

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

Direktor: Professor Dr. med. Jan Helms

**Möglichkeiten der palliativen Laserchirurgie
bei Hypopharynx-, Larynx- und Tracheatumoren**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Sebastian H. Diehl

aus Lauterbach / Hessen

Würzburg, Juli 2002

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Florian Hoppe

Korreferent: Prof. Dr. med. Michael Flentje

Dekan: Prof. Dr. med. Volker ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Mai 2003

Der Promovend ist Zahnarzt.

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet.

I.	EINLEITUNG	1
I.1	DIE WACHSENDE BEDEUTUNG DER LASERTHERAPIE - HINTERGRÜNDE IN DER LITERATURÜBERSICHT	1
I.2	AUFGABENSTELLUNG DER VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNG	3
II.	THERAPIEMÖGLICHKEITEN	4
II.1	HINFÜHRENDE BEMERKUNGEN	4
II.2	KONVENTIONELLE CHIRURGIE	5
II.2.1	DIE WICHTIGSTEN KONVENTIONELLEN THERAPIEARTEN UND DEREN INDIKATIONEN	6
II.3	LASERCHIRURGIE	8
II.4	RADIOLOGISCHE THERAPIEVERFAHREN	12
II.5	CHEMOTHERAPIE	14
II.6	KOMBINATIONSTHERAPIE	15
II.7	PALLIATIVE MAßNAHMEN	17
II.8	TNM-KLASSIFIKATION (UICC, 1997)	20
II.8.1	EINTEILUNG DER MÖGLICHEN ERKRANKUNGSBEZIRKE UND UNTERBEZIRKE	20
II.8.2	STADIENEINTEILUNG	20
II.8.3	T – TUMOR	21
II.8.4	N – REGIONÄRE LYMPHKNOTEN	21
II.8.5	M – FERNMETASTASEN	21
II.9	WEITERE BEGRIFFSERKLÄRUNGEN ZUR DIFFERENZIERTEN TUMOREINTEILUNG	22
II.9.1	DEFINITION ZWEITTUMOR	22
II.9.2	DEFINITION REZIDIV	22
II.9.3	DEFINITION SPÄTREZIDIV	22
III.	MATERIAL UND METHODEN	23
III.1	DAS PATIENTENKOLLEKTIV DER VORLIEGENDEN STUDIE	23
III.2	ALLGEMEINE DATENERHEBUNG ALS PRIMÄRE PATIENTENSELEKTION	24
III.3	SPEZIELLE DATENERHEBUNG	24

IV.	ZUSAMMENSETZUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	26
IV.1	GESCHLECHTSVERTEILUNG	26
IV.2	ALTERSVERTEILUNG	26
IV.3	KARDINALE RISIKOFAKTOREN	27
IV.3.1	RAUCHEN	27
IV.3.2	ALKOHOL	28
IV.4	TUMORLOKALISATION	29
IV.5	TNM-STADIEN	31
IV.5.1	TUMORGRÖSSE	31
IV.5.2	LYMPHKNOTENMETASTASEN	32
IV.5.3	FERNMETASTASEN	33
IV.5.4	KOMBINATION T- UND N-KLASSIFIKATION	34
IV.6	TUMORHISTOLOGIE	35
V.	<u>ERGEBNISSE:</u>	
	<u>FOLGEERSCHEINUNGEN DER ZUVOR GEHANDHABTEN</u>	
	<u>BEHANDLUNGSMETHODEN UND DER LASERTHERAPIE</u>	37
V.1	REZIDIVBESCHREIBUNG	37
V.2	ANZAHL DER REZIDIVE BEI EINEM PATIENTEN	38
V.3	LATENZZEIT ZWISCHEN DEN REZIDIVEN	39
V.4	RESEKTIONSRÄNDER	40
V.5	ÜBERLEBENSRATE NACH DER ERSTBEHANDLUNG	41
V.6	ÜBERLEBENSRATE NACH DER LETZTEN BEHANDLUNG	43
V.7	HOSPITALISATIONSDAUER	44
V.8	ANGEWENDETE THERAPIEARTEN	45
V.9	PRÄ- UND POSTOPERATIVE RADIO- ODER CHEMOTHERAPIE	46
V.10	SYMPTOMATIK VOR UND NACH DER ERSTBEHANDLUNG	47
V.11	SYMPTOMATIK VOR UND NACH DER ERSTEN	
	BZW. ZWEITEN REZIDIVBEHANDLUNG	48

VI.	DISKUSSION	51
VI.1	DIE BIOLOGISCHEN GRUNDDATEN UND DIE MEDIZINISCHE VORGESCHICHTE DES GEWÄHLTEN PATIENTENKOLLEKTIVS	51
VI.2	WISSENSCHAFTLICHE KENNZEICHNUNG DER LASERCHIRURGIE	56
VI.3	PALLIATIVE LASERCHIRURGIE	62
VI.4	TUMORNACHSORGE	65
VI.5	LEBENSQUALITÄT	68
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	73
VIII.	ANHANG	75
	ERFASSUNGSBOGEN FÜR TUMORPATIENTEN	75
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	76

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

I. EINLEITUNG

I.1 Die wachsende Bedeutung der Lasertherapie - Hintergründe in der Literaturübersicht

Bei der Behandlung von Karzinomen im Bereich des Hypopharynx, des Larynx und der Trachea kommt in der Regel eine Operation, eine Strahlenbehandlung oder eine Kombination beider Verfahren zum Einsatz (*Kleinsasser 1987, Chilla 1991, Steiner 1994, Boenninghaus 1996*), da nach wie vor nur die komplette, operative Tumorentfernung eine langfristige Überlebenschance für die Patienten darstellt.

Die ausschließliche Therapie mit Zytostatika spielt bei der Behandlung keine wesentliche Rolle und wird widersprüchlich diskutiert (*Ganzer et al. 1987, Steiner 1994, Boenninghaus 1996*).

Die Veränderungen und Fortschritte der chirurgischen Operationsmethoden bei der Behandlung und operativen Entfernung bösartiger Tumoren ermöglichten eine Erhöhung der Operationsradikalität und eine Verbesserung der plastischen Rekonstruktionsverfahren. Gerade diese zwei Faktoren sind verantwortlich für eine bemerkenswerte Steigerung positiver Behandlungsergebnisse.

Zusätzlich hat sich in den letzten Jahren zur onkologischen Therapie die Anwendung des CO₂-Lasers in der HNO-Heilkunde immer mehr durchgesetzt.

Die ersten Berichte über den therapeutischen Einsatz des Lasers bei Stimmlippenkarzinomen stammen von *Strong und Jako (1972)* und von *Burian und Höfler (1979)*. Die Vorteile der transoralen endoskopischen Operationstechnik werden zunehmend genutzt, vorangetrieben durch die ständige Verbesserung der Instrumente, des Lasers und der aus diesen Medien entwickelten Operationstechniken (*Steiner 1994 und 1997*).

Das Einsetzen des Operationsmikroskops erlaubt es dem erfahrenen Operateur mit dem Laser sowohl die geforderte maximale Radikalität bei der Tumorexzision (R_0) zu erfüllen, als auch maximal funktionserhaltend zu operieren. Durch die Gewebereaktion auf den Laser lässt sich intraoperativ entscheiden, ob es sich um gesundes oder entartetes Gewebe handelt.

Dies gestattet mittlerweile die Vorgehensweise der Tumorzerteilung, also stückweises Abtragen der Tumormasse und somit eine größere Übersichtlichkeit, was mittels konventioneller Chirurgie nicht möglich ist (*Rudert und Werner 1994, Steiner 1994 und 1997*).

Die histologische Beurteilung ist durch die Karbonisierungszone im Schnittbereich leicht eingeschränkt. Aber bei den modernen CO_2 -Lasern ist diese so gering ($< 0,5$ mm), dass sie vernachlässigt werden kann. Hier gelten somit die gleichen Grundsätze wie bei der Beurteilung von Gewebeproben, die durch konventionelle chirurgische Eingriffe gewonnen werden (*Rudert und Werner 1994, Steiner 1997*).

