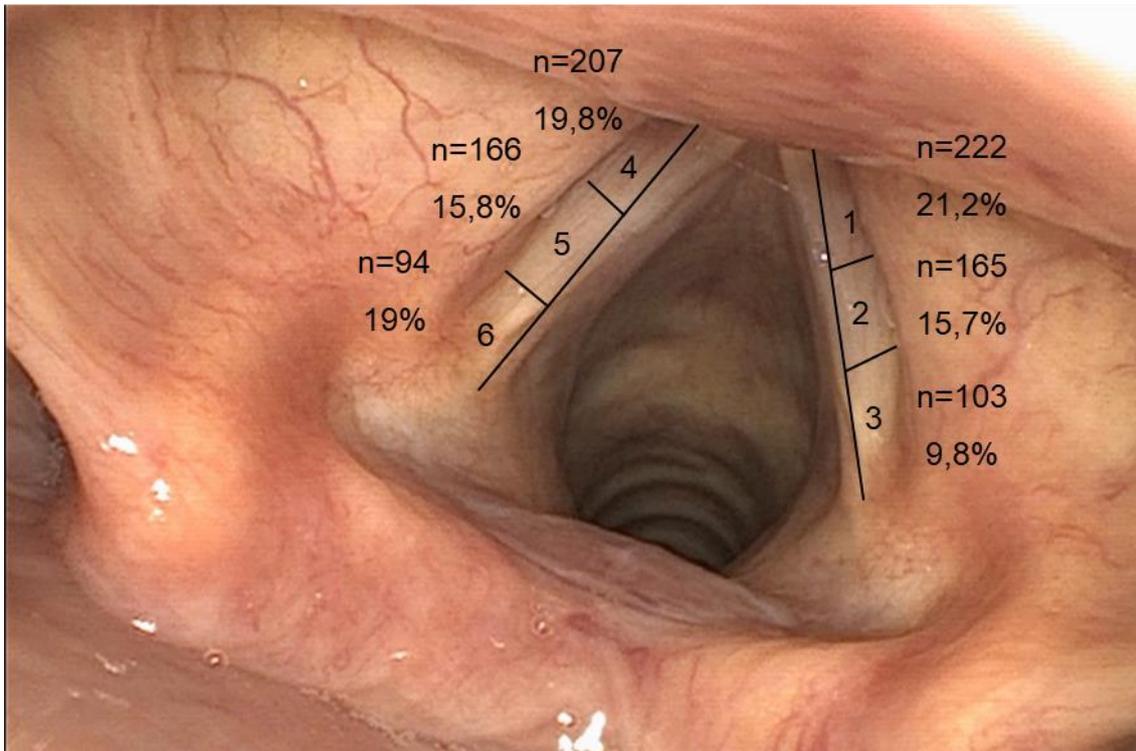


Abbildung 7: Verteilung der Leukoplakielokalisationen an den Stimmlippen im Rahmen der ersten Mikrolaryngoskopie. Glottis in Respiationsstellung. Unterteilung der Stimmlippe in (1) vorderes Stimmlippendrittel rechts, (2) mittleres Stimmlippendrittel rechts, (3) hinteres Stimmlippendrittel rechts, (4) vorderes Stimmlippendrittel links, (5) mittleres Stimmlippendrittel links und (6) hinteres Stimmlippendrittel links

3.2 Histopathologische Auswertung

3.2.1 Histopathologische Befunde der entnommenen Biopsien

Im Rahmen der ersten Mikrolaryngoskopie wurden bei den 392 untersuchten Patienten mehrere Biopsien entnommen. Die histopathologische Aufarbeitung ergab bei 252 (64,3%) Patienten eine Hyper- oder Parakeratose ohne Dysplasie, bei 56 (14,3%) Patienten eine leichte Dysplasie, bei 39 (9,9%) Patienten eine mäßige Dysplasie, bei 23 (5,9%) Patienten eine schwere Dysplasie und bei 22 (5,6%) Patienten ein *Carcinoma in situ* (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung der entnommenen Biopsien im Rahmen der ersten Mikrolaryngoskopie

	Absolute Häufigkeit (n=392)	Relative Häufigkeit (%)
Leukoplakie ohne Dysplasie	252	64,3
Leichtgradige Dysplasie	56	14,3
Mäßiggradige Dysplasie	39	9,9
Schwergradige Dysplasie	23	5,9
Carcinoma in situ	22	5,6

3.2.2 Leukoplakielokalisation in Abhängigkeit des histologischen Schweregrades

Zudem wurden die beschriebenen Leukoplakielokalisationen in Abhängigkeit der verschiedenen Vorläuferläsionen beschrieben (vgl. Tabelle 6). Es zeigt sich ein ähnliches Verteilungsmuster über die unterschiedlichen Schweregrade hinweg. Die vordere bzw. hintere Kommissur ist nur selten betroffen. Mit zunehmenden Dysplasieschweregrad lässt sich jedoch ein vermehrter Befall der vorderen Kommissur beobachten.

Tabelle 6: Lokalisation der beschriebenen Leukoplakien im Rahmen der ersten Mikrolaryngoskopie in Abhängigkeit der jeweiligen Vorläuferläsion

	Leukoplakie ohne Dysplasie	Leichte Dysplasie	Mäßige Dysplasie	Schwere Dysplasie	CIS
Vordere Kommissur	23/634 (3,6%)	8/169 (4,7%)	7/102 (6,9%)	6/68 (8,8%)	7/84 (8,3%)
Vorderes Stimmlippendrittel rechts	134/634 (21,1%)	38/169 (22,5%)	24/102 (23,5%)	12/68 (17,6%)	14/84 (16,7%)
Mittleres Stimmlippendrittel rechts	94/634 (14,8%)	33/169 (19,5%)	19/102 (18,6%)	9/68 (13,2%)	10/84 (11,9%)
Hinteres Stimmlippendrittel rechts	58/634 (9,1%)	18/169 (10,7%)	13/102 (12,7%)	6/68 (8,8%)	8/84 (9,5%)
Aryknorpel rechts	9/634 (1,4%)	3/169 (1,8%)	0/102 (0%)	0/68 (0%)	0/84 (0%)
Hinterer Kommissur	15/634 (2,4%)	3/169 (1,8%)	1/102 (1%)	1/68 (1,5%)	0/84 (0%)
Aryknorpel links	7/634 (1,1%)	0/169 (0%)	0/102 (0%)	1/68 (1,5%)	0/84 (0)
Hinteres Stimmlippendrittel links	56/634 (8,8%)	13/169 (7,7%)	8/102 (7,8%)	9/68 (13,2%)	8/84 (9,5%)
Mittleres Stimmlippendrittel links	104/634 (16,4%)	26/169 (15,4%)	12/102 (11,8%)	12/68 (17,6%%)	12/84 (14,3%)
Vorderes Stimmlippendrittel links	134/634 (21,1%)	27/169 (16%)	18/102 (17,6%)	12/68 (17,6%)	16/84 (19%)

CIS = Carcinoma in situ.

3.3 Verlaufsbetrachtung

3.3.1 Art und Anzahl der operativen Eingriffe

Im Rahmen des ersten chirurgischen Eingriffes wurden die Patienten verschiedenen Verfahren unterzogen. Diese sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Art und Anzahl des ersten operativen Eingriffes

Art des ersten operativen Eingriffes	Absolute Häufigkeit (n=392)	Relative Häufigkeit (%)
Laryngoskopie mit Biopsie ohne vollständige Exzision	130	33,2
Laryngoskopie mit Biopsie und vollständiger Exzision	262	66,8

Die Mikrolaryngoskopie wurde bei 392 Patienten durchgeführt. Hierbei erfolgte bei 130 (33,2%) Patienten eine Biopsie ohne eine vollständige Exzision und bei 262 (66,8%) Patienten eine Biopsie mit einer vollständigen Entfernung der Läsion. Eine CO₂-Laserrresektion wurde bei vier (1%) Patienten angewandt. Der Eingriff erfolgte bei 161 (41,1%) Patienten initial rechts, bei 127 (32,4%) Patienten links sowie bei 104 (26,5%) Patienten an beiden Stimmlippen.

Im Durchschnitt wurden 2,3 ($\pm 2,5$) Eingriffe pro Patient durchgeführt, wobei die Bandbreite von einer bis 17 Operationen reichte. Während des Beobachtungszeitraumes unterzogen sich 239 (61,0%) Patienten lediglich einem, 60 (15,3%) zwei und 93 (23,7%) mehr als zwei operativen Eingriffen. Eine Übersicht über die Verteilung der Eingriffe pro Patient ist in Abbildung 8 dargestellt.

Ergebnisse

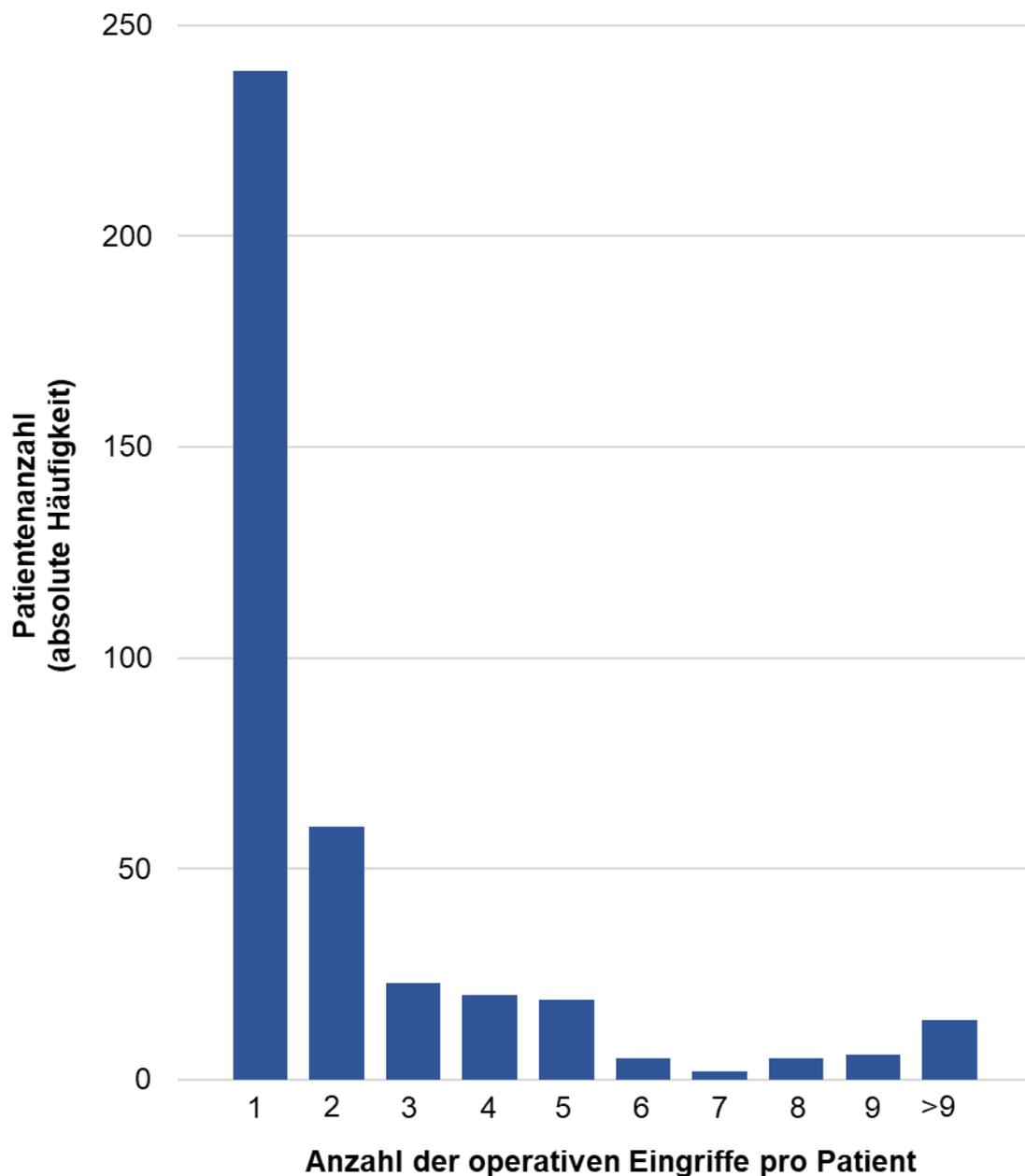
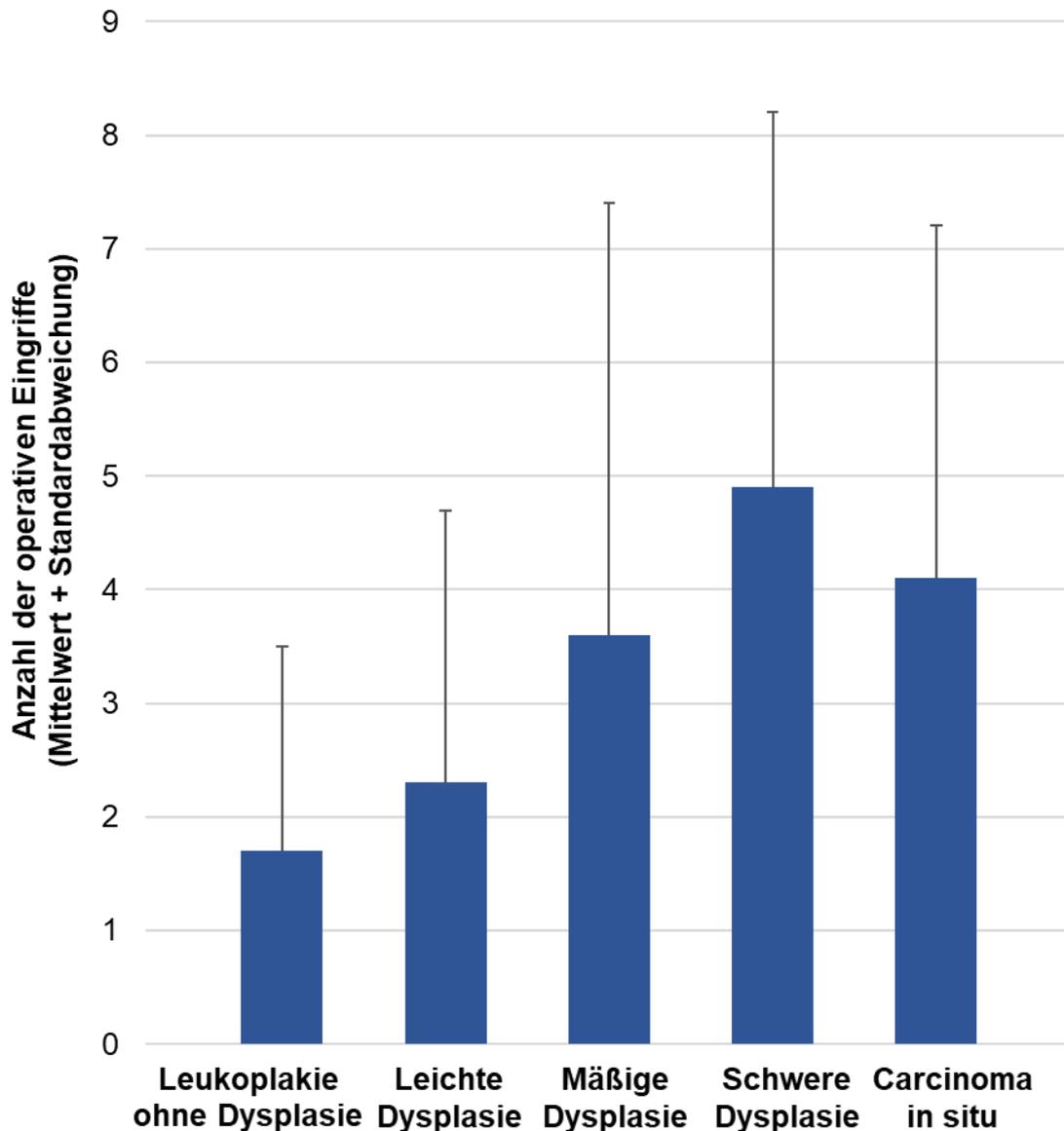


Abbildung 8: Anzahl der operativen Eingriffe pro Patient

Patienten, bei denen initial eine Hyper- oder Parakeratose ohne Dysplasie diagnostiziert wurde, mussten im Durchschnitt 1,7-mal ($\pm 1,8$, Median: 1) operiert werden. Bei Patienten mit leichtgradigen Dysplasien wurden im Durchschnitt 2,3 ($\pm 2,4$, Median: 2) Operationen, bei Patienten mit mäßiggradigen Dysplasien 3,6 ($\pm 3,8$, Median: 2) Operationen und bei Patienten mit schwergradigen Dysplasien

Ergebnisse

4,9 ($\pm 3,3$, Median: 4) Operationen durchgeführt. CIS-Patienten wurden durchschnittlich 4,1-mal ($\pm 3,1$, Median: 3) operativ behandelt (vgl. Abbildung 9).



Ope

Abbildung 9: Anzahl der operativen Eingriffe in Abhängigkeit des initialen histopathologischen Befundes (Mittelwert und Standardabweichung)

Mithilfe einer ANOVA konnte ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der operativen Eingriffe in Abhängigkeit von den histopathologischen Befunden nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

Ergebnisse

So zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Eingriffshäufigkeit bei Patienten mit Leukoplakien ohne Dysplasien und mäßiggradigen Dysplasien ($p < 0,001$), schweren Dysplasien ($p < 0,001$) sowie *Carcinomata in situ* ($p < 0,001$). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Operationen zwischen Leukoplakien ohne Dysplasien und leichten Dysplasien ($p = 0,44$). Bei Patienten mit schweren Dysplasien ($p < 0,001$) und CIS ($p = 0,02$) waren signifikant mehr operative Eingriffe als bei Patienten mit leichtgradigen Dysplasien nötig. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der Operationen bei Patienten mit leichten und mäßigen Dysplasien ($p = 0,051$) nachgewiesen.