Vor allem bei kleineren Tumoren, z.B. der Stimmlippen, wird mittlerweile die Laseroperation bevorzugt eingesetzt, da sich die onkologischen Operationsergebnisse nicht von den Ergebnissen der konventionellen Chirurgie unterscheiden, aber die postoperative Funktion besser ist. Die onkologischen und funktionellen Ergebnisse sind bei nur minimal schlechterer Stimmqualität vergleichbar mit der kurativen Bestrahlung (*Rudert und Werner 1995, Ambrosch et al. 1998, Peretti 2000*).

Aber auch in der Palliativmedizin ergeben sich durch die Anwendung des CO_2 -Lasers neue Möglichkeiten. Bei der Debulking-Methode wird die Tumormasse karbonisiert und abgetragen, bis die Atem- und Schluckwege wieder durchgängig sind. Dabei wird nicht auf eine komplette Resektion des Tumors Wert gelegt (*Rudert 1994*), jedoch die Vitalfunktionen und die Lebensqualität des Patienten gesteigert.

Shapshay (1989), Laccourreye (1999) und Bradley (1999) haben erfolgreich palliative Eingriffe mit dem Laser durchgeführt und damit gute Ergebnisse erreicht.

1.2 Aufgabenstellung der vorliegenden Untersuchung

Wie sehen die Erfolge bei der Resektion von großen inkurablen Tumoren und der palliativen Therapie bei ausgedehnten Tumorrezidiven aus?

Ist die laserchirurgische Abtragung bzw. Exzision der Radio- bzw. Radio-Chemotherapie unterlegen?

Oder werden gleich gute und vielleicht sogar bessere Ergebnisse wie z.B. maximaler Funktionserhalt, kürzere Krankenhausaufenthalte mit schnellerer Genesung, geringeren Nebenwirkungen und unkomplizierter Rehabilitation und gesellschaftlicher Reintegration erzielt?

Anhand von 30 Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg symptomatisch und palliativ laserchirurgisch an einem Tumorrezidiv behandelt wurden, sollen die Lebensqualität nach der Behandlung und die Begleitumstände der Operation beleuchtet werden.

Die Patienten wurden in den Jahren 1994 bis 1996 laserchirurgisch an einem Rezidiv eines Hypopharynx-, Larynx- und/oder Tracheakarzinoms operiert. Dabei soll sowohl das Tumorstadium, als auch der histologische Befund erfasst werden. Des Weiteren sind die Hospitalisationsdauer und das prä- und postoperative Befinden der Patienten von großem Interesse.

Anhand dieser Parameter und der verfügbaren Literatur soll herausgearbeitet werden, ob die Laserchirurgie Vorteile gegenüber den bisherigen Behandlungen bringt, oder aber den derzeitigen Standardtherapien wie Kombinationstherapie, Radiotherapie oder Radio-Chemotherapie der Vorzug zu geben ist.

II. THERAPIEMÖGLICHKEITEN

II.1 Hinführende Bemerkungen

Der Umriss unserer Aufgabenstellung wird nachdrücklich hervorgehoben durch den Vergleich der Laserchirurgie mit den üblichen Behandlungsmethoden und die Erläuterung derselben.

Unbehandelte Karzinome im Bereich des Hypopharynx, des Larynx und der Trachea führen vom Zeitpunkt ihrer klinischen Manifestation im Durchschnitt innerhalb eines Jahres zum Tode durch Erstickung, Blutungen, Metastasen, Infektionen oder Kachexie (*Becker et al. 1989*).

Bei der Behandlung von Tumoren in diesem Bereich gilt grundsätzlich die komplette Resektion des Tumors (R_0) als die Therapie erster Wahl.

Meist wird entweder eine alleinige Operation durchgeführt, oder aber diese mit einer Radiatio kombiniert.

Alternativ kann auch eine radikale Radiotherapie zur Remission des Tumors führen.

Die Chemotherapie kommt in der Regel nur in der Kombinationstherapie mit der Radiatio, vor allem bei palliativer Behandlung, zur Anwendung, da sie als alleinige Maßnahme im Allgemeinen nicht erfolgreich ist (*Becker et al. 1989, Chilla 1991, Boenninghaus 1996*).

II.2 Konventionelle Chirurgie

Die konventionelle Chirurgie ist neben der Radiatio die Standardtherapie bei Primärkarzinomen. Der Vorteil liegt in der kompletten Resektion und der Möglichkeit, anschließend das Tumorgewebe histologisch aufzubereiten und auszuwerten. Auf diese Weise lässt sich erkennen, ob der Tumor in toto entfernt wurde, oder aber eine Nachresektion erfolgen muss.

Grundsätzlich gelten bei dem kurativen, chirurgischen Vorgehen die Tumorresektion im Gesunden (R_0), eine adäquate Ausschaltung des regionären Lymphabflussgebiets und eine Vermeidung der Tumorzellverschleppung.

Der Eingriff kann endoskopisch transoral, endolaryngeal erfolgen, aber auch die verschiedenen offenen Teilresektionen bis hin zur Laryngektomie sind möglich. Je nach Lokalisation und Größe des Tumors sowie nach Allgemeinzustand und Alter des Patienten wird über den Umfang der Maßnahmen entschieden.

Des Weiteren kommt bei regionärer Metastasierung eine konservative oder radikale Neck dissection in Frage.

Hierbei handelt es sich um die Entfernung der Lymphknoten und der Gefäß-Nerven-Scheide einer Halsseite zwischen Mandibula und Clavicula, Trapeziusvorderrand und Halsmittellinie und zwischen oberflächlicher und tiefer Halsfaszie.

Bei der radikalen Neck dissection wird eine Blockresektion des gesamten Lymphabflusssystemes und des Fettgewebes in den oben genannten Grenzen durchgeführt. Sowohl der M. sternocleidomastoideus, die V. jugularis, der N. accessorius als auch Anteile des Plexus cervicalis werden dabei reseziert, wobei typische Nebenwirkungen wie eingeschränkte Schulterbeweglichkeit, Schultertiefstand und Sensibilitätsstörungen auftreten.

Bei der funktionellen Neck dissection werden die oben genannten Strukturen so weit wie möglich geschont, um die beschriebenen Beeinträchtigungen auf ein erträgliches Maß zu minimieren. Eine weitere Indikation für eine funktionelle Neck dissection ist dann gegeben, wenn in der gleichen Operation auf beiden Seiten eine Lymphknotenausräumung erfolgen muss, da eine beidseitige radikale Neck dissection in einer Sitzung kontraindiziert ist (*Theissing 1996*).

II.2.1 Die wichtigsten konventionellen Therapiearten und deren Indikationen

(Chilla 1991, Boenninghaus 1996)

II.2.1a Pharynxteilresektion und Pharyngektomie

Teilweise oder komplette Entfernung der veränderten Schleimhaut und Muskulatur des Pharynx bei weit fortgeschrittenen und infiltrativ wachsenden Tumoren in diesem Bereich. Oft kombiniert mit einer Ausräumung des Mundbodens oder des Zungengrundes, einer Laryngektomie oder einer Neck dissection.

II.2.1b Stimmband-Stripping

Entfernung der Schleimhaut von der Stimmlippe bis auf den Musculus vocalis mit dem Ziel, Dysplasien und präinvasive Karzinome zu therapieren.

II.2.1c Chordektomie

Die teilweise oder komplette Entfernung der Stimmlippe beschränkt sich auf T₁- und wenige oberflächliche T₂-Tumoren. Nach Möglichkeit wird die Exzision endoskopisch durchgeführt, und im Idealfall bildet sich an Stelle der Stimmlippe eine straffe Narbe, die eine brauchbare Stimme ermöglicht.

II.2.1d Larynxteilresektion

Die Teilresektion wird angewendet, wenn der Tumor zu groß ist, um eine Chordektomie durchzuführen, aber eine Laryngektomie noch nicht notwendig ist.

Man unterscheidet horizontale und vertikale Teilresektionen, kann jedoch beide Verfahren auch kombinieren.

Für den Patienten liegen die Vorteile dieser Vorgehensweise in der Fähigkeit zur Stimmbildung und dem Erhalt der normalen Atem- und Schluckwege.

II.2.1e Laryngektomie

Wenn der Tumor sehr weit fortgeschritten ist, aber trotzdem durch eine Operation eine Verbesserung für den Patienten erreicht werden kann, wird eine Laryngektomie durchgeführt.

Hierbei wird der Kehlkopf einschließlich des Zungenbeins vom Hypopharynx und der oberen Trachea abgesetzt. Zusätzlich kann eine Pharyngektomie durchgeführt werden. Gleichzeitig erfolgt in der Regel eine Neck dissection und die Bildung eines Tracheostomas durch Einnähen des Trachealstumpfes in die Haut des Halses.

Die Stimmbildung geht zunächst gänzlich verloren, kann allerdings durch Stimmprothesen und logopädische Behandlung wieder ermöglicht werden.

II.3 Laserchirurgie

Die Bezeichnung **LASER** steht für ‚Light **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation‘, d.h. ‚Lichtverstärkung durch induzierte Emission von Strahlung‘.

Charakteristische Merkmale für Laser sind die Monochromasie, Kohärenz und die Parallelität des Laserstrahls. Bei Interesse für die genaue Entstehung der Laserstrahlung sei jedoch auf die Literatur der Physik verwiesen.

Das Lasermedium kann ein Festkörper (z.B. Nd:Yag-Laser), eine Flüssigkeit oder ein Gas (z.B. CO₂-Laser) sein, welches durch die Zufuhr von Pumpenergie angeregt wird. Durch einen rückwärtigen totalreflektierenden Resonatorspiegel und einen teildurchlässigen Frontspiegel wird die entstehende Strahlung durch vielfaches Hin- und Herlaufen verstärkt. Der Laserstrahl verlässt nach genügender Verstärkung das System durch den Frontspiegel und kann als nutzbarer Laserstrahl angewendet werden (*Steiner R 1993*).

Die entstehende Laserstrahlung des CO₂-Lasers liegt mit einer Wellenlänge von 10,6 μ m außerhalb des sichtbaren Spektrums. Daher wird ein sogenannter Pilotstrahl in die Achse des Laserstrahls eingespiegelt, um den Auftreffpunkt der medizinisch genutzten Laserstrahlen zu markieren (*Steiner W 1997*).

Man unterscheidet Dauerstrichlaser (z.B. CO₂-Laser), welche zeitlich nahezu konstant emittieren, und gepulste Laser (z.B. Nd:Yag-Laser), welche sehr kurze und intensive Laserimpulse erzeugen. Der CO₂-Laser wird mit einer Leistung von 1 bis 40 Watt angewendet.

Direkt korrespondierend mit dem fokussierten Durchmesser des Laserstrahls verhält sich der Schärfentiefenbereich. Die Schärfentiefe hängt quadratisch von der Fleckgröße ab, d.h. mit halber Fleckgröße verringert sich die Schärfentiefe auf ein Viertel. Somit ist eine genaue Positionierung des zu schneidenden Gewebes nötig.

Die unterschiedlichen Absorptionseigenschaften des menschlichen Gewebes sind die Grundvoraussetzungen für die Wirkung des medizinischen Lasers.

Wasser, Hämoglobin und Melanin sind drei Komponenten, die sich in ihren Absorptionseigenschaften wesentlich unterscheiden.

Stark absorbierende Gewebe lassen kaum noch Licht durch, wodurch sie als erstes von den Auswirkungen der Laserstrahlen erfasst werden und gleichzeitig tiefer liegendes Gewebe abschirmen (*Steiner W 1997*).

Neben der Absorption spielt auch die Lichtstreuung eine Rolle. Je tiefer der Laserstrahl ins Gewebe eindringt, desto mehr wird er gestreut, und desto mehr verliert er an Intensität. Der Effekt der Streuung hängt stark von der Wellenlänge des Lichts ab. Je langwelliger das Licht, desto kleiner die Streuung. Durch die geringe Eindringtiefe des CO₂-Lasers ist hier die Streuung fast zu vernachlässigen.

Der eigentliche Effekt der Laserenergie besteht in der Erzeugung örtlich begrenzter Wärme auf der bestrahlten Gewebeoberfläche.

Im folgenden sind die zu beobachtenden Effekte bei der jeweiligen Aufheizung des Gewebes aufgeführt. Dabei sind die stärkeren Auswirkungen in ihren Randzonen von den jeweils schwächeren Effekten begleitet (*Steiner W 1997*).

- 45° C: Reversible Störung des Stoffwechsels der Zellen (Ödembildung).
- 50° C: Irreversible thermische Zellschädigung.
- 60° C: Proteindenaturierung, sichtbar an der typischen Weißfärbung von Gewebe (Koagulationszone); Blut verfärbt sich schwarz.
- 80° C: Bindegewebsfasern kontrahieren; Gewebe schrumpft; Gefäße ziehen sich zusammen.
- 100° C: Gewebswasser verdampft; es bilden sich Krater mit trockenem Randsaum.
- 250° C: Gewebe zersetzt sich und karbonisiert (Karbonisationszone).

Die therapeutischen Ziele können sein:

- Thermische Denaturierung von Tumormaterial (60° C).
- Verschluss von Blutgefäßen (Koagulation, 80 bis 100° C).
- Abtragung von Gewebe durch Verdampfen (Schneiden, Ablation, 100° C und darüber).

In der HNO-Heilkunde hat sich der CO₂-Laser bewährt, da seine thermische Schädigungszone sehr klein ist. Das Gewebe weist nach der Einwirkung des CO₂-Lasers eine Karbonisations- und Koagulationszone (zusammen unter 0,2 mm) und eine Ödemzone auf. Die Zone der Einwirkung beträgt insgesamt unter 0,5 mm. Somit kann der Laser zur Mikrochirurgie in Form eines ‚Lichtmessers‘ verwendet werden (*Rudert 1988*).

Das exzidierte Tumorgewebe kann histologisch beurteilt werden. Dabei ist die Aussagekraft an den Resektionsrändern durch die Einwirkzone des Lasers leicht eingeschränkt, aber trotzdem kann die Auswertung Hinweise geben, an welcher Stelle noch entartetes Gewebe belassen wurde.

Eine weitere, aber weniger effiziente Methode ist die Abtragung von Tumormasse durch Verdampfung und Karbonisierung. Die Nachteile liegen zum einen darin, dass eine histologische Beurteilung nicht möglich ist, zum anderen gestaltet sich die Methode als sehr zeitaufwendig (insbesondere bei größeren Tumoren). Man muss darüber hinaus sorgfältig die durch das verbrennende Gewebe entstehenden Dämpfe absaugen, um eine sekundäre Schädigung durch diese heißen Gase zu vermeiden (*Rudert 1994*).

Ein erfahrener Operateur kann mit dem Operationsmikroskop und an der Gewebereaktion während des Schneidens mit dem Laser erkennen, ob es sich um gesundes Gewebe oder Tumormasse handelt. Entartetes Gewebe lässt sich schlechter schneiden und karbonisiert langsamer als gesundes Gewebe. Daher ergibt sich eine ‚individuelle Chirurgie nach Maß‘ (*Steiner 1994*) bzw. eine ‚Chirurgie à la demande‘ (*Rudert und Werner 1994*).

Mit dem CO₂-Laser wird kontaktlos operiert, und die Einwirkung des Lasers verschließt offenbar nicht nur die Blut-, sondern auch die Lymphgefäße. Große Tumoren werden durchtrennt, und anhand der Gewebereaktion auf den Laser wird die Tumorausdehnung mit eventuell vorhandenen submukösen Tumorausläufern ermittelt. Aus den oben genannten Gründen kann diese Durchtrennung vorgenommen werden, da eine operationsbedingte Verteilung entarteter Zellen über das OP-Feld oder eine lymphogene Aussaat von

Tumorzellen mit der Folge einer Halsmetastasierung nicht begünstigt wird (*Shapshay 1989, Rudert 1994, Steiner W 1997*).