Bei Patienten mit mäßiggradigen und schwergradigen Dysplasien ($p = 0,27$) bzw. *Carcinomata in situ* ($p = 0,95$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies trifft auch auf Patienten mit schwergradigen Dysplasien bzw. CIS ($p = 0,8$) zu.

3.3.2 Verlaufsbetrachtung der Patienten

Im weiteren Beobachtungszeitraum zeigten 77 (19,6%) Patienten einen progredienten Krankheitsverlauf.

Von 252 Patienten mit der initialen Diagnose einer Hyper- oder Parakeratose ohne Dysplasie entwickelten vier (1,6%) Patienten eine leichte, vier (1,6%) Patienten eine mäßige und ein (0,4%) Patient eine schwere Dysplasie. Bei drei (1,2%) Patienten wurde im Verlauf ein *Carcinoma in situ* und bei 14 (5,6%) Patienten ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Der Großteil der Patienten (89,7%) zeigte kein weiteres Fortschreiten der Erkrankung.

Bei neun (16,1%) Patienten, bei denen eine leichte Dysplasie diagnostiziert wurde, kam es zu einer weiteren Transformation der Schleimhaut. Zwei Patienten (3,6%) entwickelten im Beobachtungszeitraum eine mäßiggradige Dysplasie und weitere zwei (3,6%) eine schwergradige Dysplasie. Bei fünf (8,9%) Patienten wurde später ein Larynxkarzinom diagnostiziert. Die Mehrheit der Patienten (83,9%) zeigte keine Progression.

Von 39 Patienten mit der Diagnose einer mäßiggradigen Dysplasie entwickelte ein (2,6%) Patient eine schwere Dysplasie. Im Verlauf erkrankten 16 (41%)

Ergebnisse

Patienten an einem invasiven Plattenepithelkarzinom. Kontrollbiopsien zeigten bei 22 (56,4%) Patienten keinen weiteren Krankheitsprogress.

Die histopathologischen Befunde von Patienten, die initial mit einer schwergradigen Dysplasien in der Klinik vorstellig wurden, zeigten im Verlauf bei drei (13%) Patienten ein *Carcinoma in situ* sowie bei zehn (43,5%) Patienten ein Plattenepithelkarzinom. Bei weiteren zehn (43,5%) Patienten wurden keine zunehmenden Veränderungen beschrieben.

Von 22 Patienten, denen die Diagnose eines *Carcinoma in situ* vorausgegangen war, zeigten zehn (45,5%) keinen Krankheitsprogress. Zwölf (54,5%) entwickelten während des Beobachtungszeitraums ein invasives Larynxkarzinom.

Tabelle 8 stellt den Verlauf der Patienten zwischen dem initialen und letzten dokumentierten histopathologischen Befund dar.

Demnach entwickelten insgesamt 14,5% (n=57) der Patienten ein Larynxkarzinom. Betrachtet man lediglich die 140 Patienten mit der initialen Diagnose einer Leukoplakie mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Dysplasie oder CIS, ergibt sich eine Entartungswahrscheinlichkeit von 30,7% (n=43).

Tabelle 8: Klinischer Verlauf der Patienten mit laryngealen Vorläuferläsionen

Initialer histologischer Befund	Letzter histologischer Befund						Total
	Leukoplakie ohne Dysplasie	Leichte Dysplasie	Mäßige Dysplasie	Schwere Dysplasie	CIS	PEC	
Leukoplakie ohne Dysplasie	226 (89,7%)	4 (1,6%)	4 (1,6%)	1 (0,4%)	3 (1,2%)	14 (5,6%)	252 (100%)
Leichte Dysplasie	-	47 (83,9%)	2 (3,6%)	2 (3,6%)	-	5 (8,9%)	56 (100%)
Mäßige Dysplasie	-	-	22 (56,4%)	1 (2,6%)	-	16 (41%)	39 (100%)
Schwere Dysplasie	-	-	-	10 (43,5%)	3 (13%)	10 (43,5%)	23 (100%)
CIS	-	-	-	-	10 (45,5%)	12 (45,5%)	22 (100%)
Total	226 (57,7%)	51 (13%)	28 (7,1%)	14 (3,6%)	16 (4,1%)	57 (14,5%)	392 (100%)

CIS = Carcinoma in situ, PEC = Plattenepithelkarzinom.

3.3.3 Einfluss des histologischen Schweregrades auf die Entwicklung eines Larynxkarzinoms

57 (14,5%) Patienten mit der initialen Diagnose einer laryngealen Vorläuferläsion zeigten im Verlauf eine Transformation zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom. Insgesamt erhielten 14 von 252 Patienten mit Hyper- oder Parakeratosen (5,6%), 5 von 56 Patienten mit leichten Dysplasien (8,9%), 16 von 39 Patienten mit mäßigen Dysplasien (41%), 10 von 23 Patienten mit schweren Dysplasien (43,5%) sowie 12 von 22 Patienten mit CIS (54,5%) die Diagnose eines Larynxkarzinoms (vgl. Tabelle 9 und Abbildung 10).

Tabelle 9: Einfluss des histologischen Schweregrades der Vorläuferläsionen auf die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms

		Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms		Gesamt
		Ja	Nein	
Vorläuferläsion	Leukoplakie ohne Dysplasie	14	238	252
	Leichte Dysplasie	5	51	56
	Mäßige Dysplasie	16	23	39
	Schwere Dysplasie	10	13	23
	Carcinoma in situ	12	10	22
Gesamt		57	335	392

Ergebnisse

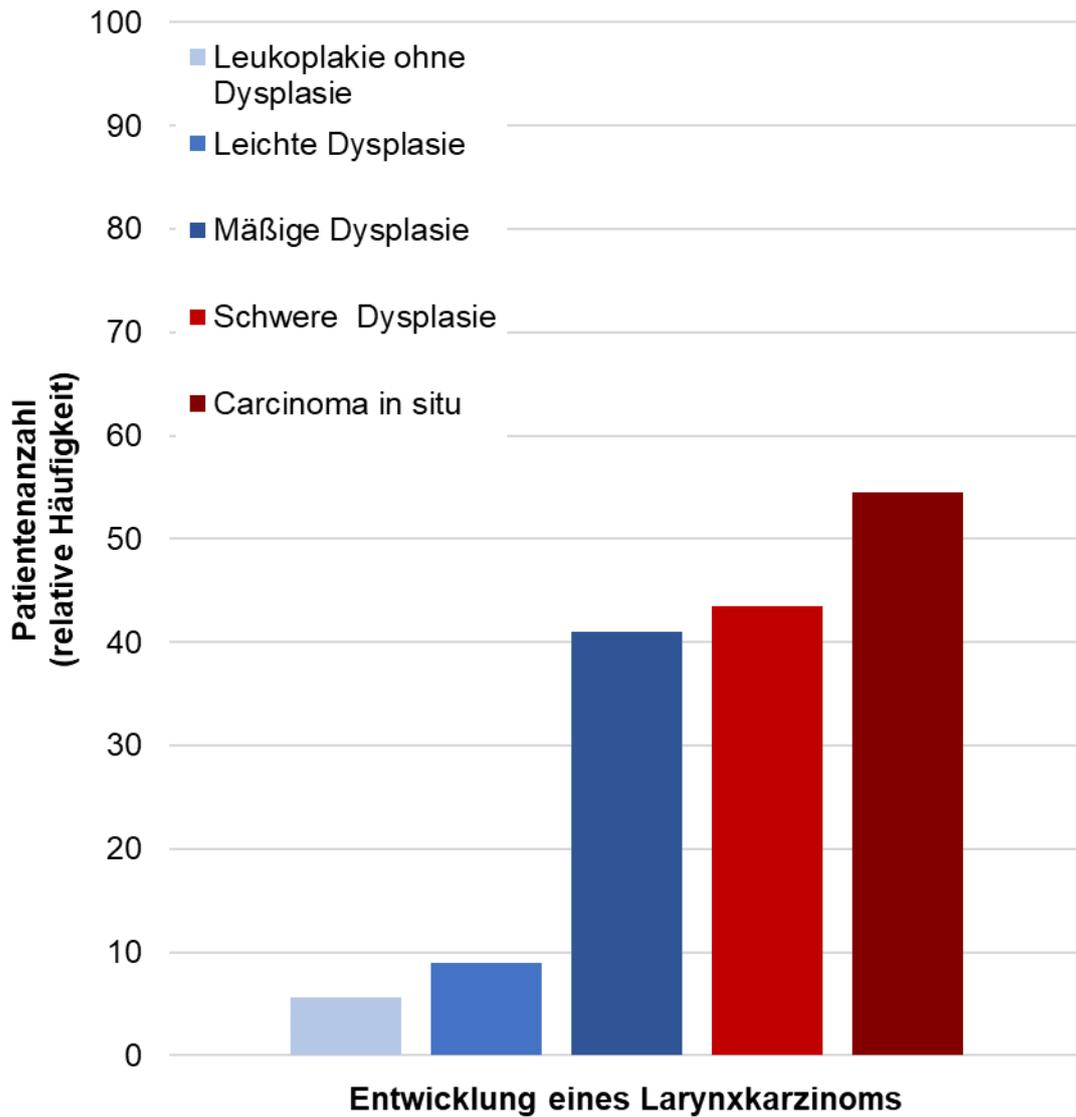


Abbildung 10: Entwicklung eines Larynxkarzinoms in Abhängigkeit von dem histologischen Ergebnis des ersten operativen Eingriffes

Ergebnisse

Die anatomische Ausbreitung der detektierten Larynxkarzinome wurde durch die, zu dem Zeitpunkt geltende, TNM-Klassifikation beschrieben. Bei 54 Plattenepithelkarzinom-Patienten konnte das TNM-Stadium retrospektiv ermittelt werden (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Einteilung der Tumorstadien gemäß der TNM-Klassifikation bei Patienten mit der Diagnose eines Larynxkarzinoms im Verlauf

	Absolute Häufigkeit (n=54)	Relative Häufigkeit (%)
T1a	31	57,4
T1b	2	3,7
T2	8	14,8
T3	3	5,6
T4	2	3,7
T4a	8	14,8

Ergebnisse

Die in Abbildung 11 gezeigte Kaplan-Meier-Kurve stellt den Zusammenhang zwischen dem initialen histopathologischen Befund und dem Auftreten des Ereignisses „Entwicklung eines Larynxkarzinoms“ innerhalb der ersten fünf Jahre dar. Invasive Plattenepithelkarzinome entwickelten 5,2% (n=13) der Patienten mit Leukoplakie ohne Dysplasie, 8,9% (n=5) mit leichtgradiger Dysplasie, 33,3% mit mäßiggradiger Dysplasie (n=13), 39,1% mit schwergradiger Dysplasie (n=9) und 45,5% mit einem *Carcinoma in situ* (n=10).

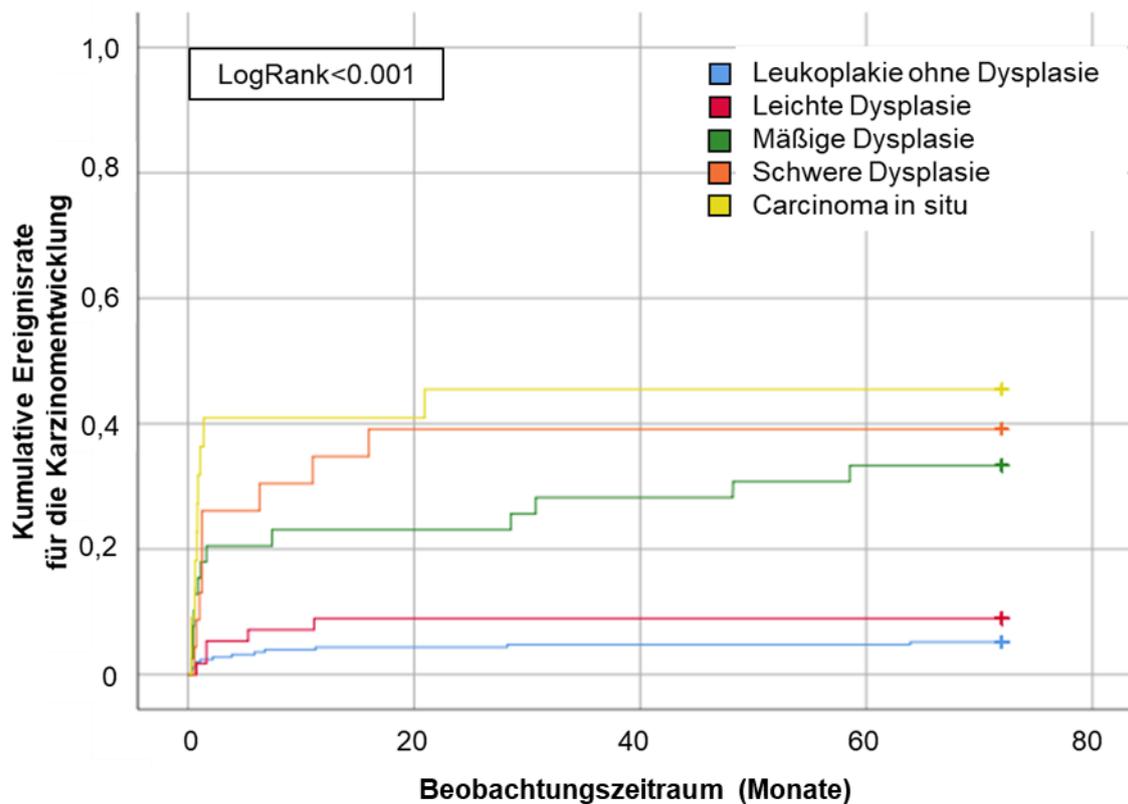


Abbildung 11: Kumulative Ereignisrate der Karzinomentwicklung innerhalb von fünf Jahren in Abhängigkeit der verschiedenen Vorläuferläsionen, aufgetragen in einem Kaplan-Meier-Diagramm

Die größte Entartungstendenz aller Gruppen wurde innerhalb der ersten drei Monate beobachtet. Bei Patienten mit mäßiggradigen Dysplasien, schwergradigen Dysplasien bzw. *Carcinomata in situ* schritt die Krankheit innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose weiter voran. Die Kurven der Patienten mit leichten Dysplasien und Leukoplakien ohne Dysplasien stagnierten hingegen im Verlauf.

Ergebnisse

Es wurde ein Chi-Quadrat Test zur Untersuchung des Einflusses der verschiedenen histologischen Vorläuferläsionen auf die Entwicklung eines Larynxkarzinoms durchgeführt. Das Entartungsrisiko bei Patienten mit mäßigen Dysplasien, schweren Dysplasie und *Carcinomata in situ* zeigte einen signifikanten Unterschied zu dem der Patienten mit Leukoplakien ohne Dysplasien ($p < 0,001$). Es zeigte sich zudem ein signifikanter Unterschied bezüglich der Karzinomentwicklung bei Patienten mit leichten Dysplasien verglichen mit mäßigen Dysplasien, schweren Dysplasien und CIS ($p < 0,001$). Zusätzlich wurde ein Chi-Quadrat-Test zwischen mäßigen Dysplasien verglichen mit schweren Dysplasien sowie CIS und der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms durchgeführt. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Entartungsrisikos bei Patienten mit mäßiggradigen und schweren Dysplasien ($p = 0,85$) bzw. mäßiggradigen Dysplasien und *Carcinomata in situ* ($p = 0,31$). Zudem zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Progressionsrisikos bei Patienten mit schweren Dysplasien und *Carcinomata in situ* ($p = 0,46$),

Das Kaplan-Meier-Diagramm in Abbildung 12 veranschaulicht das unterschiedliche Karzinomrisiko der verschiedenen Vorläuferläsionen unterteilt in „*low-grade*“ und „*high-grade*“ Dysplasien über eine zeitliche Episode von fünf Jahren. Es zeichnet sich ein signifikant schlechteres Überleben ($p < 0,001$) der Patienten mit „*high-grade*“ Dysplasien ab. Lediglich 5,8% der Patienten mit „*low-grade*“ Dysplasien entwickelten, verglichen mit 38% der Patienten mit „*high-grade*“ Dysplasien, innerhalb des beschriebenen Zeitraums ein invasives Larynxkarzinom.

In beiden Kategorien besteht die höchste Entartungstendenz in den ersten Monaten. Die meisten „*low-grade*“ Dysplasien scheinen im Verlauf nicht weiter zu entarten. „*High-grade*“ Dysplasien zeigen über den gesamten Beobachtungszeitraum eine Progressionstendenz.

Die Einteilung in „*low-grade*“ und „*high-grade*“ Dysplasien erfolgte jedoch nicht anhand der aktuellen Kriterien der WHO 2017, sondern anhand eines fünfgliedrigen Klassifikationssystems analog zur WHO 2005.