Als weiterer Vorteil des Lasers lässt sich die gute Übersicht des Operationsfeldes durch das weitgehende Fehlen von Blutungen anführen. Bei dem Schneiden mit dem Laser werden die Blutgefäße bis zu einer Größe von 0,5 mm unmittelbar verödet (*Grossenbacher 1985*), wodurch eine aufwendige und behindernde Blutstillung entfällt. Gleichzeitig wird der Blutverlust eingeschränkt, die Verwendung von Blutkonserven minimiert bzw. unnötig, und gesundes Gewebe wird geschont, welches bei einem Zugang von außen während einer konventionellen OP geopfert werden müsste (*Steiner W 1997, Gstöttner et al. 1998*).

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

Aber auch auf die Nachteile der lasermikrochirurgischen Vorgehensweise soll kurz eingegangen werden. Bautechnisch bedingt kann der Laser nur geradlinig angewendet werden. Das kann bei einem transoralen, endoskopischen Operationsverfahren Schwierigkeiten bereiten. Durch das Endoskop kann bei beengten anatomischen Gegebenheiten die Sicht auf den Tumor eingeschränkt sein oder sogar verhindert werden. Aber ein erfahrener Operateur kann sich durch manipulativen Druck von außen oft behelfen und die Tumorausdehnung trotz allem eindeutig beurteilen. Durch die mosaikartige Darstellung größerer Karzinome ist die Gefahr gegeben, dass unerfahrene Behandler Tumormasse nicht restlos resezieren, was jedoch unter allen Umständen vermieden werden muss (*Thumfart und Eckel 1990, Steiner W 1997*).

Grossenbacher (1985) und *Thumfart und Eckel (1990)* sehen die mikrochirurgische Laseroperation als sinnvolle Ergänzung zur konventionellen Chirurgie. Steiner geht sogar noch einen Schritt weiter und beschreibt diese Operationsmethode als eigenständiges Konzept.

II.4 Radiologische Therapieverfahren

Die Radiatio spielt ebenfalls eine große Rolle in der Behandlung von Kopf–Hals–Tumoren. Sie wird kurativ, palliativ oder adjuvant in Kombination mit Chirurgie oder Chemotherapie durchgeführt (*Strohl 1989*).

Die heute übliche computergestützte Planung und Dosisberechnung ermöglicht eine Dosisverteilung, die exakt an den Krankheitsherd angepasst ist und gesunde Gewebepartien schont.

Allerdings benötigt man für die Therapie von Plattenepithelkarzinomen eine hohe Dosis, da die Tumorzellen nur eine mittelmäßige Ansprechrate auf die Strahlung aufweisen (*Strohl 1989*). Dabei soll durch die Anwendung ionisierender Strahlung (aus Telekobaltgeräten) und die Absorption der Strahlungsenergie eine Schädigung der DNA hervorgerufen werden. Entweder erfolgt die Schädigung durch die Ionisation direkt oder aber durch Radikalbildung im wässrigen Milieu der Zelle und anschließende chemische Reaktion indirekt. Die Anwesenheit von Sauerstoff ist für diese Vorgänge scheinbar notwendig, da die Strahlungsauswirkungen bei oxygenierten Zellen höher sind als bei hypoxischen (*Ang et al. 1985*).

Die Gesamtdosis der Bestrahlung wird auf einzelne Fraktionen verteilt, um zwei Effekte zu erreichen. Auf der einen Seite soll dem gesunden Gewebe Zeit zur Regeneration gegeben werden (‚Elkind-Erholung‘), und auf der anderen Seite will man so auch diejenigen Tumorzellen treffen, die sich zum Zeitpunkt der vorangegangenen Bestrahlung in einem strahlenresistenten Abschnitt des Zellzyklus befanden (*Streffer 1996*).

Der Bestrahlungsplan sieht in der Regel fünf gleich starke Fraktionen pro Woche vor. Die Bestrahlung wird so lange fortgesetzt, bis die volle Tumordosis appliziert wurde. Bei großen Tumoren wird eine hyperfraktionierte Radiatio durchgeführt, bei der zwei Bestrahlungen pro Tag stattfinden (*Strohl 1989*).

Die Fortschritte in der Chirurgie, insbesondere der Laserchirurgie, stehen in direkter Konkurrenz zur Strahlenbehandlung. Vergleichbar gute onkologische Ergebnisse wie durch die Operation werden durch die Bestrahlung nur bei glottischen Tumoren des Stadiums T₁-N₀, unter Umständen auch noch im Stadium T₂-N₀ erzielt. Der sonst angeführte gute Funktionserhalt, der mit der Strahlentherapie zu erreichen ist, wird auch durch die Laserchirurgie erzielt.

Bei allen anderen Tumorlokalisationen und –stadien, insbesondere bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen, ist die operative Therapie mit Tumorresektion und Neck dissection der alleinigen Radiotherapie eindeutig überlegen (*Chilla 1991, Boenninghaus 1996*).

Auch der medizinische Umgang mit radiogenen Karzinomen, die nach einer Latenzzeit von fünf bis zehn Jahren entstehen können, sprechen immer mehr gegen eine alleinige Radiotherapie bei kleinen, operablen Tumoren. Speziell aus diesem Grund sollte diese Behandlung nur auf Patienten im fortgeschrittenen Alter und/oder mit schlechtem Allgemeinzustand beschränkt bleiben.

Eine palliative Bestrahlung bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung wird dann durchgeführt, wenn diese eine Operation ablehnen oder ihre körperliche Verfassung ein chirurgisches Vorgehen in Allgemeinnarkose nicht zulässt.

Ein Nachteil der Radiotherapie ist die durch sie hervorgerufene Ausbildung von lange anhaltenden Ödemen, die eine lokale Überwachung und Rezidiventdeckung erschweren und teilweise eine Tracheotomie erforderlich machen. Weitere unangenehme Nebenwirkungen sind mögliche Osteoradionekrosen, Dysphagien, Ageusien, Mukositis, überempfindliche Mukosa oder eine Xerostomie. Dies bedingt in der Regel eine stark erhöhte Kariesanfälligkeit. Die reduzierte Mobilität der Zunge, der Lippen und des Kiefers, die erschwerte Nahrungsaufnahme und ein beeinträchtigt äußeres Erscheinungsbild stellen erhebliche Probleme für die Patienten dar (*Becker 1989, Strohl 1989, Epstein et al. 2001, Ehrenfeld und Prein 2002*).

II.5 Chemotherapie

Es wurden viele Therapieansätze zur Behandlung mit Zytostatika erarbeitet und laut *Steiner (1994)* lässt sich nachfolgendes festhalten:

„Aus dem umfangreichen Schrifttum geht bisher folgendes hervor: Die Chemotherapie vor Bestrahlung und/oder Operation zeigt keine nachteiligen Effekte, operative, besonders rekonstruktive Maßnahmen sind nicht limitiert, die Wundheilung wird nicht negativ beeinflusst.“

Allerdings ist die Anwendung von Zytostatika in Form einer Chemotherapie sehr umstritten. Gängige Zytostatika bei Kopf-Hals-Tumoren sind neben Carboplatin, Methotrexat und Bleomycin die am häufigsten angewendeten 5-Fluoruracil und Cisplatin (*Ganzer et al. 1987*). Mit dieser Kombination, die am wirksamsten ist, hat *Laccourreye et al.* die besten Ansprechraten bei Hypopharynxkarzinomen erzielt (*Laccourreye 1985*). Jedoch wird die Kombination aus 5-Fluoruracil mit Carboplatin besser vertragen als die mit Cisplatin (*Welkoborsky 1992*).

Eine Monotherapie mit Zytostatika führte aber noch nicht nachweislich zur Verlängerung der Überlebenszeit (*Kleinsasser 1987, Volling et al. 1990, Jacobs 1991*). Indes ist eine Polychemotherapie wirksamer als eine Monotherapie (*Schröder et al. 1986*), und auch durch mehrere Zyklen kann die Effektivität gesteigert werden (*Steiner 1994*).

Aber die Erhöhung der Dosis ist andererseits nicht ohne weiteres möglich, da schwere Nebenwirkungen wie Bahnung von Zweittumoren, Myelosuppression, Otoneuro- und Nephrotoxizität, Mukositiden, Übelkeit, Thrombozytopenie und Alopezie dies verhindern (*Metelmann 2000*).

Derzeit wird die Chemotherapie entweder mit einer Operation oder einer Radiatio kombiniert, oder sie dient in der Palliativmedizin der Tumorverkleinerung, Verminderung der Beeinträchtigung beim Schlucken, Atmen und Sprechen oder der Linderung von Schmerzen (*Kleemann et al. 1994, Metelmann 2000*).

II.6 Kombinationstherapie

Eine größere Rolle als die alleinige Bestrahlung spielt die Radiotherapie in der Kombinationstherapie, bei der zusätzlich eine Operation erfolgt.

Diese Behandlungsform hat sich vor allem bei fortgeschrittenen Karzinomen mit Lymphknotenbefall und auch Fernmetastasen bewährt.

Grundsätzlich können folgende Kombinationen angewendet werden (*Kleinsasser 1987*):

- Vorbestrahlung mit voller Tumordosis und anschließender Operation.
- Operation und Nachbestrahlung mit voller Tumordosis (auch mit Afterloading).
- Sandwich-Technik (Aufteilung der Tumordosis in Vor- und Nachbestrahlung mit dazwischen liegender Operation).

Ziel der Vorbestrahlung liegt in der Lymphstase und einer primären Tumorverkleinerung.

Durch die Lymphstase soll eine Ausschwemmung von Tumorzellen in die Peripherie verhindert und bereits verstreute Zellen vernichtet werden. Die Tumorverkleinerung geht mit einer Vernichtung der entarteten Zellen im Tumorzentrum einher, aber auch die in die Peripherie reichenden Tumorzapfen, die dem Operateur möglicherweise entgehen, sollen vernichtet werden.

Jeder Vorbestrahlung geht eine Tumormarkierung voraus, um auch nach der Bestrahlung (Tumorverkleinerung) die Ausgangsausdehnung des Tumors zu erkennen und den Sicherheitsabstand richtig zu wählen. Denn auch nach einer Bestrahlung muss der Tumor in der gleichen Ausdehnung reseziert werden wie bei einer alleinigen operativen Behandlung (*Jahnke 1978*).

Ein großes Problem entsteht durch die Vorbestrahlung. Dies liegt in der zeitlichen Verzögerung, bis die Operation durchgeführt werden kann, d.h. in der allmählichen Vernarbung des Bestrahlungsgebiets, was die chirurgische Behandlung erheblich erschwert.

Mit der Nachbestrahlung soll erreicht werden, eventuell verbliebene Tumorreste und intraoperativ ausgeschwemmte entartete Zellen zu zerstören.

Somit kann ein mögliches regionäres oder lymphogenes Rezidiv verhindert werden. Hier zeigt sich das größte Problem in der schlechten Durchblutung und der daraus resultierenden geringeren Sauerstoffversorgung und verzögerten Wundheilung des operierten Gebietes.

Mit der Sandwich-Technik will man die Vorteile der vorher beschriebenen Therapien vereinigen und deren Nachteile minimieren.

Es sollen präoperativ eine Lymphstase und Tumorverkleinerung erreicht und postoperativ Reste vital entarteter Zellen vernichtet werden. Zusätzlich strebt man eine verringerte präoperative Vernarbung im Bereich des Tumors an.

Die in dieses Verfahren gesetzten Erwartungen wurden aber nicht erfüllt, da die erhoffte Verminderung von Lymphknotenmetastasen nicht nachgewiesen werden konnte (*Kleinsasser 1987*).

Die Salvage-Technik wurde den drei oben genannten Konzepten nicht zugerechnet, da sie nicht von vornherein vorgesehen, sondern nachträglich aus der Not heraus eingeleitet wird.

Bestehen während oder nach der Operation Zweifel, ob der gesamte Tumor entfernt werden konnte, wird der Operation zusätzlich eine Bestrahlung angeschlossen, um Tumorreste und unerkannte Rezidive zu beseitigen.

Die umgekehrte Variante ist ebenso möglich.

Ist die primäre, in kurativer Intention erfolgte Radiatio nicht erfolgreich, kann eine Operation nachgeschaltet werden. Dabei ist zu beachten, dass die Erfolgsaussichten bei einem Larynxkarzinom signifikant höher liegen als bei einem Hypopharynxkarzinom (*Pawlik et al. 2000*).

Die Kombination von Chemotherapie und Radiatio kann als sequentielle (adjuvant oder neoadjuvant) oder simultane Radio-Chemotherapie erfolgen.

Die rasch alternierende Therapie wird als Zwischenform der beiden erstgenannten Radio-Chemotherapieformen angewendet.

Die simultane Radio-Chemotherapie geht zwar mit vermehrten Nebenwirkungen einher, aber die Gesamtbehandlungsdauer ist dafür kürzer. Zudem zeigen sich bessere Ergebnisse als bei der sequentiellen Radio-Chemotherapie.

II.7 Palliative Maßnahmen

Unter palliativer Behandlung von Patienten mit inkurablen Karzinomen des Aero-Digestivtrakts versteht man grundsätzlich die Behandlung der negativen Symptome des Tumorwachstums, ohne aber die Ursache, also den Tumor, kurativ therapieren zu können.

Meist geht es darum, die Vitalfunktionen zu erhalten (z.B. Freihaltung der Atem- und Schluckwege) und Schmerzen zu lindern (*Bier 1994*), aber nicht unbedingt um eine deutliche Lebensverlängerung für den Patienten. Wesentlich ist aber auch hier die Frage der Lebensqualität.

Gotay und Moore (1992) beschreiben die Lebensqualität als einen Zustand von physischem, psychischem und sozialem Wohlbefinden, in dem der Patient in der Lage ist, alltägliche Aktivitäten auszuführen.

Ein für den Patienten befriedigendes Therapieresultat in funktioneller Hinsicht und/oder die Kontrolle der Krankheit bzw. der therapiebezogenen Nebenwirkungen sollten gewährleistet sein.

Ist ein Tumor nicht mehr resezierbar, liegt das meist an einer Infiltration der Schädelbasis, der prävertebralen Faszie oder der paraspinalen Muskulatur.

Auch die Größe, d.h. genau die Ausdehnung und der Befall benachbarter Strukturen stellen einen limitierenden Faktor dar, weil dann den Fragen der plastischen Deckung, des Funktionserhalts und der Lebensqualität nicht aus dem Wege gegangen werden kann (*Fortunato und Ridge 1995*).

In der Studie von *Aird et al. (1983)* klagten von 150 Patienten mit inkurablen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich 50% über Schmerzen, 38% über Dysphagien, 28% über eine Verlegung der Atemwege, 14% über eine Candida-Besiedlung der Tumorwunde, 12% über Übelkeit und Erbrechen und 10% über Xerostomie.

Bisher gibt es zwar verschiedene Ansätze, um diesen Patienten zu helfen und deren Leid zu mindern, aber auf der anderen Seite gibt es kaum Studien über die Erfolge und die Lebensqualität dieser Patienten nach den Therapien. Daher kann man auch keine Empfehlung für eine der bekannten Therapieformen geben. Gängige Therapien sind die konventionelle Chirurgie, die Radio-(Chemo)Therapie, die alleinige Chemotherapie oder die Laserchirurgie in Form des Tumordebulking (*Bier 1994*).

Wie schon im *Abschnitt II.4* erläutert, lässt sich aus der Literatur entnehmen, dass die alleinige Chemotherapie keinen gesicherten Erfolg bei der kurativen Behandlung von Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen bringt.

Die Chemotherapie dient in der Palliativmedizin zur Minderung der Symptome des Tumorwachstums, indem es bei Respondern zu merklichen Remissionen des Tumors kommen kann (*Kleemann et al. 1994, Metelmann 2000*). Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist aber nicht zu realisieren (*Steiner 1994*).

Dasselbe gilt für die Radiotherapie, bei der durch die Applikation der ionisierenden Strahlung eine Remission des Tumors erreicht werden soll. Jedoch ist leider oft keine Strahlentherapie mehr möglich, wenn schon in vorher durchgeführten Therapien auf eine Radiatio zurückgegriffen wurde (*Fortunato und Ridge 1995, Schleicher et al. 2001*).