Ergebnisse

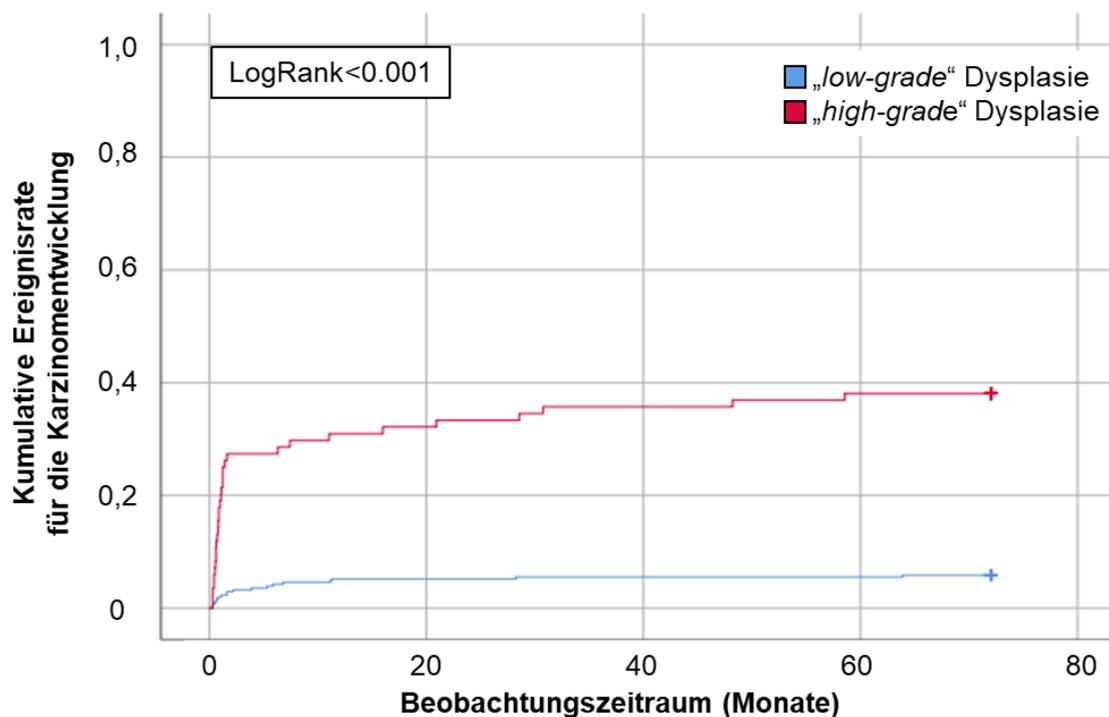


Abbildung 12: Kumulative Ereignisrate der Karzinomentwicklung in den Gruppen "low-grade" und "high-grade" Dysplasie innerhalb von fünf Jahren, aufgetragen in einem Kaplan-Meier-Diagramm

Tabelle 11: Werte für eine adjustierte Cox-Regressions-Überlebenstabelle von Patienten mit "high-grade" Dysplasien im Vergleich zu den Patienten mit "low-grade" Dysplasien

	HR	95% - KI	P-Wert
„low-grade“ Dysplasie	(Referenz)		
„high-grade“ Dysplasie	7,956	4,461-14,188	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%.

3.3.4 Zeitliche Entwicklung von einer histologischen Vorläuferläsion bis zum Larynxkarzinom

Von der Erstdiagnose einer laryngealen Vorläuferläsion bis zum Larynxkarzinom dauerte die maligne Progression bei Leukoplakien ohne Dysplasien durchschnittlich 58,2 (± 108 , Median: 10,9) Wochen, bei leichtgradigen Dysplasien 14,7 ($\pm 15,4$, Median: 5,9) Wochen, bei mäßiggradigen Dysplasien

Ergebnisse

117,1 (\pm 168, Median: 16,2) Wochen, bei schwergradigen Dysplasien 45 (\pm 94,7, Median: 4,3) Wochen und bei *Carcinomata in situ* 66,2 (\pm 135,4, Median: 3,1) Wochen. Unsere Untersuchung auf Unterschiede bezüglich der Entartungsdauer in den verschiedenen Gruppen zeigte mithilfe einer ANOVA keine Signifikanz, ($p=0,47$). In Abbildung 11 lässt sich beobachten, dass der Zeitraum, in dem sich aus einer schwergradigen Dysplasie bzw. einem *Carcinoma in situ* ein Larynxkarzinom entwickelt, kürzer ist als bei mäßiggradigen Dysplasien.

3.3.5 Follow-up

Die durchschnittliche Zeit bis zum letzten ambulanten Kontrolltermin betrug bei den 217 (55,4%) dokumentierten Terminen 141,4 Wochen (\pm 172,8).

Bei 204 (52%) Patienten waren zudem die Untersuchungsergebnisse dokumentiert. Bei etwa 60 Prozent ($n=130$) war die Nachkontrolle unauffällig. Zudem zeigten sich 128 (62,7%) Patienten mit einer guten Beweglichkeit der Stimmlippen. In der Lupenlaryngoskopie fanden sich bei 26 (12,7%) Patienten erneut leukoplakische Veränderungen. Bei einem (0,5%) Patienten wurde eine Leukoplakie subglottisch detektiert. Des Weiteren wurde bei einem (0,5%) Patienten der Verdacht auf eine mäßiggradige Dysplasie geäußert. Darüber hinaus wurde bei zwei (1%) Patienten der Verdacht auf ein Tumorrezidiv gestellt. Eine weitreichendere Therapie mittels Radio-/Chemotherapie wurde bei ca. einem Drittel der 57 Karzinompatienten durchgeführt.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie und entspricht damit dem Studiendesign der meisten Publikationen zu dieser Thematik. Aufgrund langer Untersuchungszeiträume ist es schwierig ein großes Patientenkollektiv zu rekrutieren. Die stark schwankenden Konversionszeiten von einer Vorläuferläsion bis hin zum Plattenepithelkarzinom, mit einem Maximum von elf Jahren in der vorliegenden Studie bzw. von bis zu 16 Jahren in einer publizierten Arbeit, erfordern eine lange *follow-up*-Strategie (70). Dies erschwert die Durchführung einer prospektiven Studie. Ein Hauptproblem des retrospektiven Studiendesigns ist die Abhängigkeit von der Qualität bereits dokumentierter Befunde und Daten. Dies erschwert die Datenerfassung bezüglich der Risikofaktoren von exemplarisch Nikotin- und Alkoholabusus sowie der klinischen Symptomatik. Zudem konnte nicht ausgewertet werden, ob die Risikokonstellation nach Diagnosestellung fortbestand und ob bzw. welche Auswirkung dies auf den weiteren Krankheitsprogress hatte. Zur Beurteilung des damit einhergehenden Entartungsrisikos ist ein anderes Studiendesign notwendig. Unvollständige oder fehlende Daten sind retrospektiv kaum korrigierbar. Zudem unterliegen diese Studien einem starken Selektionsbias.

4.1.2 Gesamtkollektiv

Über einen Zeitraum von 15 Jahren wurden insgesamt 392 Patienten, hiervon 252 mit Hyper- oder Parakeratosen ohne Dysplasien und 140 Patienten mit Dysplasien, in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten des Universitätsklinikums Würzburg vorstellig. Das Patientenkollektiv liegt über dem Durchschnitt der meisten bereits veröffentlichten Publikationen mit Fallzahlen zwischen 26 und 317 Patienten (vgl. Tabelle 12) und stellt die größte Arbeit entsprechender Daten im deutschsprachigen Raum dar (77-82). Lediglich *Sllamniku et al.* (81) untersuchten ein größeres Kollektiv mit insgesamt 921 Patienten.

Diskussion

Dennoch ist die Kollektivgröße nicht ausreichend groß für eine Risikostratifizierung bezüglich des Nikotin- und Alkoholkonsums. Die geringe Anzahl an Patienten der einzelnen Dysplasieschweregrade verringert die statistische Aussagekraft. Die Patienten wurden über sehr unterschiedliche Zeiträume nachbeobachtet. Ein längeres, interindividuell vergleichbares und einheitliches *follow-up* der Patienten würde zu einer präziseren Datenlage führen.

Eingeschlossen in die vorliegende Arbeit wurden auch Patienten, die innerhalb eines verhältnismäßig kurzen Zeitintervalls ein invasives Karzinom entwickelten. Tatsächlich zeigte sich in der vorliegenden Arbeit innerhalb der ersten drei Monate die größte Dynamik. Über die Hälfte der Patienten entwickelte bereits in diesem Zeitraum ein invasives Larynxkarzinom. Einige Autoren gehen davon aus, dass derart kurze Progressionszeiten auf eine unsachgemäße Probeentnahme zurückzuführen sind und exkludierten diese Fälle aus den Studien (78, 80). Einerseits kann der Einschluss dieser Patienten zu statistischen Verzerrungen geführt haben, andererseits wird somit ein realistisches Bild des klinischen Alltags gezeigt, in dem Beurteilungsfehler ein bestehendes Problem darstellen. Die Resultate spiegeln die problematische Diagnostik laryngealer Leukoplakien wider.

In die vorliegende Studie wurden lediglich Patienten eingeschlossen, die sich außerhalb des Universitätsklinikums Würzburg noch keiner Behandlung der Läsionen unterzogen haben, um so ein unverfälschtes Bild der initialen Präsentation und Histologie sowie deren Krankheitsverlauf zu garantieren.

4.1.3 Diagnostik – Frage nach der Repräsentativität der entnommenen Biopsien

Der Goldstandard zur Abklärung verdächtiger Schleimhautläsionen ist die Biopsie und anschließende histopathologische Untersuchung des entnommenen Gewebes. Die histologische Diagnostik wird empfohlen, wenn sich unter Ausschaltung von Risikofaktoren keine Rückbildungstendenz der Veränderungen zeigt oder eine persistierende Stimmveränderung vorliegt. Das histologische Ergebnis stellt die Grundlage für das weitere Prozedere dar (30, 32,

Diskussion

83). Die histopathologische Beurteilung der Biopsien ist stark untersucherabhängig. Ausgewertet wurden die Proben für die vorliegende Studie in einem Zeitraum von 15 Jahren von verschiedenen Pathologen, sodass vermutlich kein einheitlicher Bewertungsmaßstab gewährleistet war. Dasselbe gilt auch für die Sensitivität und Spezifität der Probenentnahmen durch unterschiedliche Ärzte. Die Frage der Repräsentativität der entnommenen Biopsien ist ebenfalls entscheidend für die Bewertung. Wenn eine Biopsie aus einem Teil einer großen Läsion entnommen wird, zeigt das Gewebe möglicherweise nicht den höchsten Dysplasieschweregrad, der in dieser Läsion vertreten ist (70). *Holmstrup et al.* (84) berichten in einer Studie, dass Biopsien insbesondere bei inhomogenen Leukoplakien oftmals nicht kennzeichnend für die Gesamtläsion sind. Neben dem histologisch gesicherten Befund, können weitere Dysplasiegrade oder sogar ein Karzinom in einer Stimmlippe auftreten. Der Dysplasiegrad kann auch innerhalb einer Läsion variieren, weswegen eine „*excisional biopsy*“ empfohlen wird. Hierbei wird der suspekte Befund vollständig entfernt. Sie gewährleistet eine aussagekräftigere pathologische Beurteilung, die allerdings nur bei Patienten mit makroskopisch abgrenzbaren Läsionen möglich ist (79, 85). Bei Patienten mit multifokalen Läsionen oder ausgedehnten Leukoplakien sind multiple Biopsien („*field mapping*“) empfehlenswert (86). Laryngeale Dysplasien zeigen kein charakteristisches klinisches Erscheinungsbild. Sie können scharf begrenzt oder diffus wachsend imponieren. Die Oberfläche kann gefleckt, verrukös oder erosiv erscheinen (87). Wichtig ist, dass Leukoplakien und Erythroplakien potenzielle Vorläufer jeglicher histologischer Läsionen sein können (88). Anhand des makroskopischen Befundes wird durch den Operateur eine geeignete Biopsie-Lokalisation ausgewählt. Jedoch ist die Oberflächenbeschaffenheit kein verlässlicher prognostischer Faktor, um den Dysplasieschweregrad eindeutig vorherzusagen (79, 85). Bereits veröffentlichte Arbeiten beschreiben nicht im Detail wie die Entnahmeorte ermittelt werden, dennoch werden alle Biopsie von der klinisch am meisten suspekt imponierenden Stelle genommen, sodass die Ergebnisse vergleichbar scheinen (70). Das makroskopische Erscheinungsbild steht in keinem spezifischen Bezug zur Mikroskopie und muss immer histologisch

Diskussion

abgeklärt werden (23, 85). Die Mikrolaryngoskopie beruht auf der Fähigkeit des Untersuchers verdächtige Läsion zu identifizieren und ihr Ausmaß exakt zu bestimmen. Dies erweist sich oftmals aufgrund des geringen Durchmessers, der Lokalisation im Kehlkopf oder ihres Erscheinungsbildes, das dem umliegenden Gewebe ähneln kann, als problematisch. Diagnostiziert werden Dysplasien in der MLS mit einer Sensitivität von 69-89% (89).

In den letzten Jahren hat sich, durch die Einführung verschiedener Verfahren, wie beispielsweise der Videolaryngostroboskopie (VLS) oder dem „*Narrow Band Imaging*“, der diagnostische Prozess der Dysplasien verbessert (72).

Eckel et al. (72) sehen die VLS als Chance die Diagnostik von Larynxdysplasien präziser zu gestalten. Die Stroboskopie ermöglicht eine Analyse der Schwingungsbewegungen der Stimmlippen. Jedoch ist es bis jetzt nicht gelungen unterschiedliche Schwingungsmuster mit den Dysplasieschweregraden zu korrelieren (90). *Peretti et al.* (91) empfehlen die Nutzung der VLS prä- und intraoperativ, um eine möglichst stimmschonende konservative Resektion der Stimmlippen zu garantieren. Dennoch ist die Wertigkeit der VLS stark von der Erfahrung und Einschätzung des Untersuchers abhängig. Inflammatorische Veränderungen der Stimmlippen können zu falsch positiven Ergebnissen führen. Mit Hilfe des „*Narrow Band Imaging*“ gelingt eine detaillierte Darstellung des untersuchten Gewebes. Die Identifizierung prognostisch wichtiger vaskulärer Veränderungen, wie den IPCL, gelingt mithilfe des NBI besser als bei den konventionell genutzten Weißlichtendoskopen. Auch Leukoplakien können besser dargestellt werden (36, 37, 92). Vergleichende Untersuchungen auffälliger Schleimhautläsionen mittels NBI und Weißlicht (WL) beschreiben eine signifikant höhere Sensitivität (97%) für die Detektion laryngealer Vorläuferläsionen und Karzinome bei der Kombination von WL und NBI, als bei Weißlicht (79%) allein. Bezüglich der Spezifität unterscheiden sich die beiden Methoden jedoch kaum (93). In der Literatur wird ein diagnostischer Zugewinn von 18-27% beschrieben (94, 95). Die „*European Laryngological Society*“ empfiehlt das „*Narrow Band Imaging*“ auch in der Tumornachsorge (96). Die Einführung neuer diagnostischer Methoden scheint in der Zukunft eine präzisere Detektion laryngealer Veränderungen und folglich eine exaktere lokalisierte

Diskussion

Biopsieentnahme durch die behandelnden Ärzte zu ermöglichen. Hierdurch wird mutmaßlich die Repräsentativität der entnommenen Biopsien erhöht.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der epidemiologischen Datenauswertung

4.2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

In dem Gesamtkollektiv wurden 314 (80,1%) Männer und 78 (19,9%) Frauen erfasst. Männer erkrankten somit etwa viermal häufiger als Frauen an Larynxdysplasien. Dies entspricht auch den erhobenen Daten zuvor publizierter Studien mit einem Männeranteil von 76,8-83,0% (81, 88).

Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose einer laryngealen Vorläuferläsion lag bei Männern bei 59,9 Jahren. Frauen erkrankten mit 56,6 Jahren durchschnittlich drei Jahre früher als Männer. Dies kann als kongruent zu den Ergebnissen der aktuellen Literatur betrachtet werden (80, 88).

Patienten mit der initialen Diagnose einer „*high-grade*“ Dysplasie waren im vorliegenden Kollektiv durchschnittlich 9,6 Jahre älter als Patienten, bei denen eine „*low-grade*“ Dysplasie diagnostiziert wurde ($p < 0,001$). Diese signifikante Altersdifferenz lässt indirekt Schlüsse auf die Konversionszeit der verschiedenen Vorläuferläsionen zu höhergradigen Vorstufen zu.

Das beschriebene Ungleichgewicht in der Geschlechterverteilung lässt sich unter anderem auf einen erhöhten Nikotinabusus bei Männern in den letzten Jahrzehnten zurückführen. Eine Studie aus dem Jahr 1980 zeigt, dass zu diesem Zeitpunkt etwa 30% der Männer, allerdings nur 12% der Frauen rauchten (97). Angaben des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2017 zufolge, bestätigten 27% der Männer sowie 20,8% der Frauen einen Nikotinkonsum (98). Der Anteil der rauchenden Frauen hat sich somit in den letzten 40 Jahren nahezu verdoppelt und nähert sich den männlichen Raucherquoten an. Dies lässt vermuten, dass sich in den nächsten Jahren das Geschlechterverhältnis der Patienten mit der Diagnose eines Larynxkarzinoms bzw. dessen Vorstufen annähern wird. Seit den 1980er Jahren ist die Inzidenzrate bei Männern für das Larynxkarzinom um etwa ein Drittel gesunken. Die Erkrankungsrate bei Frauen ist dahingegen um 50% gestiegen (3). Durch diesen Wandel lassen die Resultate bezüglich der Geschlechterverteilung von Larynxdysplasien nicht ohne weiteres

Diskussion

einen Schluss auf die zukünftige Situation zu, da hier eine Angleichung des Geschlechterverhältnisses zu erwarten ist.