Neue Möglichkeiten ergeben sich durch die Anwendung des CO₂-Lasers. Bei der Debulking-Methode wird die Tumormasse karbonisiert und abgetragen, bis die Atem- und Schluckwege wieder durchgängig sind. Dabei wird nicht auf eine komplette Resektion des Tumors Wert gelegt (*Rudert 1994*).

Neben diesen Maßnahmen kann man medikamentös die Übelkeit und die Candida-Besiedlung sehr gut behandeln (*Love/ 2000*). Mit künstlichem Speichel kann dem Patienten gegen die Xerostomie nach Chemo- oder Radiotherapie geholfen werden.

Eine effektive Gestaltung der medikamentösen Schmerzbehandlung beschränkt sich nicht nur auf die Gabe von Analgetika, sondern es sollten auch Antiphlogistika, Muskelrelaxanzien, Neuroleptika, Antidepressiva und Sedativa zum Einsatz kommen. Die Einnahme erfolgt nicht nach Bedarf, sondern nach Stundenplan. Opiate und Opioide sollten rechtzeitig und in ausreichender Dosierung verwendet werden, auf Placebos wird verzichtet (*Bier 1994*).

Bei der Rehabilitation, Reintegration und Behandlung von Depressionen muss sowohl die Familie und Verwandtschaft als auch ein Team von Psychologen, Sozialarbeitern, Physiotherapeuten und Zahnärzten zusammenarbeiten (*Fortunato und Ridge 1995*).

II.8 TNM-Klassifikation (UICC, 1997)

II.8.1 Einteilung der möglichen Erkrankungsbezirke und Unterbezirke

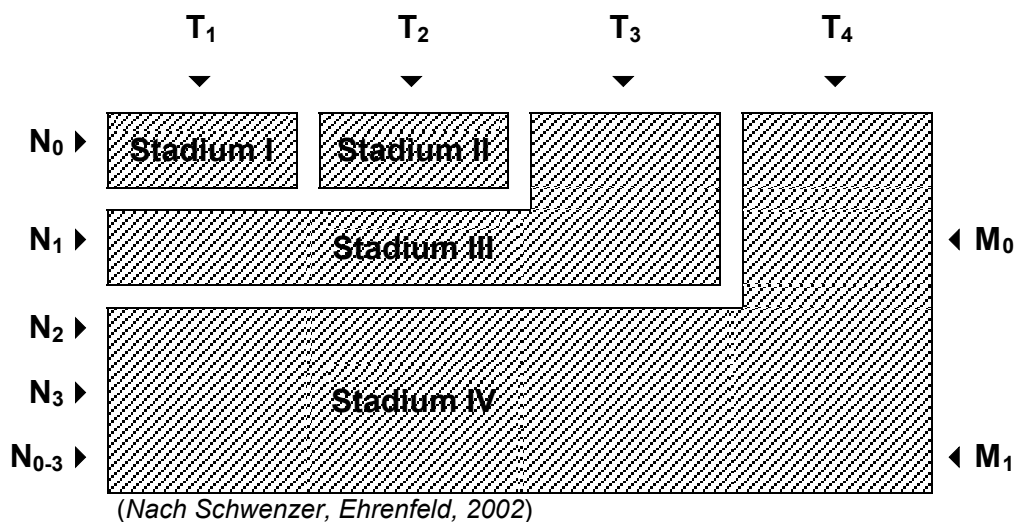
Kehlkopfkarzinom:

- Supraglottis
Suprahyoidale Epiglottis
Aryepiglottische Falte, laryngealer Anteil
Arythenoidgegend
Infrahyoidale Epiglottis
Taschenfalten
- Glottis
Stimmlippen mit vorderer und hinterer Kommissur
- Subglottis

Hypopharynxkarzinom:

- Karzinom des Sinus piriformis, der Hypopharynxhinterwand oder der Postcricoidgegend

II.8.2 Stadieneinteilung



II.8.3 T – Tumor

- T_X Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T₀ Kein Anhalt für Primärtumor
- T_{IS} Carcinoma in situ
- T₁ Tumor auf einen Unterbezirk begrenzt,
kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung
Beim Stimmlippen-CA: Stimmlippe beweglich
T_{1a/b}: Befall einer / beider Stimmlippe
- T₂ Tumor auf zwei Unterbezirke ausgedehnt oder größer als 2 cm,
aber kleiner als 4 cm in größter Ausdehnung
Bei Stimmlippenbefall: Stimmlippe eingeschränkt beweglich
- T₃ Tumor in mehr als zwei Unterbezirken, auf den Larynx begrenzt,
größer als 4 cm in größter Ausdehnung
Bei Stimmlippenbefall: Stimmlippe fixiert
- T₄ Tumor hat die Grenzen des Organs verlassen
oder ist in den Knorpel eingebrochen

II.8.4 N – Regionäre Lymphknoten

- N_X regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N₀ keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N₁ eine ipsilaterale Lymphknotenmetastase (< 3 cm)
- N₂ a) eine ipsilaterale Lymphknotenmetastase (> 3 cm, aber < 6 cm)
b) mehrere ipsilaterale Lymphknotenmetastasen (< 6 cm)
c) bi- oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen (< 6 cm)
- N₃ Lymphknotenmetastasen größer als 6 cm

II.8.5 M – Fernmetastasen

- M_X Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M₀ keine Fernmetastasen
- M₁ Fernmetastasen

II.9 Weitere Begriffserklärungen zur differenzierten Tumoreinteilung

II.9.1 Definition Zweittumor

1. Beide Tumoren müssen histologisch maligne sein.
2. Die Tumoren müssen durch eine intakte gesunde Mukosa von mindestens 2 cm Breite voneinander getrennt sein.
3. Es darf sich nicht um eine Metastase des Primärtumors handeln.

II.9.2 Definition Rezidiv

1. Beide Tumoren müssen histologisch gleichartige Tumoren sein.
2. Wiederauftreten des Tumors am gleichen Ort oder im gleichen Organ.
3. Wiederauftreten nach vorausgegangener radikaler Behandlung.

II.9.3 Definition Spätrezidiv

1. Beide Tumoren müssen histologisch gleichartige Tumoren sein.
2. Wiederauftreten des Tumors am gleichen Ort oder im gleichen Organ.
3. Wiederauftreten frühestens 5 Jahre nach vorausgegangener radikaler Behandlung.

III. MATERIAL UND METHODEN

III.1 Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Krankenakten von 30 Patienten ausgewertet, die sich in den Jahren 1994 bis 1996 zur operativen Therapie in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg in Behandlung befanden. Es handelte sich dabei um Patienten mit einem Hypopharynx-, Larynx- und/oder Tracheakarzinom, bei denen bereits im Vorfeld alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft worden waren. Daher konnte nur noch eine palliative Behandlung durchgeführt werden, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern bzw. zu erhalten.

Auf Grund des palliativen Charakters der Rezidivbehandlung wurde die Operationstechnik mit dem CO₂-Laser angewendet, bei der die Tumormasse abgetragen und karbonisiert wird.

In einigen Fällen wurde die Laserchirurgie auch mit konventioneller Chirurgie, Radiatio und/oder Chemotherapie kombiniert.

Bei allen Patienten, die nicht mehr zur regelmäßigen Kontrolle in die HNO-Klinik kamen, wurde eine Anfrage an die Stadt- und Gemeindeverwaltung des zuletzt angegebenen Wohnorts verschickt. Mit Erhalt der letzten Benachrichtigungen endete die Nachbeobachtungszeit im September 2000.

Es ergaben sich somit Nachbeobachtungszeiten von wenigen Tagen, wenn der Patient nach der letzten Operation verstarb, bis hin zu maximal 6 Jahren.

III.2 Allgemeine Datenerhebung als primäre Patientenselektion

Als erstes wurde anhand der OP-Bücher der Jahre 1994 bis 1996 eine Liste aller Patienten erstellt, die in diesem Zeitraum laserchirurgisch behandelt wurden.