Im vorliegenden Kollektiv fanden sich unter denjenigen Patienten, bei denen der Raucherstatus vorlag, 85,1% aktive bzw. ehemalige Raucher. Dies liegt im Bereich zuvor erhobener Werte (43,5-87%) und unterstreicht die Bedeutung des Nikotinabusus als wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung von präkanzerösen bzw. kanzerösen Veränderungen des Larynx (19, 79). Studien zufolge findet sich ein Zusammenhang zwischen Dauer und Intensität des Nikotinkonsums und der Karzinomentstehung. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein statistischer Zusammenhang zwischen der Anzahl der *pack years* und der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms nachgewiesen werden ($p=0,67$). Das Krebsrisiko reduziert sich insbesondere in den ersten fünfzehn Jahren nach Beendigung des schädlichen Konsums, ein Restrisiko bleibt allerdings bestehen (19). *Theodosiou et al.* (99) beschreiben in einer Publikation die Rauchgewohnheiten der einzelnen Dysplasiegruppen. Alle Patienten mit der Diagnose einer schweren Dysplasie bzw. eines CIS waren in diesem Kollektiv Raucher. Die maligne Transformationsdauer war bei Patienten mit fortgesetzten Nikotinabusus verkürzt. Glottische Läsionen bei Rauchern erreichen tendenziell ein größeres Ausmaß als die von Nichtrauchern. Das Risiko der malignen Konversion einer Dysplasie wird durch die Kombination von Rauchen und Alkohol erhöht (100, 101). Ein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entwicklung laryngealer Schleimhautveränderungen kann aufgrund der nichtstandardisierten Anamnese und unzureichenden Dokumentationen in dieser Studie nicht objektiviert werden.

Auffällig ist, dass das Kollektiv zu 65,5% aus zumindest präadipösen Patienten bestand. Der Einfluss des BMI auf die Entstehung laryngealer Vorläuferläsionen bzw. eines Larynxkarzinoms wurde in neueren Studien kaum untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass ein erhöhter BMI zu einem verstärkten gastroösophagealen Reflux aufgrund eines erhöhten intraabdominalen Drucks führen kann. Dies wird in aktuellen Publikationen als möglicher Risikofaktor

Diskussion

diskutiert. Für einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem Refluxleiden und der Entwicklung eines Larynxkarzinoms gibt es jedoch derzeit keine ausreichenden Evidenzen. Zumal auch Risikofaktoren wie Nikotin- oder Alkoholabusus einen großen Einfluss auf die Entstehung der Refluxkrankheit haben. Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung des GERD erschweren außerdem verlässliche Schlussfolgerungen (20, 102-104). Der Einfluss der Ernährung, beispielsweise durch einen vermehrten Konsum von Fleisch oder gebratenem Essen, welcher ebenfalls mit einem erhöhten BMI assoziiert ist, wird als mitursächlich für die Karzinomentstehung diskutiert, konnte allerdings bis heute nicht abschließend geklärt werden (14, 105). Inwiefern der BMI oder der gastroösophageale Reflux in Zusammenhang mit der Entstehung von suspekten Läsionen am Kehlkopf stehen, lässt sich anhand der aktuellen Datenlagen nicht eindeutig belegen.

Das vorliegenden Patientenkollektiv kann als repräsentativ und gut vergleichbar mit der aktuellen Literatur betrachtet werden.

4.2.1.2 Klinische Symptomatik

Laryngeale Vorläuferläsionen zeigen abhängig von ihrer Lokalisation und Größe unterschiedliche Symptome. Verdächtig sind unter anderem Stimmveränderungen, Heiserkeit, chronischer Husten, Dysphagie, Globusgefühl oder Halsschmerzen. Bei Dysplasien im glottischen Bereich steht die Heiserkeit im Vordergrund (32, 106). Diese zeigte sich bei 92,3% der Patienten bei der initialen Symptombdokumentation. Darüber hinaus wurden weitere Symptome, wie Dysphagie, Globusgefühl oder chronischer Husten erfasst. Die Dokumentation der klinischen Symptomatik war aufgrund der inhomogenen und unvollständigen Angaben in den Akten erschwert. Die Dauer der Symptome sowie vorausgegangene Arztbesuche ohne invasive Diagnostik und Eingriffe wurden nicht erfasst. Nur wenige Arbeiten beschreiben die Symptomatik ihres Kollektivs. Genannt werden als Hauptsymptome Heiserkeit oder Dysphonie bei 50,9 bis 97,7% der Betroffenen (107, 108).

4.2.1.3 Lokalisation der Leukoplakien bei Erstdiagnose

Die genauen Lokalisationen leukoplakischer Veränderungen der Glottis wurden bisher nur in wenigen Publikationen untersucht. Im vorliegenden Datensatz finden sich diese vor allem in den vorderen Stimmlippendritteln (41%), gefolgt vom mittleren Stimmlippendrittel (31,5%). Eine Seitenpräferenz wurde nicht nachgewiesen. Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit veröffentlichten Studien überein. So fanden sich laut *Kalter et al.* (109) in einem Kollektiv von 200 Patienten mit epithelialen Hyperplasien die meisten Veränderungen in den vorderen zwei Dritteln der Stimmlippen. Lediglich in 11% der Fälle war das hintere Stimmlippendrittel involviert. Auch *Luers et al.* (79) bestätigten diese Ergebnisse. Die Dysplasieherde waren bei 52,3% der 70 untersuchten Patienten im Rahmen des initialen histopathologischen Befundes in den vorderen beiden Stimmlippendritteln lokalisiert.

Veränderungen betreffen nur selten die vordere (4,9%) bzw. hintere (1,9%) Kommissur. In der Literatur finden sich mit 3,4% und 6,5% vergleichbare Werte (79, 81). Interessanterweise wurde in der vorliegenden Kohorte mit zunehmenden Schweregrad der Vorläuferläsion, insbesondere bei Patienten mit CIS oder Plattenepithelkarzinom, eine vermehrte Involvierung der vorderen Kommissur beobachtet. Etwa ein Viertel der Patienten, bei denen initial die vordere Kommissur involviert war, erkrankten im Verlauf an einem Larynxkarzinom. Es wurde kein Karzinom bei Patienten mit initialen Veränderungen an der hinteren Kommissur detektiert. *Sllamniku et al.* (81) untersuchten in einer Studie das Risiko der malignen Entartung in Abhängigkeit der initialen anatomischen Lokalisation der Läsionen. Patienten mit einem Befall der vorderen Kommissur entwickelten in 9,7% ein Larynxkarzinom. Kein Patient, bei dem die hintere Kommissur involviert war, zeigte eine maligne Entartung. Der Befall der vorderen Kommissur scheint ein Indikator für ein erhöhtes Progressionsrisiko zu sein.

Die Diagnose einer Leukoplakie in den vorderen Stimmlippendritteln in der initialen Mikrolaryngoskopie, war im Verlauf mit dem höchsten Risiko (39%) verbunden ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln.

Diskussion

Insgesamt stimmt dies mit den von *Myers et al.* (110) beschriebenen Ergebnissen überein, die anhand einer kleineren Fallzahl von 50 Patienten, mit der Diagnose eines T1-Larynxkarzinom, erhoben wurden. Die Stimmlippen wurden in Drittel unterteilt. Mit jeweils 48 % waren überwiegend die vorderen und mittleren Stimmlippendrittel betroffen. Die hinteren Stimmlippendrittel waren lediglich in 4% der Fälle involviert. Folglich scheint aufgrund des präferierten Befalls eine Biopsieentnahme insbesondere bei multiplen oder unklar begrenzten Läsionen aus den vorderen Stimmlippendritteln sinnvoll.

Aufgrund der ungeschützten Lage der Stimmlippen im luftleitenden System sind diese einer höheren Noxenexposition, als besser geschützte Anteile, wie beispielsweise der Aryknorpel oder die Taschenfalten, ausgesetzt. Zudem beeinflusst möglicherweise das die Stimmlippen bedeckende unverhornte Plattenepithel, im Gegensatz zu dem im restlichen Larynx vorherrschenden Flimmerepithel, den bevorzugten Befall der Stimmlippen. Die Menge des Plattenepithels nimmt mit dem Alter zu und kann ursächlich für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms sein. Die hier gefundene bevorzugte und in anderen Studien bestätigte Lokalisation der Dysplasieherde in den vorderen Stimmlippendritteln wird durch die Pathophysiologie des luftleitenden Systems verständlich. Die eingeatmete Luft strömt größtenteils durch die hinteren Stimmlippenabschnitte. Inhalierte Substanzen lagern sich wiederum primär an der anterioren Glottis ab und begünstigen somit die überwiegend an den vorderen Stimmlippenabschnitten entstehenden Larynxkarzinome. Außerdem wird der mukoziliäre Transport und somit die Reinigung des Stimmlippenepithels der posterioren Glottis als stärker beschrieben. Folglich setzt sich schädliches Material in den anterioren Teilen nicht nur häufiger ab, sondern wird außerdem schlechter durch den Selbstreinigungsmechanismus des respiratorischen Epithels abgetragen (77, 111-113). Die vordere Kommissur stellt zudem eine Schwachstelle des Kehlkopfes dar. Hier inserieren Stimmbandmuskeln und Stimmbänder. Durch das im Insertionsbereich des *Ligamentum vocale* fehlende Perichondrium und Periost ist der Schildknorpel ungeschützt und die Ausbreitung von Tumoren nach ventral wird begünstigt (114).

Diskussion

In 59,9% fanden sich die beschriebenen Leukoplakien unilateral. Dieser Wert liegt etwas unterhalb der in der Literatur genannten Werte zwischen 67,1-84,2% (79, 80, 115). Es zeigt sich ein geringgradig höheres Entartungsrisiko bei unilateralen Dysplasien (15,3%) im Vergleich zu bilateralen Dysplasien (13,4%), welches sich statistisch als nicht signifikant erwies ($p=0,59$). *Kizil et al.* (115) beschreiben ebenfalls ein höheres Progressionsrisiko für unilaterale Dysplasien, welches sie statistisch nicht belegen können. Im Falle einer lokalisierten unilateralen Leukoplakie empfehlen sie bei positiven Raucherstatus eine umgehende Biopsie der auffälligen Veränderung. Eine eindeutige Aussage lässt sich aufgrund der geringen Datenlage diesbezüglich nicht formulieren.

4.2.2 Diskussion der Verlaufsbetrachtung

4.2.2.1 Entartungsrisiko in Abhängigkeit des histologischen Schweregrades

Die Entwicklung von einem unauffälligen Stimmlippenepithel des Larynx hin zu einem Plattenepithelkarzinom ist ein langer, dynamischer und unvorhersehbarer Prozess. Einige Vorläuferläsionen verhalten sich selbstlimitierend und reversibel und sprechen gut auf die Therapieoptionen an. Andere persistieren über Jahre oder entwickeln sich zu einem Larynxkarzinom und das trotz adäquater Therapie und regelmäßigen Nachuntersuchungen (116). Klassifikationssysteme zur Einteilung verschiedener Schweregrade der Dysplasie basieren auf histopathologischen Veränderungen. Ziel dieser Systeme ist es, eine Korrelation zwischen der histologischen Beurteilung und der Prognose über das biologische Verhalten und den weiteren Krankheitsverlauf herzustellen, um so das Ausmaß der Therapieradikalität festzulegen. Die Grundlage jeder Klassifikation sollte das klinische Outcome des Patienten sein. Nur so kann durch die Bewertung der Läsionen eine klare Handlungsanweisungen für die Ärzte formuliert werden (61, 64).

Im vorliegenden Kollektiv entwickelten 30,7% der Dysplasiepatienten ein Larynxkarzinom. Vergleichende Publikationen nennen sehr inhomogene Ergebnisse bezüglich der malignen Entartung und beschreiben Konversionsraten

Diskussion

zwischen 4,9% und 49,2%. Die beschriebene Progressionsrate liegt im Vergleich mit der Literatur relativ hoch (vgl. Tabelle 12). Eine Metaanalyse verschiedener Studien beschreibt eine gepoolte maligne Transformationsrate für Dysplasien von 13,6% (65). Bezieht man Patienten mit Hyper- oder Parakeratosen ohne Dysplasien in die Berechnungen mit ein, ergibt sich in der vorliegenden Studie eine geringere Entartungswahrscheinlichkeit von 14,5%. Dieser Effekt ist auch in anderen Arbeiten zu beobachten und wird beim Vergleich der Tabellen 12 und 14 deutlich. Es ist darauf hinzuweisen, dass in den meisten Arbeiten (vgl. Tabelle 14) lediglich Patienten mit laryngealen Dysplasien im Sinne leichter, mäßiger und schwerer Dysplasien bzw. CIS untersucht wurden. Nur wenige Studien beschreiben das Verhalten und Entartungsrisiko von Leukoplakien ohne Dysplasien.

Darüber hinaus können die inhomogenen Daten bezüglich der Entartungswahrscheinlichkeit der Dysplasien eine Folge der erwähnten Einbeziehung von Fällen mit einer verhältnismäßig kurzen Konversionszeit sein. Bei der Entwicklung eines Larynxkarzinoms aus dysplastischen Veränderungen in einem sehr kurzem Zeitraum, ist es wahrscheinlich, dass zum Zeitpunkt der ersten Mikrolaryngoskopie bereits ein Karzinom vorlag, jedoch bei der Biopsieentnahme nicht erfasst werden konnte (80). Diese Fälle wurden in der vorliegenden Studie bewusst nicht ausselektiert.

Bei den im Folgenden genannten Autoren *Karatayli-Ozgursoy* (80), *Slammniku* (81) und *Theodosiou* (99) wurden Patienten im Falle einer malignen Konversion innerhalb von drei bzw. sechs Monaten aus der Studie ausgeschlossen. Die große Varianz in der Bezifferung des Transformationsrisikos lässt sich unter anderem auf die unterschiedlichen Therapie- und Nachsorge-Strategien der einzelnen Institutionen sowie die verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien zurückführen. Das stark divergierende Progressionsrisiko wird durch Art und Ausmaß der operativen Eingriffe in den verschiedenen Studien mitbestimmt. Um das Verhalten der Läsionen exakt zu erfassen, wäre es hilfreich Patienten ohne jegliche Manipulation durch eine Therapie zu untersuchen und nachzuverfolgen.

Diskussion

Da Dysplasien potenziell maligne Läsionen darstellen, ist dies jedoch nicht vertretbar (88).

Eine Zusammenfassung der angewandten Auswahlkriterien sowie des Managements der Läsionen in den verschiedenen Studien ist in Tabelle 13 dargestellt. Die Studie von *Pich et al.* (117) zeigte mit 4,9% die niedrigste Konversionsrate. Im Beobachtungszeitraum wurde bei allen Patienten, unabhängig vom vorliegenden Dysplasieschweregrad, eine vollständige Entfernung der Läsion durchgeführt. Die Nutzung des CO₂-Lasers war optional. Fraglich ist jedoch, wie hier die „vollständige“ Entfernung der Läsion in der Praxis sichergestellt wurde. Standardmäßig mussten sich die Patienten nach der Operation monatlich, später dreimonatlich zu den Nachkontrollen vorstellen. Auch die Patienten im Studienkollektiv von *Ricci et al.* (78), mit regelmäßigen Nachuntersuchungen in Zwei-Monats-Abständen im ersten Jahr, wiesen geringe Konversionsraten von lediglich 9% auf. Anschließend wurden Patienten ohne Dysplasien sowie mit milden oder mäßigen Dysplasien alle sechs Monate, Patienten mit höhergradigen Dysplasien alle drei bis vier Monate kontrolliert. Möglicherweise ermöglichten die engmaschigen Nachkontrollen ein früheres Erkennen und Therapieren der Dysplasieprogression, sodass es zu niedrigeren Konversionsraten kam. In welcher Form (Spiegelung, Endoskopie, Lupenlaryngoskop, Mikrolaryngoskopie) in den unterschiedlichen Institutionen nachuntersucht wurde, bleibt unklar.

Tabelle 12: Studiendesign, Untersuchungszeitraum und Konversionshäufigkeit anderer Studien zur Untersuchung laryngealer Dysplasien, Literaturübersicht

Studie	Studien- design	Jahr der Veröffentlichung (Untersuchungszeitraum)	Konversionsrate (%)
Vorliegende Studie	Retrospektiv	2021 (2003-2018)	43/140 (30,7%)
Karatayli-Ozgursoy (80)	Retrospektiv	2015 (1993-2012)	9/107 (8,4%)
Luers (79)	Retrospektiv	2013 (1985-1995)	27/70 (38,6%)
Theodosiou (99)	Retrospektiv	2013 (1985-2008)	29/59 (49,2%)
Rohde (118)	Retrospektiv	2013 (1997-2007)	15/101 (14,9%)
Zhang (119)	Retrospektiv	2012 (-)	17/86 (19,8%)
Spielmann (77)	Retrospektiv	2010 (-)	15/45 (33,3%)
Jeannon (120)	Retrospektiv	2004 (1983-1993)	28/114 (24,6%)
Ricci (78)	Retrospektiv	2003 (1987-1991)	9/100 (9%)
Gallo (88)	Retrospektiv	2001 (1976-1994)	13/116 (11,2%)
Plch (117)	Retrospektiv	1998 (1975-1996)	6/99 (6%)
Uno (82)	Retrospektiv	1997 (1980-1991)	4/26 (15,4%)
Blackwell (121)	Retrospektiv	1995 (-)	13/59 (22%)
Højslet (122)	Retrospektiv	1989 (1974-1982)	14/170 (8,2%)
Sllamniku (81)	Retrospektiv	1989 (1962-1981)	44/317 (13,9%)
Gesamt			286/1609 (17,8%)

Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien, Klassifikation und Procedere anderer Studien zur Untersuchung laryngealer Vorläuferläsionen, Literaturübersicht

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Klassifikation und Procedere
Karatayli-Ozgursoy (80)	Primäre Diagnose einer laryngealen Dysplasie/CIS in der Klinik oder <i>ex domo</i> , nach Überprüfung durch klinikinterne Pathologen	<ul style="list-style-type: none"> - Karzinomentwicklung innerhalb von drei Monaten - Bestrahlung aufgrund eines Hals- oder Kopftumors - Dysplasien im Rahmen einer rezidivierenden Papillomatose 	
Luers (79)	<ul style="list-style-type: none"> - Mindestens zwei MLS im Beobachtungszeitraum - Initialer histopathologischer Befund einer Larynxdysplasie 	<ul style="list-style-type: none"> - Alter < 18 Jahren - Erstdiagnose einer Larynxdysplasie <i>ex domo</i> - Vorbekanntes Larynxkarzinom 	WHO-Klassifikation
Theodosiou (99)	<ul style="list-style-type: none"> - Initialer histopathologischer Befund einer Larynxdysplasie - Zweite MLS im Beobachtungszeitraum - Beobachtungszeitraum mind. fünf Jahre 	Karzinomentwicklung innerhalb der ersten sechs Monate	<ul style="list-style-type: none"> - WHO-Klassifikation - Subsummierung von schweren Dysplasien und CIS für die Analysen - Beurteilung der Läsionen durch einen einzigen Pathologen - Komplette Exzision der Läsion mittels kalter Instrumente oder CO₂ Laser
Rohde (118)	Patienten mit der Diagnose einer laryngealen Dysplasie	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit vorherigem oder simultan aufgetretenem Larynxkarzinom - Z.n. Radiotherapie - Patienten mit einer Behandlung <i>ex domo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - WHO-Klassifikation - Vollständige Resektion der Läsion unabhängig vom vorliegenden Dysplasieschweregrad - <i>Follow-up</i> von fünf Jahren: Nachkontrolle alle drei Monate in den ersten beiden Jahren, alle sechs Monate in den folgenden drei Jahren
Zhang (119)	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit der Diagnose einer laryngealen Dysplasie - Beobachtungszeitraum mind. zwei Jahre pro Patient 		WHO-Klassifikation

Diskussion

Spielmann (77)	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit der Diagnose einer laryngealen oder oralen Dysplasie - Beobachtungszeitraum mind. fünf Jahre 		<ul style="list-style-type: none"> - WHO- Klassifikation - Subsummierung von schwerer Dysplasie und CIS als „severe“ - Erneute Biopsien bei Verschlechterung der Symptomatik oder der „appearance“
Jeannon (120)	<ul style="list-style-type: none"> - Histopathologischer Befund einer Dysplasie - Keine vorherige Therapie - Behandlung der Patienten mit MLS und einer Exzision mittels kalter Instrumente bzw. CO₂-Laser 	<ul style="list-style-type: none"> - Histopathologischer Befund einer CIS oder eines PEC - Radiotherapie-Behandlung bei Patienten mit schweren Dysplasien bzw. CIS 	Einteilung in milde, moderate und schwere Dysplasie
Ricci (78)	Histopathologischer Befund einer Keratose mit oder ohne Dysplasie	Kurze Entartungsdauer der Läsionen (nicht näher definiert)	<ul style="list-style-type: none"> - Friedmann-Klassifikation (LIN-Klassifikation) - Leukoplakien ohne Dysplasien, leichte und mäßige Dysplasien: Exzisionsbiopsie, Nachkontrolle alle zwei Monate im ersten Jahr, dann alle sechs Monate - Schwere Dysplasien und CIS: Operative Resektion mittels kalter Instrumente oder einem CO₂-Laser, Nachkontrolle alle zwei Monaten im ersten Jahr, danach alle drei bis vier Monate
Gallo (88)	<ul style="list-style-type: none"> - MLS und Biopsie - Initialer histopathologischer Befund einer Keratose mit oder ohne Dysplasie 		<ul style="list-style-type: none"> - LIN-Klassifikation - <i>Follow-up</i> alle drei Monate im ersten Jahr und alle sechs Monate in den darauffolgenden drei Jahren sowie einmal pro Jahr in den folgenden Jahren - Klinische Untersuchung anhand indirekter Laryngoskopie und direkter Laryngoskopie (fieberoptisch) - Stimmlippenstripping bei allen Patienten - Unterschiedliche Therapie im Verlauf der Jahre: vor 1985 CO₂-Laser nur bei LIN 3, nach 1985 auch bei LIN 2
Plich (117)	<ul style="list-style-type: none"> - MLS in dem angegebenen Zeitraum - Diagnose benigner Läsionen wie Knötchen, Hämangiome, Polypen, Granulome - Diagnose prämaligener Läsionen 		<ul style="list-style-type: none"> - Benigne Läsionen wurden nur kurz nachverfolgt - Einteilung in Hyperplasie/Metaplasie, milde, moderate und schwere Dysplasie, CIS - „Long-term“-<i>follow-up</i> prämaligener Läsionen (mind. fünf Jahre) - Nachkontrollen nach OP: monatlich, später alle drei Monate; nach zwei Jahren jedes bzw. alle zwei Jahre - Erneute Biopsien bei Anzeichen einer Progression

Diskussion

Uno (82)	<ul style="list-style-type: none"> - Epitheliale Hyperplasien - MLS und Histologie - Versuch einer vollständigen Exzisionsbiopsie aller Läsionen 		Einteilung in Hyperkeratose, Parakeratose, Dyskeratose und Dysplasie
Blackwell (121)	Histopathologischer Befund einer Hyperkeratose ohne Dysplasie oder laryngealen Dysplasie		
Højslet (122)	Histopathologischer Befund einer Hyperplasie oder Keratose mit bzw. ohne Dysplasie		Einteilung anhand eines von Højslet empfohlenen Systems in <i>“no epithelial lesion”, hyperplasia and/or keratosis with or without mild dysplasia”, Moderate dysplasia, Severe dysplasia or carcinoma in situ</i>
Silamniku (81)	Initialer Befund einer <i>„laryngeal keratosis“</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Histopathologischer Befund eines Larynxkarzinoms, CIS, Papilloms, Stimmlippenknötchens, Polypens, Kontaktgranuloms sowie unspezifische inflammatorische Läsionen mit minimalen epithelialen Veränderungen - Patienten mit einer <i>ex domo</i> gestellten Diagnose einer laryngealen Keratose, bei denen keine weiteren Befunde erhoben werden konnte - Karzinomentwicklung innerhalb von drei Monaten an einer anderen Lokalisation, als der der initialen Keratose 	Einteilung in <i>„keratosis without atypia “, „keratosis with mild atypia“, „keratosis with moderate atypia“, „keratosis with severe atypia“</i>

CIS = *Carcinoma in situ*, LIN = Laryngeale intraepitheliale Neoplasie, MLS = Mikrolaryngoskopie, PEC = Plattenepithelkarzinom, WHO = *World Health Organization*.

Diskussion

Zahlreiche Studien belegen, dass laryngeale Dysplasien verglichen mit dem physiologischen Epithel des Larynx mit einem erhöhten Entartungsrisiko assoziiert sind. Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass sich aus Vorläuferläsionen an den Stimmlippen ein Malignom entwickeln kann. In der Literatur besteht dennoch Unklarheit darüber, inwiefern der Dysplasieschweregrad eine prognostische Aussagekraft bezüglich der Entartungswahrscheinlichkeit des Stimmlippenepithels hat (72, 99, 117, 118).

Während des Beobachtungszeitraums entwickelten 57 (14,5%) Patienten ein Plattenepithelkarzinom des Larynx. Die initiale Diagnose einer Hyper- oder Parakeratose ohne Dysplasie führte in 5,6% zu einer malignen Progression. Leichtgradige Dysplasien entarteten in 8,9%, mäßiggradige Dysplasien in 41% der Fälle. Aus schwergradigen Dysplasien ging in 43,5% ein Karzinom hervor. *Carcinomata in situ* entwickelten sich in 54,5% zu einem Malignom. Die Ergebnisse zeigen eine steigende Entartungstendenz mit steigendem Dysplasieschweregrad. Insbesondere zwischen leicht- und mäßiggradigen Dysplasien zeigt sich eine deutliche Zunahme der Progressionswahrscheinlichkeit.

In einer Publikation von *Ricci et al.* (78) wurde mit steigenden Dysplasieschweregrad ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms an den Stimmlippen beobachtet. Dies wurde auch in einer Metaanalyse von *Weller et al.* (65) bestätigt, in der 940 Patienten mit dysplastischen Stimmlippenveränderungen untersucht wurden. Dabei gingen aus leicht- und mäßiggradigen Dysplasien in etwa 10,6% invasive Karzinome hervor. Der Gruppe der schwergradigen Dysplasien sowie *Carcinomata in situ* wurde eine Entartungswahrscheinlichkeit von 30,5% zugeschrieben. Im Gegensatz hierzu, wurde in einigen Studien ein höheres Progressionsrisiko der mäßiggradigen Dysplasien festgestellt. So beobachteten *Karatayli-Ozgursoy et al.* (80) eine höhere Transformationsrate bei mäßiggradigen Dysplasien (15,4%) als bei schwergradigen Dysplasien (4%). Dabei wurde ein verhältnismäßig kleines Patientenkollektiv (n=107) mit einer niedrigen malignen Konversionsrate (8,4%) untersucht.

Diskussion

In der Literatur findet sich eine erhebliche Variabilität bezüglich des Progressionsrisikos von Leukoplakien ohne bzw. mit Dysplasien zu einem Karzinom. Tabelle 14 zeigt vergleichend die unterschiedlichen Konversionsraten der jeweiligen Dysplasieschweregrade in verschiedenen Publikationen. Für Patienten mit Hyper- oder Parakeratosen ohne Dysplasien wird in 0 bis 14,3% der Fälle eine maligne Entartung beschrieben. Patienten mit zuvor diagnostizierten leichtgradigen Dysplasien entwickelten in 0 bis 41% ein invasives Karzinom. Es existieren unterschiedliche Ergebnisse des Progressionsrisikos mäßiggradiger Dysplasien, die von 0 bis 48% reichen. Das Risiko einer malignen Progression von schwergradigen Dysplasien, wird mit 4,3% bis 53,8% beziffert. Bei Patienten mit der Diagnose eines CIS wurde in 11% bis 75% der Fälle eine Malignomentstehung beschrieben (80, 99, 117, 119-121).

Tabelle 14: Entartungsrisiko in Abhängigkeit vom initialen Schweregrad der Vorläuferläsionen, Literaturübersicht

Studie	Leukoplakie ohne Dysplasie (%)	Leichte Dysplasie (%)	Mäßige Dysplasie (%)	Schwere Dysplasie (%)	CIS (%)	Total (%)
Vorliegende Studie	14/252 (5,6)	5/56 (8,9)	16/39 (41,0)	10/23 (43,5)	12/22 (54,5)	57/392 (14,5)
Karatayli-Ozgursoy (80)	-	1/17 (5,9)	2/13 (15,4)	1/25 (4)	5/52 (9,6)	9/107 (8,4)
Luers (79)	-	7/26 (26,9)	12/25 (48)	8/19 (42,1)	-	27/70 (38,6)
Theodosiou (99)	-	10/24 (41,7)	8/18 (44,4)	11/17 (64,7)		29/59 (49,2)
Rohde (118)	-	1/18 (5,6)	1/16 (6,3)	7/35 (20)	6/32 (18,8)	15/101 (14,9)
Zhang (119)	-	0/22 (0)	5/25 (20)	2/14 (14,3)	10/25 (40)	17/86 (19,8)
Spielmann (77)	-	7/30 (23,3)		8/15 (53,3)		15/45 (33,3)
Jeannon (120)	-	1/23 (4,1)	13/64 (20,3)	14/26 (53,8)	-	28/114 (24,6)
Ricci (78)	2/86 (2,3)	2/42 (4,8)	5/36 (13,9)	3/21 (14,3)		12/185 (6,5)
Gallo (88)	6/143 (4,1)	4/56 (7,1)	6/28 (21,4)	3/32 (9,3)		19/259 (7,3)
Plch (117)	0/24 (0)	0/63 (0)	0/25 (0)	3/7 (42,9)	3/4 (75)	6/123 (4,9)
Uno (82)	2/14 (14,3)	2/10 (20)	0/9 (0)	2/7 (28,6)	-	6/40 (15)
Blackwell (121)	-	3/26 (11,5)	5/15 (33,3)	4/9 (44,4)	1/9 (11,1)	13/59 (22)
Højslet (122)	-	6/151 (4)	4/9 (44,4)	4/10 (40)		14/170 (8,2)
Sillamniku (81)	18/604 (3)	15/204 (7,4)	4/23 (17,4)	25/90 (27,8)	-	62/921 (6,7)

CIS = Carcinoma in situ.

Diskussion

Die Nutzung verschiedener Klassifikationssysteme (vgl. Tabelle 13) erschwert die Vergleichbarkeit unserer Daten mit bisherigen Studienergebnissen. Die aktuellen Klassifikationen sind auf unterschiedliche Art und Weise effektiv, dennoch lassen sie keine verlässlichen Schlüsse hinsichtlich der Progressionsprognose zu (70, 72).

Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit die Patienten aus der Kategorie der „*low-grade*“-Dysplasien, zeigen 5,6% der Patienten mit Leukoplakien ohne Dysplasien sowie 8,8% der Patienten mit leichtgradigen Dysplasien eine maligne Transformation. In dem in Abbildung 11 dargestellten Kaplan-Meier-Diagramm zeichnet sich ein ähnlicher Verlauf der beiden Gruppen auch über einen Zeitraum von fünf Jahren ab. Das Transformationsrisiko der Leukoplakien ohne Dysplasien (5,6%) ist vergleichbar mit Daten anderer Arbeiten. Obwohl diese Läsionen keine histologischen Merkmale einer Dysplasie aufweisen, scheinen sie dennoch nicht grundsätzlich „benigne“ zu sein. Gemäß der Datenlage kann aus Hyper- oder Parakeratosen ohne Dysplasien potenziell ein invasives Karzinom der Stimmlippen hervorgehen. Allerdings kann sowohl die Probenentnahme durch den Chirurgen als auch die Interpretation des Gewebes durch den Pathologen fehleranfällig sein (25, 88). Die meisten Publikationen beschreiben ein vergleichbares Entartungsrisiko leichtgradiger Dysplasien (vgl. Tabelle 14).

Viele Hals-Nasen- und Ohren-Ärzte erachten eine „*watch-and-wait*“-Strategie bei Hyper- oder Parakeratosen bzw. geringgradigen Dysplasien als ausreichend. Einer britischen Umfrage zufolge wird diese Strategie bei etwa 70% der befragten Laryngologen bei initial leichtgradigen Dysplasien am Larynx bevorzugt (78, 82, 123, 124). Wie lange man Epithelhyperplasien und leichtgradige Dysplasien beobachten kann, ohne eine maligne Progression zu verpassen, bleibt unklar. Die vorliegenden Daten zeigen jedoch auch nach mehreren Jahren ein geringes persistierendes Entartungsrisiko. Lange *follow-up* Zeiträume und regelmäßige klinische Nachkontrollen mit erneuter Mikrolaryngoskopie und Probeentnahme bei Veränderungen bzw. klinischen Verdacht auf Progression scheinen empfehlenswert.

Diskussion

Patienten mit der initialen Diagnose einer Leukoplakie ohne Dysplasien oder leichtgradigen Dysplasie verhalten sich in der vorliegenden Kohorte signifikant anders als diejenigen mit moderaten und schweren Dysplasien bzw. einem CIS. Sie verzeichnen ein signifikant ($<0,001$) geringeres Entartungsrisiko als Patienten mit höhergradigen Dysplasien. Auch *Zhang et al.* (119) bestätigen einen signifikanten Unterschied der Transformationsraten.

Statistische Untersuchungen der Subkategorien der sogenannten „*high-grade*“ Dysplasien zeigten zwischen den einzelnen Dysplasiestufen keinen signifikanten Unterschied. Mäßiggradige und schwergradige Dysplasien unterscheiden sich in ihrem klinischen Verlauf kaum. Im Beobachtungszeitraum wurde bei 41% der Patienten mit mäßiggradigen und bei 43,5% der Patienten mit schwergradigen Dysplasien ein Larynxkarzinom diagnostiziert. In den bisherigen Studien wird die Entartungstendenz der Dysplasieschweregrade unterschiedlich beschrieben. Meist wird lediglich der prozentuale Anteil der malignen Progression bewertet, jedoch nicht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Erschwerend kommt hinzu, dass in der Literatur teilweise leichte und mäßiggradige bzw. schwere Dysplasien und CIS zusammengefasst untersucht werden. Tabelle 14 zeigt, dass sich ein Larynxkarzinom in 0 bis 48% aus einer mäßiggradigen und in 4,3% bis 53,8% aus einer schwergradigen Dysplasie entwickeln kann. Patienten mit mäßiggradigen Dysplasien sind üblicherweise der Gruppe der „*watch-and-wait*“-Therapie zugehörig. Die aktuellen Daten zeigen allerdings ein hohes malignes Potential der mäßigen Dysplasie (41%). Mäßiggradige Dysplasien wurden in früheren Arbeiten oftmals mit den leichtgradigen Dysplasien in einer Gruppe zusammengefasst (46, 65, 77, 117). Neuere Studien weisen jedoch darauf hin, dass mäßiggradige Dysplasien mit einem höher, als ursprünglichen angenommenen Entartungsrisiko einhergehen. *Zhang et al.* (119) und *Gallo et al.* (88) beschreiben ein ähnliches Verhalten von mäßiggradigen und schwergradigen Dysplasien und empfehlen für beide Dysplasien das gleiche Therapieausmaß. Letztere nutzen das System der laryngealen intraepithelialen Läsion (LIN) und empfehlen eine Separierung von leichten Dysplasien (LIN1) und

Diskussion

moderaten Dysplasien (LIN2) in „low-“ und „high-risk“ Dysplasien. Sie verweisen auf einen vergleichbaren Krankheitsverlauf von moderaten und schweren Dysplasien sowie CIS-Läsionen.