Im zweiten Schritt konnten dann alle Akten nach den Kriterien ‚Tumorrezidiv im Hypopharynx, Larynx und/oder Trachea mit gleichzeitiger symptomatischer oder palliativer Laserchirurgie‘ durchsucht werden. Das Ergebnis waren 30 Patienten, deren Krankheitsverlauf in dieses Raster passte.

Als dritter Arbeitsgang erfolgte nun die spezielle Datenerhebung nach einem vorher ausgearbeiteten Auswertungsbogen.

III.3 Spezielle Datenerhebung

Im Vorfeld der Aktensuche wurde ein für diese Studie zweckmäßiger Erhebungsbogen in Form eines Datenblatts in Excel erstellt, in das gemäß der Fragestellung alle relevanten Daten eingetragen wurden.

Die Daten stammen aus den Untersuchungsaufzeichnungen zu Beginn der Behandlung, den OP-Berichten und den Aufzeichnungen während des stationären Aufenthalts und der ambulanten Nachuntersuchungen.

Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Tumorlokalisierung, TNM-Klassifikation und Behandlungsmethode, sowie die Hospitalisationsdauer und die nach der Operation resultierende Lebensqualität gelegt.

Die Lebensqualität der Erkrankten wurde anhand der Stimmbildung, der Schmerzen und der evtl. bestehenden Atemnot und Mundtrockenheit versucht zu beschreiben.

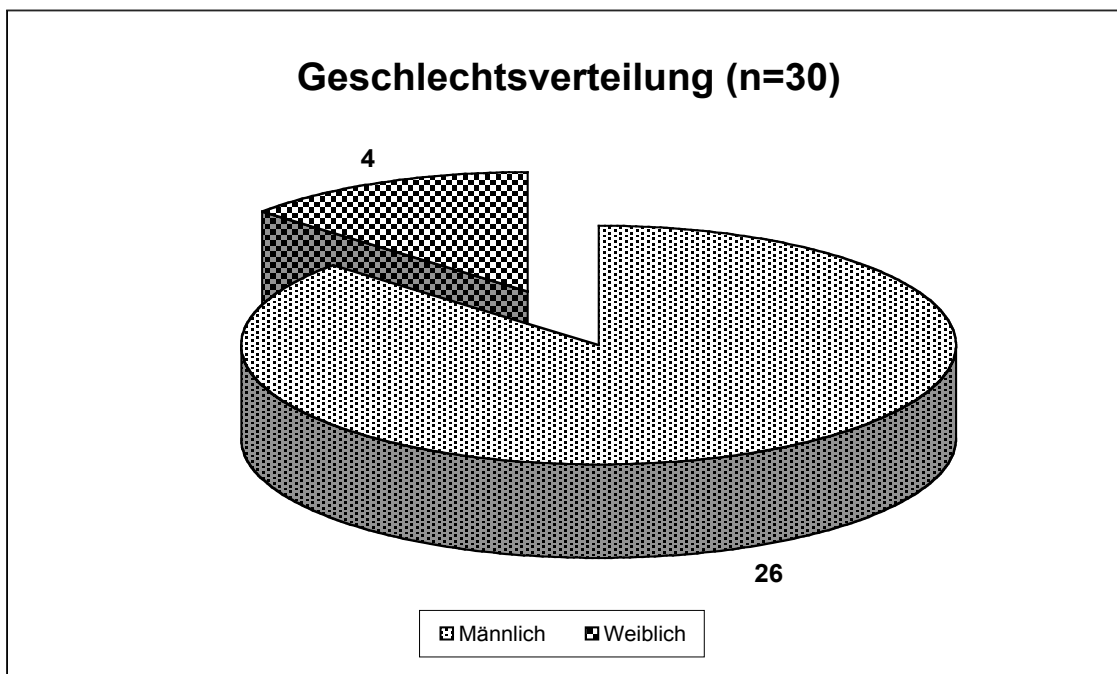
Nach der Erhebung aller Daten aus den Akten konnte dann anhand des Excel-Datenblatts die Auswertung beginnen.

Das größte Problem stellte sich bei der Auswertung der Lebensqualität. Durch die differierenden subjektiven Schilderungen der Patienten und die nicht immer vollständigen Aufzeichnungen der Behandler konnten oft keine Angaben zu den einzelnen Parametern gefunden werden. Entweder wurde während der Behandlung nicht danach gefragt, oder aber die Kooperation des Patienten war nicht gegeben.

IV. ZUSAMMENSETZUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS

IV.1 Geschlechtsverteilung

Von insgesamt 30 Patienten waren 86,6% (n=26) Männer und 13,4% (n=4) Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis von 6,5 : 1.



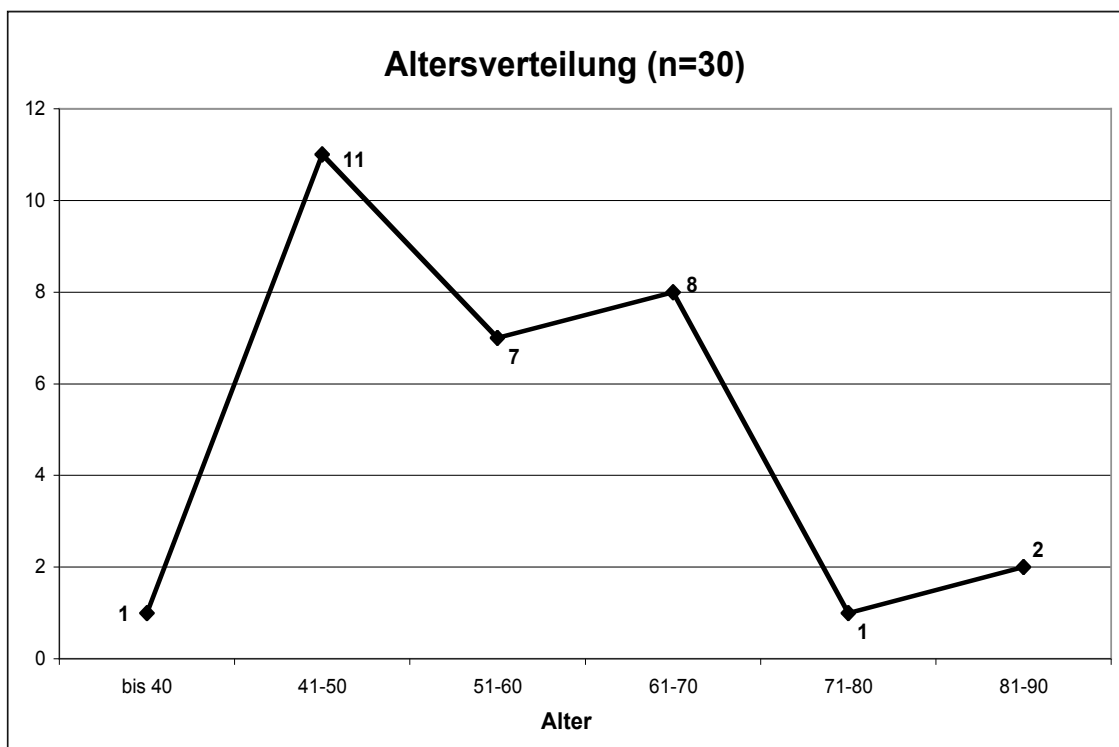
IV.2 Altersverteilung

Das Alter der Patienten bei der Erstbehandlung lag im Durchschnitt bei 57,3 Jahren.

Der jüngste Mann war 36, der älteste 83 Jahre alt. Der Median betrug 56 Jahre.

Bei den Frauen reichte die Altersspanne von 54 bis 68 mit einem Median von 64 Jahren.

Nur 3,3% der Patienten waren unter 40 Jahre alt, und 10% waren älter als 70 Jahre.