Auch *Højslet et al.* (122) beschreiben ein wesentliches Risiko der malignen Entartung mäßiger Dysplasien. Sie bestätigen ein potenzielles Transformationsrisiko leichter Dysplasien, sehen aber aufgrund des vermehrten Progressionsrisikos erst Läsionen ab einer mäßigen Dysplasie als Präkanzerosen an. Der Fokus regelmäßiger Nachuntersuchungen sollte ihrer Meinung nach auf die Gruppen der mäßigen und höhergradigen Dysplasien gelegt werden. Die in unserer Studie nachgewiesenen nahezu identisch hohen Progressionsraten von mäßig- und schwergradigen Dysplasien untermauern die aktuellen Änderungen der WHO die beiden Vorstufen als „high-grade“ Dysplasien zusammenzufassen. Die Einstufung des Kollektivs der ehemaligen mäßiggradigen Dysplasien als „high-risk“ Patienten scheint empfehlenswert. Das mit den höhergradigen Dysplasiestufen vergleichbare Progressionsrisiko zeichnet sich auch in dem in Abbildung 11 dargestellten Kaplan-Meier-Diagramm ab. Eine weitreichendere Therapie mit einem Zweiteingriff und histologisch kontrollierter Resektion der gesamten Läsion scheint empfehlenswert.

Die WHO subsummiert in ihrer vierten Auflage CIS und schwergradige Dysplasien gemeinsam mit der mäßigen Dysplasie unter dem Begriff der „high-grade“-Dysplasie. Allerdings räumen die Autoren bei Nutzung eines dreiklassigen Graduierungssystems ein, CIS und schwere Dysplasien zu trennen (23). In vielen Publikationen werden schwere Dysplasien und CIS zu einer Gruppe zusammengefasst und nur selten separat voneinander betrachtet (25, 65, 77). Über 50 Prozent der CIS-Patienten entwickelten in dem vorliegenden Kollektiv ein Larynxkarzinom. Obwohl wir keinen statisch signifikanten Unterschied bezüglich des Entartungsrisikos von CIS und schweren Dysplasien ($p=0,46$) bzw. CIS und mäßigen Dysplasien ($p=0,31$) nachweisen konnten, lassen die hohen Progressionsraten und das vorliegende Kaplan-Meier Diagramm (vgl. Abbildung 11) dennoch auf ein aggressiveres Verhalten von *Carcinomata in situ* verglichen mit schweren und mäßigen Dysplasien schließen. *Zhang et al.* (119) empfehlen in einer Publikation CIS-Patienten aufgrund ihres schlechteren Outcomes

Diskussion

aggressiver als anderen Dysplasiestufen zu behandeln. Für *Carcinomata in situ* werden höherer Rezidivraten, sowohl von Dysplasien als auch invasiven Karzinomen, beschrieben. Daher sollten diese getrennt von geringgradigeren Dysplasien in Bezug auf Prognose und Klassifizierung betrachtet werden (73). Interessanterweise konnten *Blackwell et al.* (121) in ihrem Kollektiv kein höheres Risiko für die Karzinomentwicklung bei Patienten mit *Carcinomata in situ* feststellen. Eine mögliche Erklärung liefern die unterschiedlichen angewandten Therapiestrategien. CIS-Patienten wurden aggressiver therapiert, sodass hierdurch potenziell das Risiko ein Karzinom zu entwickeln, gesenkt wurde. In der aktuellen S3-Leitlinien bezeichnen die Autoren die Trennung der „*high-grade*“ Kategorie in „*high-grade*“ Dysplasie und *Carcinoma in situ* als nicht zielführend und verwirrend und sollte daher ihrer Meinung nach nicht angewandt werden (32). In Slowenien wird eine operative Versorgung von höhergradigen Dysplasien und ein enges lebenslanges *follow-up* empfohlen. Ist eine komplette Resektion bei CIS-Patienten nicht möglich, findet hier die Radiotherapie bevorzugt Anwendung. Dies spiegelt sich auch in den niederländischen Leitlinien wider, die bei CIS-Patienten mit unvollständiger Exzision eine Radiotherapie empfehlen. Die Radiotherapie findet keine Anwendung bei Patienten mit schwergradigen Dysplasien, sodass es bedeutsam scheint CIS und „*high-grade*“-Dysplasien bezüglich der Therapie zu getrennt voneinander zu betrachten. Im Rahmen einer großen slowenische Studie mit 1444 „*high-*“ und „*low-grade*“-Dysplasiepatienten wurde bei neun von 49 Karzinompatienten initial ein CIS diagnostiziert. Weitere neun CIS-Patienten, von denen sich acht Patienten einer Radiotherapie und ein Patient einer Chordektomie unterzogen, zeigten keine Progression zu einem invasiven Karzinom (46, 64, 125).

4.2.2.2 Konversionsdauer laryngealer Vorläuferläsionen bis hin zum Larynxkarzinom

Die durchschnittliche Zeit bis zum histologischen Nachweis eines Larynxkarzinoms liegt in der vorliegenden Studie bei 1,4 Jahren. Insgesamt weist die Entartungsdauer eine hohe Spannweite, mit einer maximalen Konversionsdauer von circa elf Jahren, auf. Die vorliegenden Daten zeigen, dass

Diskussion

es keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem initialen histopathologischen Befund und der Progressionsdauer gibt ($p=0,47$).

Das in Abbildung 11 dargestellte Kaplan-Meier-Diagramm zeigt die Überlebenskurven der verschiedenen Schweregrade der Vorläuferläsionen über einen Zeitraum von fünf Jahren. In dem vorliegenden Kollektiv konnte die größte Entartungstendenz innerhalb der ersten drei Monate beobachtet werden. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu bereits veröffentlichten Publikationen. Hyper- und Parakeratosen ohne Dysplasien sowie leichtgradige Dysplasien zeigen innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung lediglich einen geringen Krankheitsprogress. Bei mäßiggradigen und schweren Dysplasien sowie *Carcinomata in situ* fand sich über die Jahre hinweg ein fortschreitender Krankheitsverlauf. Mäßiggradige und schwergradige Dysplasien bzw. das *Carcinoma in situ* weisen im *follow-up* eine vergleichbare hohe Progressionsrate auf. Jedoch ist der durchschnittliche Zeitraum, in dem sich ein Larynxkarzinom aus einer schwergradigen Dysplasie (45 Wochen) bzw. einem *Carcinoma in situ* (66,2 Wochen) entwickelt, kürzer als der der mäßiggradigen Dysplasien (117,1 Wochen).

Theodosiou et al. (99) und *Luers et al.* (79) beschreiben eine durchschnittliche Konversionsdauer von 30 Monaten für Dysplasien. Letztere nennen vergleichbare Progressionsraten (48% vs. 42,1%) von mäßigen und schweren Dysplasien. Die Dauer der Karzinomentstehung schwergradiger Dysplasien (1,6 Jahre) ist jedoch kürzer als die der mäßigen Dysplasien (2,6 Jahre). Bestätigt werden diese Ergebnisse auch durch *Højslet et al.* (122), die bei vergleichbaren Konversionsraten von mäßigen und schweren Dysplasien/CIS im Langzeit-*follow-up*, eine kürzere Progressionszeit der schwergradigen Dysplasien/CIS verzeichnen (10 Monate vs. 17 Monate).

Van Hulst et al. (70) und *Weller et al.* (65) beschreiben in Metaanalysen von jeweils sieben Studien ebenfalls eine große Variabilität der malignen Entartungsdauer. *Weller et al.* (65) zufolge beträgt die durchschnittliche Konversionszeit 5,8 Jahre bei einer Zeitspanne zwischen 1,8 und 14,4 Jahren.

Diskussion

Dabei konnte kein Zusammenhang zwischen dem initialen Dysplasieschweregrad und der Konversionsdauer nachgewiesen werden. Diskrepanz zu den vorliegenden Ergebnissen liegt hier die durchschnittliche Dauer der Karzinomentwicklung bei schwergradigen Dysplasien (4,1 Jahre) über der, der mäßiggradigen Dysplasien (3,4 Jahre). Die Autoren schlussfolgerten, dass es keine Evidenz gibt Patienten mit leicht- bzw. mäßiggradigen Dysplasien nur kurzzeitig nachzuverfolgen und stehen damit im Gegensatz zu *Spielmann et al.* (77) in einer 2009 veröffentlichten Studie. Diese sehen keine Notwendigkeit Patienten mit leichten und mäßigen Dysplasien länger als drei Jahre nachzubeobachten, falls sich in dem genannten Zeitraum kein Progress zeigt. In verschiedenen Studien gilt die Entwicklung eines invasiven Karzinoms aus dysplastischen Veränderungen des Stimmlippenepithel innerhalb eines verhältnismäßig kurzen Zeitraums als Ausschlusskriterium (70). *Krogdahl et al.* (126) bezeichnen dahingegen in einer Arbeit epitheliale Läsionen als „*cancer-associated*“ Dysplasien, wenn sich aus milden oder moderaten Dysplasien innerhalb von zwei Jahren bzw. aus schweren Dysplasien oder CIS innerhalb eines Jahres ein Karzinom entwickelt. In der untersuchten Patientenpopulation zeigt sich das größte Transformationsrisiko in den ersten ein bzw. zwei Jahren. Vergleichbar ist dies mit dem Ergebnis von *Rohde et al.* (118), bei denen 73% der Patienten die genannten Definitionskriterien erfüllen. Ein Ausschluss dieser Fälle aus der Studie, würde zu einer deutlich längeren malignomfreien Überlebenszeit führen.

Möglicherweise hat ein Teil der Karzinome zum Zeitpunkt der ersten Mikrolaryngoskopie bereits bestanden, konnte allerdings in der initialen Biopsie nicht erfasst werden. Da einige Patienten mittels einer Biopsie ohne komplette Exzision der Läsion behandelt wurden, wurden möglicherweise höhergradige Befunde nicht detektiert. Zudem kann ein Karzinom auch außerhalb der sichtbaren Läsion auftreten und daher nicht im Rahmen der Biopsie erfasst worden sein.

Einschränkend ist zu bedenken, dass aufgrund der geringen Fallzahlen der meisten Studien große Abweichungen in der Konversionszeit einen wesentlichen Einfluss auf den Durchschnittswert haben können. Ebenso beeinflusst der Ein-

bzw. Ausschluss von Läsionen, die innerhalb eines kurzen Zeitraums ein invasives Plattenepithelkarzinom entwickelten, die zeitliche Transformationsdauer.

4.2.2.3 Therapie und Management laryngealer Vorläuferläsionen

In der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten des Universitätsklinikum Würzburg unterscheidet sich das therapeutische und diagnostische Vorgehen in Abhängigkeit des vorliegenden Dysplasieschweregrades. Leukoplakien der Stimmlippen werden im Rahmen einer Mikrolaryngoskopie exzidiert. Bei Patienten mit Hyper- oder Parakeratosen ohne Dysplasien, leichtgradigen Dysplasien oder mäßiggradigen Dysplasien erfolgen zumeist lediglich klinische Nachkontrollen zur Rezidivkontrolle ohne einen weiteren operativen Eingriff. Der histopathologische Befund einer schwergradigen Dysplasie bzw. eines CIS erfordert in der Regel eine zweite Operation mit dem Ziel einer histologischen R0-Resektion, optional mit dem Laser. Diese zwei verschiedenen Behandlungsstrategien beruhen auf der Annahme, dass das maligne Konversionsrisiko mit zunehmenden Dysplasieschweregrad steigt (25).

Management und Therapie laryngealer Veränderungen werden kontrovers diskutiert. Einerseits ist eine gezielte Verbesserung der Prognose wichtig, andererseits muss auch auf den Erhalt der Kehlkopffunktion, der Stimmbildung und der Trennung von Atem- und Nahrungswegen beim Schluckakt geachtet werden. Die onkologische Sicherheit und gleichzeitig eine funktionserhaltende Therapie stehen im Fokus (71). Es existiert kein einheitliches Behandlungskonzept und in der Literatur finden sich eine Vielzahl unterschiedlicher Interventionsverfahren und Nachsorge-Strategien. Die meisten Daten beruhen auf der Annahme, dass Dysplasien des Kehlkopfes ähnlich auf eine Behandlung wie frühe Stadien eines Plattenepithelkarzinoms ansprechen. Folglich basieren die Behandlungsstrategien größtenteils auf dem Wissen über frühe Plattenepithelkarzinome (72). Es stehen verschiedene chirurgische und konservative Verfahren zur Verfügung. Bei 33,2% der Patienten in unserer Studie

Diskussion

wurde im Rahmen des ersten operativen Eingriffes eine Biopsie ohne komplette Exzision und bei 66,8% der Patienten eine Biopsie mit kompletter Exzision durchgeführt. Die Datenauswertung bezüglich der zusätzlichen Nutzung eines CO₂-Lasers war aufgrund des retrospektiven Studiendesigns erschwert. Auch *Karatayli-Ozgursoy et al.* (80) erfassen in ihrer Arbeit die verschiedenen Behandlungsmethoden und nennen vergleichbare Werte. 29,9% der Patienten in ihrem Kollektiv unterzogen sich einer Biopsie ohne komplette Exzision sowie 59,8% einer Biopsie mit vollständiger Exzision. Die Wahl der Therapie wird als operateurabhängig beschrieben. Die meisten Patienten werden operativ versorgt. Wenige Patienten, insbesondere bei CIS oder rezidivierenden Dysplasien, erhalten eine Radiotherapie. Die meisten europäischen Einrichtungen erachten heutzutage die Laserresektion als Standard (71, 72, 127). Bislang konnte auch in großen Metaanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied der verschiedenen Eingriffe, Biopsie ohne bzw. mit kompletter Exzision, auf das Progressionsrisiko der Patienten nachgewiesen werden (65). Auch in der vorliegenden Arbeit war das Studiendesign nicht darauf konzipiert den Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen auf das klinische Outcome der Patienten zu untersuchen. Hierfür sind weiterführende prospektive Studien erforderlich.

Die Erfassung der Intervalle der Nachuntersuchungstermine und deren Ergebnisse waren aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nur eingeschränkt möglich. Erschwerend kommt hinzu, dass ein Teil der Nachuntersuchungen ambulant durch den niedergelassenen Facharzt erfolgt bzw. die Termine nicht wahrgenommen werden.

Insbesondere bei Patienten mit niedrigen sozioökonomischen Status ist eine geringere Compliance sowie auch ein erhöhter Noxenabusus und damit einhergehend eine erhöhte Inzidenz von Kopf- und Halstumoren zu beobachten (115, 128, 129).

Patienten sollten zur Karzinomdetektion möglichst langfristig und lückenlos nachuntersucht werden. Nachsorge-Apps könnten beispielsweise helfen Termine zu organisieren und einen individuell empfohlene Nachsorge-Rhythmus

Diskussion

festzulegen. Aufgrund der großen Varianz der malignen Konversionsdauer, lassen sich jedoch konkrete Vorgaben bezüglich der Nachuntersuchungsintervalle nur schwer festlegen. Leitlinienbasierte Nachsorgeschemata für Karzinome bzw. deren Vorstufen wurden bereits in anderen medizinischen Bereichen etabliert (130).

In der Nachsorge der Patienten mit dysplastischen Stimmlippenveränderungen scheint die rein indirekte Laryngoskopie aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer histologischen Abklärung nicht immer ausreichend. Zwar ermöglicht die Nutzung endoskopisch bildgebender Verfahren, wie beispielsweise dem NBI, eine verbesserte klinische Einschätzung der Läsionen, jedoch können diese eine Biopsie nicht vollständig ersetzen. Bei einigen Patienten sollte daher eine erneute Endoskopie mit histologisch kontrollierter R0-Resektion angestrebt werden. Insbesondere Patienten mit mäßiggradigen Dysplasien, für die ein Entartungsrisiko von 41% nachgewiesen werden konnte, sollten histologisch nachkontrolliert werden. Aufgrund der hohen Entartungstendenz in den ersten drei Monaten, erscheint eine engmaschige Kontrolle nach acht bis zwölf Wochen sinnvoll.

4.2.2.4 WHO-Klassifikation 2017

Verschiedene Studien beschreiben eine große Inter- und Intraobserver Variabilität in der Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens von Dysplasien bzw. des vorliegenden Dysplasieschweregrades (24, 66, 67, 131). Untersuchungen von *McLaren et al.* (132) zeigen bei der Beurteilung von Biopsien, die von einem dysplasiefreien Epithel bis hin zu einem invasiven Karzinom reichten, lediglich eine geringe Übereinkunft der Ergebnisse ($\kappa=0,32$). Insbesondere die Einordnung mäßiggradiger Dysplasien erwies sich als schwierig. Die Einführung eines zweistufigen Graduierungssystem könne laut den Autoren einen Vorteil bedeuten und unterstreiche die Notwendigkeit einer Klassifikation, welche die Therapieentscheidung vereinfache.

Auch *Kujan et al.* (67) untersuchten in ihrer Arbeit die Interobserver-Variabilität zwischen der WHO-Klassifikation von 2005 und einem neuen zweistufigen System. Sie unterscheiden zwei Untergruppen von mäßiggradigen Dysplasien

Diskussion

gemäß ihrem klinischen Outcome. Tatsächlich entwickelten 87,5% der als „*high-risk*“ eingestuften mäßiggradigen Dysplasien ein Karzinom. Als „*high-risk*“ eingestufte Epitheldysplasien zeigten zudem ein signifikant größeres Entartungsrisiko als „*low-risk*“ Dysplasien.

Die Neuerungen der WHO 2017 versuchen die verschiedenen existierenden Systeme zu vereinheitlichen und die Graduierung der Läsionen zu vereinfachen. Das in unserer Studie ermittelte geringe Transformationspotential (5,8%) in der kombinierten Gruppe aus Hyper- bzw. Parakeratosen und leichtgradigen Dysplasien macht es klinisch möglich diese beiden Kategorien als „*low-grade*“ Dysplasien zusammenzufassen. Es zeigt sich ein signifikant höheres Entartungsrisiko (38%) bei Patienten mit „*high-grade*“ Dysplasien ($p < 0,001$). In Abbildung 12 wird mithilfe eines Kaplan-Meier-Diagramms der unterschiedliche Krankheitsverlauf der Läsionen veranschaulicht. Die Daten bestätigen den prognostischen Wert der zweistufigen Einteilung. Einschränkend ist jedoch zu beachten, dass die Unterteilung der Läsionen in die beiden Gruppen nicht anhand der aktuellen WHO-Kriterien erfolgte. Das Konzept der „*high-grade*“ Dysplasie eliminiert die problembehaftete Klassifikation der moderaten Dysplasie. Eine ähnliche Verbesserung der Interrater-Reliabilität, zeigte sich unter der Einführung eines binären Graduierungssystems oraler Dysplasien (67). Die beiden Termini „*low-grade*“- und „*high-grade*“-Dysplasie umfassen eine deutlich größere Varianz an histopathologischen sowie biologischen Eigenschaften. Der Entscheidungsprozess wird hierdurch vereinfacht, auch wenn vereinzelt Informationen verloren gehen und sich die Gruppen inhomogener präsentieren (64, 67).

Die größte veröffentlichte retrospektiven Studie zum Thema laryngealer Dysplasien, die anhand der modifizierten Ljubljana-Klassifikation eingeteilt wurden, beschreibt einen signifikanten Unterschied in der Karzinomentwicklung bei Patienten mit „*low-*“ (1,6%) und „*high-grade*“ (12%) Dysplasien. Diese Daten stärken den prognostischen Wert der modifizierten Ljubljana-Klassifikation und folglich auch der WHO-Klassifikation 2017 (64, 67). Die Nutzung eines einheitlichen Klassifikationssystems mit klarer Terminologie ermöglicht eine

Diskussion

bessere Korrelation zwischen der histopathologischen Diagnose und der erforderlichen Behandlung der Patienten sowie eine besser Vergleichbarkeit der Daten unterschiedlicher Studien (133).

Dennoch bemängeln Kritiker, dass die Klassifizierung epithelialer Dysplasien auch in der WHO-Klassifikation von 2017 unklar und kompliziert bleibe. Die Einteilung sei subjektiv und erfasse nicht den kontinuierlich fortschreitenden Prozess der Dysplasien (43, 134). Wichtig ist es jedoch die Neuerungen als Teil eines sich schrittweise verbessernden Systems und nicht als perfektes Absolutum zu bewerten (72). Als entscheidende klinische Konsequenz ist die Höherstufung der mäßigen Dysplasie in die Kategorie der „*high-grade*“ Dysplasie und damit einhergehend eine intensivere Therapie dieser zu sehen (48).

4.3 Ausblick

Die histologische Beurteilung ist der Goldstandard für die Identifikation und Klassifikation laryngealer Vorläuferläsionen. Dennoch variieren die Zahlen bezüglich der Risikostratifizierung zur Entwicklung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms sowie zur Konversionsdauer nach wie vor stark. Die Daten der vorliegenden Dissertationen belegen, dass eine Zunahme der Dysplasie mit einem Anstieg des Progressionsrisikos korreliert. Mäßiggradige Dysplasien haben eine vergleichbare Entartungsrate wie schwergradige Dysplasien oder auch ein *Carcinoma in situ*. Vermehrte Nachkontrollen in kürzeren Zeitabständen sowie eine radikalere Therapie scheinen sinnvoll. Die Reduzierung auf ein zweistufiges Klassifikationssystem, welches die mäßiggradige Dysplasie der Kategorie der „*high-grade*“-Dysplasie zuordnet, scheint zielführend. Die Einteilung der Dysplasien anhand der WHO-Klassifikation von 2017 ermöglicht eine bessere Korrelation zwischen dem histologischen Schweregrad und der Prognose des Patienten.

Zudem ist die Suche nach weiteren Indikatoren wie beispielsweise Biomarkern, die das individuelle Progressionsrisiko besser vorhersagen können und deren Integration in zukünftige Klassifikationssysteme, Gegenstand der aktuellen Forschung (70, 135, 136). Weiterführende Studien, zum besseren Verständnis

Diskussion

der zugrundeliegenden Pathomechanismen des Progressionsverlaufes und zur Optimierung der Klassifikationssysteme, sind erforderlich (49). Um zukünftig aussagekräftige Daten zu generieren, sind die Nutzung eines standardisierten Klassifikationssystems sowie einheitliche Therapie- und Nachsorgeschemata von Bedeutung. Es bedarf prospektiver Studien, die den Effekt der Therapie- und Nachsorgestrategien untersuchen.

5 Zusammenfassung

Hinter dem makroskopischen Bild einer Leukoplakie der Stimmlippen können sich verschiedene histopathologische Diagnosen, wie Hyper- oder Parakeratosen, unterschiedliche Dysplasieschweregrade oder ein invasives Karzinom, verbergen. Die Diagnose wird durch Exzision und histopathologische Beurteilung gestellt, gefolgt von einer Einteilung je nach Klassifikationssystem. Die existierenden Klassifikationssysteme sind in ihrer Aussagekraft bezüglich des Progressionsrisikos der verschiedenen Vorläuferläsionen und der daraus resultierenden Behandlungsempfehlung eingeschränkt. Die neue Einteilung der WHO aus dem Jahr 2017 unterscheidet „*low-grade*“ Dysplasien (ehemals Epithelhyperplasien und leichte Dysplasie) von „*high-grade*“ Dysplasien (ehemals mäßige- und schwergradige Dysplasien einschließlich des *Carcinoma in situ*).

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 392 Patienten mit laryngealen Vorläuferläsionen aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Würzburg untersucht. Es waren insbesondere Männer im Durchschnittsalter von 59,9 Jahren betroffen. Zudem wird ein Raucheranteil von 85,1 % beschrieben.

Im Verlauf entwickelten 57 Patienten (14,5%) ein invasives Karzinom. Mit steigendem Dysplasieschweregrad konnte eine zunehmende Entartungstendenz beobachtet werden. Patienten mit der initialen Diagnose einer Hyper- oder Parakeratose ohne Dysplasie (5,6%) bzw. einer leichtgradigen Dysplasie (8,9%) wiesen ein signifikant geringeres Entartungsrisiko auf als Patienten mit höhergradigen dysplastischen Veränderungen ($p < 0,001$). Mäßiggradige (41%) und schwergradige Dysplasien (43,5%) bzw. *Carcinomata in situ* (54,5%) wiesen ein vergleichbar hohes Progressionsrisiko auf. Mäßige Dysplasien wurden in bisherigen Arbeiten bezüglich ihres Entartungsrisikos eher unterschätzt und oftmals mit den leichtgradigen Dysplasien in einer Gruppe zusammengefasst. Die aktuell erhobenen Daten weisen jedoch auf ein höher als ursprünglich angenommenes Entartungsrisiko hin, sodass aufgrund des hohen Progressionsrisikos die Aufnahme in die Kategorie der „*high-grade*“ Dysplasien gerechtfertigt scheint. Es lässt sich zudem beobachten, dass der Zeitraum in dem

Zusammenfassung

sich aus einer schwergradigen Dysplasie (45 Wochen) bzw. einem Carcinoma in situ (66,2 Wochen) ein Larynxkarzinom entwickelt, kürzer ist als der der mäßigen Dysplasien (117,1 Woche).

Weitere Studien sind erforderlich, um die neu gewonnen Erkenntnisse zu validieren, das neue Klassifikationssystem der WHO 2017 in die klinische Praxis zu integrieren und ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen zu entwickeln.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Kehlkopfkrebs (Larynxkarzinom) 2019 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Kehlkopfkrebs/kehlkopfkrebs_node.html].
2. Robert-Koch-Institut, e.V GdeKiD. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin 2016.
3. Pantel M, Guntinas-Lichius O. Larynxkarzinom Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben. HNO. 2012(1/2012):32-40.
4. Peller M, Katalinic A, Wollenberg B, Teudt IU, Meyer J-E. Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998–2011. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273(6):1481-7.
5. Baghi M, Bisdas S, Claassen H, Issing PR, Knecht R, Paulsen F, et al. Larynx. In: Reiß M, editor. Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 561-606.
6. Altieri A, Bosetti C, Talamini R, Gallus S, Franceschi S, Levi F, et al. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. Br J Cancer. 2002;87(11):1227-9.
7. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2016;108(6):5.
8. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2005;14(2):467-75.
9. Vilches LA. Head and neck cancers, New etiological insights. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report 2020 Cancer research for cancer prevention. Lyon 2020. p. 310-22.
10. Spallek M, Hentschel M, Klingelhöfer D, Gerber A, Quarcoo D, Groneberg DA. Larynxkarzinom durch intensive und mehrjährige Exposition gegenüber schwefelsäurehaltigen Aerosolen (BK 1319). Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2015;65(6):359-62.
11. Ramroth H, Ahrens W, Dietz A, Becher H. Occupational asbestos exposure as a risk factor for laryngeal carcinoma in a population-based case-control study from Germany. Am J Ind Med. 2011;54(7):510-4.
12. Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. Int J Cancer. 2005;116(3):451-7.

Literaturverzeichnis

13. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Dal Maso L, et al. Food groups and laryngeal cancer risk: A case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer*. 2002;100(3):355-60.
14. Bosetti C, Talamini R, Levi F, Negri E, Franceschi S, Airoldi L, et al. Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer*. 2002;87(11):1230-3.
15. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(10):1091-4.
16. Tavani A, Pelucchi C, Parpinel M, Negri E, Franceschi S, Levi F, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2003;105:113-6.
17. Zheng Y, Shen H, Sturgis EM, Wang L-E, Eicher SA, Strom SS, et al. Cyclin D1 polymorphism and risk for squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. *Carcinogenesis*. 2001;22(8):1195-9.
18. Cheng L, Sturgis EM, Eicher SA, Spitz MR, Wei Q. Expression of nucleotide excision repair genes and the risk for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2002;94(2):393-7.
19. Vaezi MF, Qadeer MA, Lopez R, Colabianchi N. Laryngeal cancer and gastroesophageal reflux disease: a case-control study. *Am J Med*. 2006;119(9):768-76.
20. Lewin JS, Gillenwater AM, Garrett JD, Bishop-Leone JK, Nguyen DD, Callender DL, et al. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx. *Cancer*. 2003;97(4):1010-4.
21. Rezaii J, Tavakoli H, Esfandiari K, Ashegh H, Hasibi M, Ghanei G, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and laryngohypopharyngeal carcinoma: a case-control study and review of the literature. *Head Neck*. 2008;30(12):1624-7.
22. Shi Y, Gong H, Zhou L, Tao L, Shi Y, Cao W, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and laryngeal squamous cell carcinoma in a Chinese male population. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2011;73(6):295-300.
23. Gale N, Hille J, Jordan RC, Nadal A, Williams MD. Precursor lesions. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. *WHO Classification of Head and Neck Tumours 4*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. p. 91-3.

24. Gale N, Zidar N, Poljak M, Cardesa A. Current views and perspectives on classification of squamous intraepithelial lesions of the head and neck. *Head Neck Pathol.* 2014;8(1):16-23.
25. Isenberg JS, Crozier DL, Dailey SH. Institutional and Comprehensive Review of Laryngeal Leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(1):74-9.
26. Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Leemans CR. Head and neck cancer: molecular carcinogenesis. *Ann Oncol.* 2005;16:ii249-ii50.
27. van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20(6):e685-92.
28. Soltermann A. Obere Atemwege. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, editors. *Pathologie. 5.* München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012. p. 471-3.
29. Gale N, Zidar N. Benign and Potentially Malignant Lesions of the Squamous Epithelium and Squamous Cell Carcinoma. In: Cardesa A, Slootweg PJ, editors. *Pathology of the head and neck.* Berlin Heidelberg: Springer; 2006. p. 2-38.
30. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):317-23.
31. van der Waal I, Axéll T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002;38(6):521-6.
32. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms Langversion 1.1– November 2019 AWMF-Registernummer: 017/076OL 2019 [Available from: <http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>].
33. Cardesa A, Gale N, Nadal A, Zidar N. Squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2005. p. 118-21.
34. Arens C, Vorwerk U, Just T, Betz CS, Kraft M. Fortschritte der endoskopischen Diagnostik von Dysplasien und Karzinomen des Larynx. *HNO.* 2012;60(1):44-52.
35. Biesinger E, Bisdas S, Haroske G, Hochauf K, Iro H, Jacobs E, et al. Allgemeine Diagnostik. In: Reiß M, editor. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 3-52.

Literaturverzeichnis

36. Pliske G, Voigt-Zimmermann S, Glaßer S, Arens C. Objective quantification of the vocal fold vascular pattern: comparison of narrow band imaging and white light endoscopy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(9):2599-605.
37. Davaris N, Voigt-Zimmermann S, Roessner A, Arens C. „Narrow band imaging“ zur Beurteilung laryngealer Schleimhautläsionen. *HNO.* 2017;65(6):527-42.
38. Kleinsasser O. Die Laryngomikroskopie (Lupenlaryngoskopie) und ihre Bedeutung für die Erkennung der Vorerkrankungen und Frühformen des Stimmlippencarcinoms. *Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde.* 1962;180(2):724-7.
39. Eckel HE, Raunik W, Rogatsch H. Laryngeal intraepithelial neoplasia. *Laryngorhinootologie.* 2008;87(6):425-38; quiz, 39-43.
40. Baghi M, Bloching MB, Hosemann W, Iro H, Jungehülsing M, Knecht R, et al. Chirurgische Therapie. In: Reiß M, editor. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 845-999.
41. Gale N, Gnepp D, Poljak M, Strojan P, Cardesa A, Helliwell T, et al. Laryngeal squamous intraepithelial lesions: An updated review on etiology, classification, molecular changes, and treatment. *Adv Anat Pathol.* 2016;23:84-91.
42. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(10):575-80.
43. Cho KJ, Song JS. Recent Changes of Classification for Squamous Intraepithelial Lesions of the Head and Neck. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(7):829-32.
44. Blackwell KE, Fu Y-S, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1995;75(2):457-63.
45. Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *Head Neck Oncology.* 2009;1:11.
46. Gale N, Michaels L, Luzar B, Poljak M, Zidar N, Fischinger J, et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathology.* 2009;54(6):639-56.
47. Bosman FT. Dysplasia classification: pathology in disgrace? *The Journal of Pathology.* 2001;194(2):143-4.
48. Gale N, Cardesa A, Hernandez-Prera JC, Slootweg PJ, Wenig BM, Zidar N. Laryngeal Dysplasia: Persisting Dilemmas, Disagreements and Unsolved Problems-A Short Review. *Head Neck Pathol.* 2020.

Literaturverzeichnis

49. Hellquist H, Ferlito A, Mäkitie AA, Thompson LDR, Bishop JA, Agaimy A, et al. Developing Classifications of Laryngeal Dysplasia: The Historical Basis. *Adv Ther.* 2020;37(6):2667-77.
50. Kambič V, Gale N. Significance of keratosis and dyskeratosis for classifying hyperplastic aberrations of laryngeal mucosa. *Am J Otolaryngol.* 1986;7(5):323-33.
51. Gale N, Kambic V, Michaels L, Cardesa A, Hellquist H, Zidar N, et al. The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol.* 2000;7(4):240-51.
52. Miller AH. Premalignant laryngeal lesions, carcinoma in situ, superficial carcinoma--definition and management. *Can J Otolaryngol.* 1974;3:573-5.
53. Shanmugaratnam K, Sobin LH. The world health organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer.* 1993;71(8):2689-97.
54. Ferlito A, Devaney KO, Hunt JL, Hellquist H. Some Considerations on the WHO Histological Classification of Laryngeal Neoplasms. *Adv Ther.* 2019;36(7):1511-7.
55. Wenig BM. Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: Precursors and Problematic Variants. *Mod Pathol.* 2002;15(3):229-54.
56. Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Westra WH, Califano J. Epithelial precursor lesions. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.* Lyon: IARC Press International Agency for Research on Cancer (IARC); 2005. p. 140-3.
57. Gale N, Zidar N, Fischinger J, Kambič V. Clinical applicability of the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25(3):227-32.
58. Helliwell T. 'Risky' epithelium in the larynx — a practical diagnosis? *Histopathology.* 1999;34(3):262-5.
59. Hellquist, Cardesa, Gale, Kambic, Michaels. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working Group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology. *Histopathology.* 1999;34(3):226-33.
60. Neid M, Tannapfel A. Squamous intraepithelial neoplasia (WHO 2005). Precancerous lesions of the head and neck region. *Hno.* 2009;57(2):181-7.

Literaturverzeichnis

61. Fleskens SAJHM, Bergshoeff VE, Voogd AC, van Velthuysen M-LF, Bot FJ, Speel E-JM, et al. Interobserver variability of laryngeal mucosal premalignant lesions: a histopathological evaluation. *Mod Pathol*. 2011;24(7):892-8.
62. Sarioglu S, Cakalagaoglu F, Elagoz S, Han U, Etit D, Hucumenoglu S, et al. Inter-observer agreement in laryngeal pre-neoplastic lesions. *Head Neck Pathol*. 2010;4(4):276-80.
63. Eversole LR. Dysplasia of the Upper Aerodigestive Tract Squamous Epithelium. *Head Neck Pathol*. 2009;3(1):63-8.
64. Gale N, Blagus R, El-Mofty SK, Helliwell T, Prasad ML, Sandison A, et al. Evaluation of a new grading system for laryngeal squamous intraepithelial lesions—a proposed unified classification. *Histopathology*. 2014;65(4):456-64.
65. Weller MD, Nankivell PC, McConkey C, Paleri V, Mehanna HM. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia; a systematic review of case series and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2010;35(5):364-72.
66. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(3):127-33.
67. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol*. 2006;42(10):987-93.
68. Gale N, Hille J, Jordan RC, Nadal A, Williams MD. Regarding Laryngeal precursor lesions: Interrater and intrarater reliability of histopathological assessment. *The Laryngoscope*. 2019;129(3):E91-E2.
69. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol*. 2017;11(1):23-32.
70. van Hulst A, Kroon W, Linden E, Nagtzaam L, Ottenhof S, Wegner I, et al. Grade of dysplasia and malignant transformation in adults with premalignant laryngeal lesions. *Head Neck*. 2015;38.
71. Sadri M, McMahon J, Parker A. Management of laryngeal dysplasia: a review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. 2006;263(9):843-52.

Literaturverzeichnis

72. Eckel HE, Simo R, Quer M, Odell E, Paleri V, Klusmann JP, et al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part II: diagnosis, treatment, and follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020.
73. Dispenza F, De Stefano A, Marchese D, Martines F, Dispenza C. Management of laryngeal precancerous lesions. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(3):280-3.
74. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(4):227-31.
75. Steiner W. Laserchirurgie des Rachen- und Kehlkopfkarzinoms: Ein Weg zur Vermeidung der Laryngektomie. *Deutsches Aerzteblatt*. 2005;102(1-2):A-41.
76. Mehanna H, Paleri V, Robson A, Wight R, Helliwell T. Consensus statement by otorhinolaryngologists and pathologists on the diagnosis and management of laryngeal dysplasia. *Clin Otolaryngol*. 2010;35(3):170-6.
77. Spielmann PM, Palmer T, McClymont L. 15-Year review of laryngeal and oral dysplasias and progression to invasive carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(3):423-7.
78. Ricci G, Molini E, Faralli M, Simoncelli C. Retrospective study on precancerous laryngeal lesions: long-term follow-up. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2003;23:362-7.
79. Luers JC, Sircar K, Drebber U, Beutner D. The impact of laryngeal dysplasia on the development of laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(3):539-45.
80. Karatayli-Ozgursoy S, Pacheco-Lopez P, Hillel AT, Best SR, Bishop JA, Akst LM. Laryngeal Dysplasia, Demographics, and Treatment: A Single-Institution, 20-Year Review. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2015;141(4):313-8.
81. Sllamniku B, Bauer W, Painter C, Sessions D. The transformation of laryngeal keratosis into invasive carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 1989;10 1:42-54.
82. Uno Y, Saito R, Hamaya K, Nose S. Epithelial hyperplasia of the larynx a clinical follow-up study. *Auris Nasus Larynx*. 1997;24(3):309-14.
83. Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011;111(5):568-77.

84. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med.* 2007;36(5):262-6.
85. Zeitels SM. Premalignant epithelium and microinvasive cancer of the vocal fold: The evolution of phonosurgical management. *The Laryngoscope.* 1995;105(S1):1-44.
86. Thomson PJ, Hamadah O. Cancerisation within the oral cavity: The use of 'field mapping biopsies' in clinical management. *Oral Oncol.* 2007;43(1):20-6.
87. Gale N, Cardesa A, Zidar N. Larynx and Hypopharynx. In: Cardesa A, Slootweg PJ, editors. *Pathology of the Head and Neck.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 197-234.
88. Gallo A, de Vincentiis M, Della Rocca C, Moi R, Simonelli M, Minni A, et al. Evolution of precancerous laryngeal lesions: A clinicopathologic study with long-term follow-up on 259 patients. *Head Neck.* 2001;23(1):42-7.
89. Baletic N, Malicevic H, Petrovic Z, Marinkovic-Eric J, Peric A. Advantages and limitations of the autofluorescent diagnostics of the laryngeal cancer and precancerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(6):925-31.
90. Djukic V, Milovanovic J, Jotic AD, Vukasinovic M. Stroboscopy in Detection of Laryngeal Dysplasia Effectiveness and Limitations. *J Voice.* 2014;28(2):262.e13-.e21.
91. Peretti G, Piazza C, Berlucchi M, Cappiello J, Giudice M, Nicolai P. Pre- and intraoperative assessment of mid-cord erythroleukoplakias: a prospective study on 52 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003;260(10):525-8.
92. Schossee A, Voigt-Zimmermann S, Kropf S, Arens C. Evaluation eines Klassifikationsmodells horizontaler Gefäßveränderungen der Stimmlippen. *Laryngorhinootologie.* 2016;95(04):245-50.
93. Kraft M, Fostiropoulos K, Gürtler N, Arnoux A, Davaris N, Arens C. Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer. *Head Neck.* 2016;38(1):15-20.
94. Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Majorana A, et al. Narrow band imaging and high definition television in evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: A prospective study. *Oral Oncol.* 2010;46(4):307-10.
95. Bertino G, Cacciola S, Fernandes Jr WB, Fernandes CM, Occhini A, Tinelli C, et al. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx: Validation of a new endoscopic clinical classification. *Head Neck.* 2015;37(2):215-22.

Literaturverzeichnis

96. Simo R, Bradley P, Chevalier D, Dikkers F, Eckel H, Matar N, et al. European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(9):2469-79.
97. Molarius A, Parsons RW, Dobson AJ, Evans A, Fortmann SP, Jamrozik K, et al. Trends in cigarette smoking in 36 populations from the early 1980s to the mid-1990s: findings from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health.* 2001;91(2):206-12.
98. Zeiher J, Kuntz B. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring.* 2017;2(2):59-65.
99. Theodosiou MG, Yiotakis J, Dikoglou C, Lazaris AC, Athanasiadis-Sismanis A, Xenellis J. Laryngeal dysplasia: a long-term follow-up study. *J BUON.* 2013;18(3):683-8.
100. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2002;13(10):957-64.
101. Shoffel-Havakuk H, Halperin D, Yosef L, Haimovich Y, Lahav Y. The Anatomic Distribution of Malignant and Premalignant Glottic Lesions and Its Relations to Smoking. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2015;152(4):678-83.
102. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, Woodson BT, Schultz CJ, Toohill RJ. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol.* 1996;17(6):386-90.
103. Dağlı S, Dağlı U, Kurtaran H, Alkim C, Sahin B. Laryngopharyngeal reflux in laryngeal cancer. *Turk J Gastroenterol.* 2004;15(2):77-81.
104. Coca–Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A, et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck.* 2013;35(12):1814-8.
105. Oreggia F, De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL. Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol.* 2001;37(2):141-5.
106. Raitiola H, Pukander J. Symptoms of laryngeal carcinoma and their prognostic significance. *Acta Oncol.* 2000;39(2):213-6.
107. Odell E, Eckel HE, Simo R, Quer M, Paleri V, Klussmann JP, et al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part I: aetiology and pathological classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020.
108. Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: A review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck.* 1991;13(6):488-97.

Literaturverzeichnis

109. Kalter PO, Lubsen H, Delemarre JFM, Snow GB. Squamous cell hyperplasia of the larynx: A clinical follow-up study. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1987;101(6):579-88.
110. Myers EN, Wagner RL, Johnson JT. Microlaryngoscopic Surgery for T1 Glottic Lesions: A Cost-Effective Option. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(1):28-30.
111. Lahav Y, Burns JA, Feinberg S, Heaton JT, Zeitels SM. Initial Anatomic Geographic Presentation of Glottal Dysplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(5):321-5.
112. Deitmer T. Physiology and pathology of the mucociliary system. Special regards to mucociliary transport in malignant lesions of the human larynx. *Adv Otorhinolaryngol*. 1989;43:1-136.
113. Kutta H, Knipping S, Claassen H, Paulsen F. Update Larynx: funktionelle Anatomie unter klinischen Gesichtspunkten. *HNO*. 2007;55(8):661-76.
114. Reidenbach MM. Borders and topographic relationships of the paraglottic space. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(4):193-5.
115. Kizil Y, Aydil U, Yilmaz M, Ekinci Ö, Osman T, Güzeldir V, et al. Vocal Cord Leukoplakia: Characteristics and Pathological Significance. *International Journal of Phonosurgery and Laryngology*. 2012;2:9-13.
116. Lentsch EJ, Myers JN. New trends in the etiology, diagnosis, and management of laryngeal dysplasia. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;9(2):74-8.
117. Plch J, Pár I, Navrátilová I, Bláhová M, Zavadil M. Long term follow-up study of laryngeal precancer. *Auris Nasus Larynx*. 1998;25(4):407-12.
118. Rohde M, Grøntved Å M, Krogdahl A, Godballe C. Aggressive elimination of precancerous lesions of the vocal cords to avoid risk of cancer. *Dan Med J*. 2012;59(5):A4399.
119. Zhang HK, Liu HG. Is severe dysplasia the same lesion as carcinoma in situ? 10-Year follow-up of laryngeal precancerous lesions. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(3):325-8.
120. Jeannon J-P, Soames JV, Aston V, Stafford FW, Wilson JA. Molecular markers in dysplasia of the larynx: expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p21, p27 and p53 tumour suppressor gene in predicting cancer risk. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29(6):698-704.
121. Blackwell KE, Calcaterra TC, Fu YS. Laryngeal dysplasia: epidemiology and treatment outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(8):596-602.
122. Højslet PE, Nielsen VM, Palvio D. Premalignant lesions of the larynx. A follow-up study. *Acta Otolaryngol*. 1989;107(1-2):150-5.

Literaturverzeichnis

123. Kambic V. Difficulties in management of vocal cord precancerous lesions. *J Laryngol Otol.* 1978;92(4):305-15.
124. Paleri V, Mackenzie K, Wight RG, Mehanna H, Pracy P, Bradley PJ, et al. Management of laryngeal dysplasia in the United Kingdom: a web-based questionnaire survey of current practice. *Clin Otolaryngol.* 2009;34(4):385-9.
125. Fleskens SAJHM, van der Laak JAWM, Slootweg PJ, Takes RP. Management of laryngeal premalignant lesions in the netherlands. *The Laryngoscope.* 2010;120(7):1326-35.
126. Krogdahl A. Precancerous lesions of the larynx : a clinical and histological follow-up study of 184 patients from 1946-80. Fars: University of copenhagen; 1989.
127. Shvero J, Hadar T, Segal K, Abraham A, Sidi J. Carcinoma in situ of the vocal cords: a retrospective study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1988;13(3):235-7.
128. Greenberg RS, Haber MJ, Clark WS, Brockman JE, Liff JM, Schoenberg JB, et al. The relation of socioeconomic status to oral and pharyngeal cancer. *Epidemiology.* 1991;2(3):194-200.
129. Tribius S, Meyer MS, Pflug C, Hanken H, Busch CJ, Krüll A, et al. Socioeconomic status and quality of life in patients with locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol.* 2018;194(8):737-49.
130. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf J-J, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology.* 2009;20(1):5-16.
131. Nankivell P, Williams H, Matthews P, Suortamo S, Snead D, McConkey C, et al. The binary oral dysplasia grading system: validity testing and suggested improvement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2013;115(1):87-94.
132. McLaren KM, Burnett RA, Goodlad JR, Howatson SR, Lang S, Lee FD, et al. Consistency of histopathological reporting of laryngeal dysplasia. *Histopathology.* 2000;37(5):460-3.
133. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: dysplasia and select variants. *Mod Pathol.* 2017;30(1):S112-S8.
134. Gupta S, Jawanda MK, Madhushankari GS. Current challenges and the diagnostic pitfalls in the grading of epithelial dysplasia in oral potentially malignant disorders: A review. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(4):788-99.
135. Nankivell P, Weller M, McConkey C, Paleri V, Mehanna H. Biomarkers in laryngeal dysplasia: A systematic review. *Head Neck.* 2011;33(8):1170-6.

Literaturverzeichnis

136. Sadri M, McMahon J, Parker A. Laryngeal dysplasia: aetiology and molecular biology. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2006;120(3):170-7.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

BMI:	Body-Mass-Index
CIS:	Carcinoma in situ
GERD:	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HPV:	Humanes Papillomvirus
LIN:	Laryngeale intraepitheliale Läsion
MLS:	Mikrolaryngoskopie
NBI:	Narrow Band Imaging
PY:	Pack years
PEC:	Plattenepithelkarzinom
SIN:	Squamöse intraepitheliale Neoplasie
SIL:	Squamöse intraepitheliale Läsion
VLS:	Videolaryngostroboskopie
WHO:	World Health Organization
WL:	Weißlicht

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Glottis in Respiationsstellung	20
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten in 10-Jahres-Kategorien unter Berücksichtigung des Geschlechts	23
Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten mit der Diagnose einer „ <i>low-grade</i> “ Dysplasie	24
Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten mit der Diagnose einer " <i>high-grade</i> " Dysplasie	25
Abbildung 5: Verteilung der Anzahl der <i>pack years</i> unter den aktiven bzw. ehemaligen Rauchern.....	26
Abbildung 6: Verteilung der verschiedenen BMI-Klassen in der Kohorte.....	28
Abbildung 7: Verteilung der Leukoplakielokalisationen an den Stimmlippen im Rahmen der ersten Mikrolaryngoskopie. Glottis in Respiationsstellung.	31
Abbildung 8: Anzahl der operativen Eingriffe pro Patient.....	35
Abbildung 9: Anzahl der operativen Eingriffe in Abhängigkeit des initialen histopathologischen Befundes (Mittelwert und Standardabweichung)	36
Abbildung 10: Entwicklung eines Larynxkarzinoms in Abhängigkeit von dem histologischen Ergebnis des ersten operativen Eingriffes	40
Abbildung 11: Kumulative Ereignisrate der Karzinomentwicklung innerhalb von fünf Jahren in Abhängigkeit der verschiedenen Vorläuferläsionen, aufgetragen in einem Kaplan-Meier-Diagramm.....	42
Abbildung 12: Kumulative Ereignisrate der Karzinomentwicklung in den Gruppen " <i>low-grade</i> " und " <i>high-grade</i> " Dysplasie innerhalb von fünf Jahren, aufgetragen in einem Kaplan-Meier-Diagramm.....	44

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Gegenüberstellung der Nomenklatur präkanzeröser Läsionen gemäß „ <i>World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours</i> „ (WHO 2005) (56)	7
Tabelle 2:	Gegenüberstellung der aktuellen Terminologie und Klassifikationssysteme von Dysplasien / squamösen intraepithelialen Läsionen (SIL) nach „ <i>WHO Classification of Head and Neck Tumours</i> “ (WHO 2017) – CORRECTED VERSION (23, 68).....	11
Tabelle 3:	Morphologische Kriterien der Klassifikation laryngealer Vorläuferläsionen nach „ <i>WHO Classification of Head and Neck Tumours</i> “ (WHO 2017) (23)	13
Tabelle 4:	Leukoplakielokalisation im Rahmen des ersten operativen Eingriffes und Häufigkeit der Karzinomentwicklung bei einer initialen Veränderung an der beschriebenen Lokalisation. Prozentualer Anteil der Karzinomentwicklung in Abhängigkeit der Lokalisationen von der Gesamtanzahl (n=174) der Karzinome	30
Tabelle 5:	Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung der entnommenen Biopsien im Rahmen der ersten Mikrolaryngoskopie	32
Tabelle 6:	Lokalisation der beschriebenen Leukoplakien im Rahmen der ersten Mikrolaryngoskopie in Abhängigkeit der jeweiligen Vorläuferläsion	33
Tabelle 7:	Art und Anzahl des ersten operativen Eingriffes	34
Tabelle 8:	Klinischer Verlauf der Patienten mit laryngealen Vorläuferläsionen	38
Tabelle 9:	Einfluss des histologischen Schweregrades der Vorläuferläsionen auf die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms	39
Tabelle 10:	Einteilung der Tumorstadien gemäß der TNM-Klassifikation bei Patienten mit der Diagnose eines Larynxkarzinoms im Verlauf.....	41
Tabelle 11:	Werte für eine adjustierte Cox-Regressions-Überlebens-tabelle von Patienten mit " <i>high-grade</i> " Dysplasien im Vergleich zu den Patienten mit " <i>low-grade</i> " Dysplasien.....	44
Tabelle 12:	Studiendesign, Untersuchungszeitraum und Konversionshäufigkeit anderer Studien zur Untersuchung laryngealer Dysplasien, Literaturübersicht	59

Tabelle 13:	Ein- und Ausschlusskriterien, Klassifikation und Procedere anderer Studien zur Untersuchung laryngealer Vorläuferläsionen, Literaturübersicht.....	60
Tabelle 14:	Entartungsrisiko in Abhängigkeit vom initialen Schweregrad der Vorläuferläsionen, Literaturübersicht	65

IV Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Till Meyer und meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Agmal Scherzad, für die Unterstützung und wertvolle Beratung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt zudem meiner Familie und meinen Freunden, die mich während dieser Zeit unterstützt und immer wieder motiviert haben.