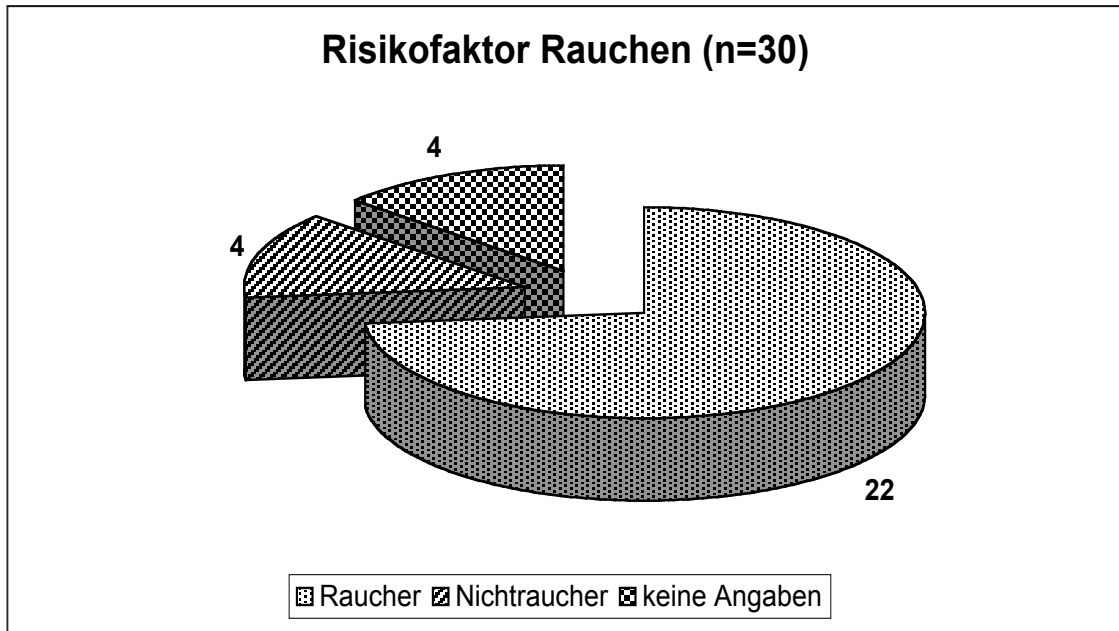


IV.3 Kardinale Risikofaktoren

IV.3.1 Rauchen

Über 73% der Patienten gaben an, vor der Erstbehandlung geraucht zu haben, viele davon waren starke Raucher.

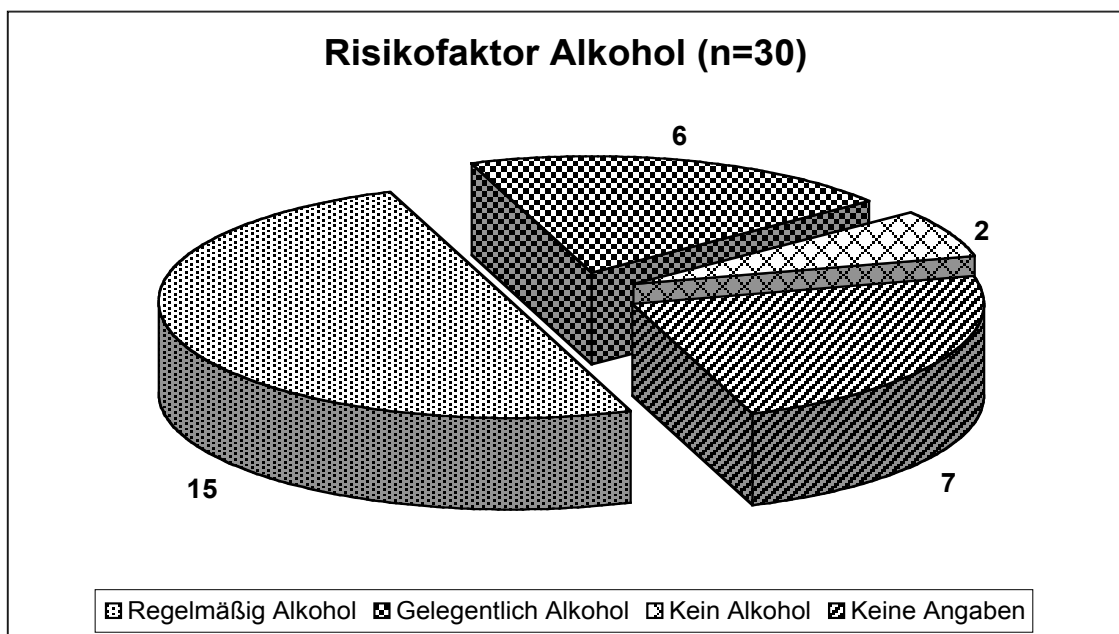
Jeweils über 13% waren Nichtraucher, oder es fanden sich keine Angaben über die Rauchgewohnheiten in den Patientenakten.



IV.3.2 Alkohol

Die Hälfte aller Patienten trank regelmäßig auch größere Mengen Alkohol, nur knapp 7% hatten vor der Erstbehandlung nie Alkohol zu sich genommen.

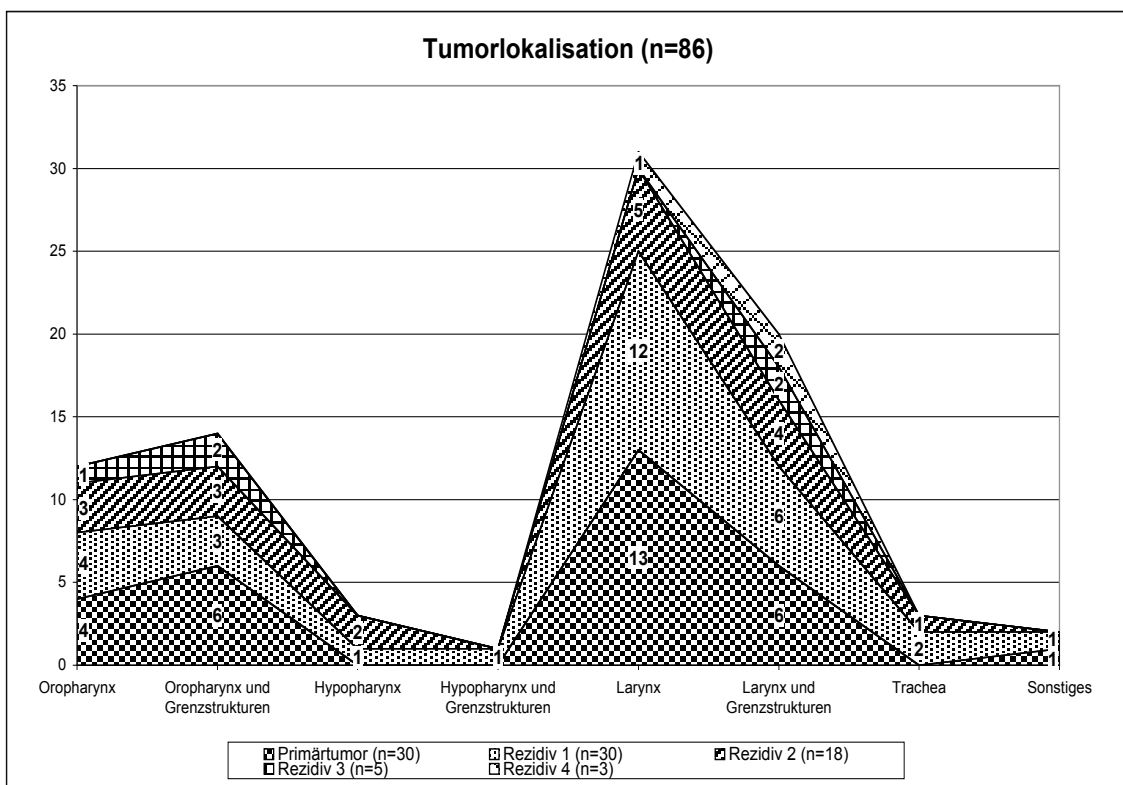
20% der Betroffenen gaben an, gelegentlich Alkohol zu trinken und bei gut 23% fanden sich keine Angaben zum Alkoholkonsum in den Aufzeichnungen.



IV.4 Tumorlokalisation

Bei den Tumoren, die nach der Erstbehandlung therapiert wurden, handelte es sich bei sieben um Zweittumore, und bei vieren um ein gleichzeitiges Auftreten von einem Zweittumor und einem Rezidiv. Ansonsten wurde immer ein Rezidiv des Primärtumors diagnostiziert.

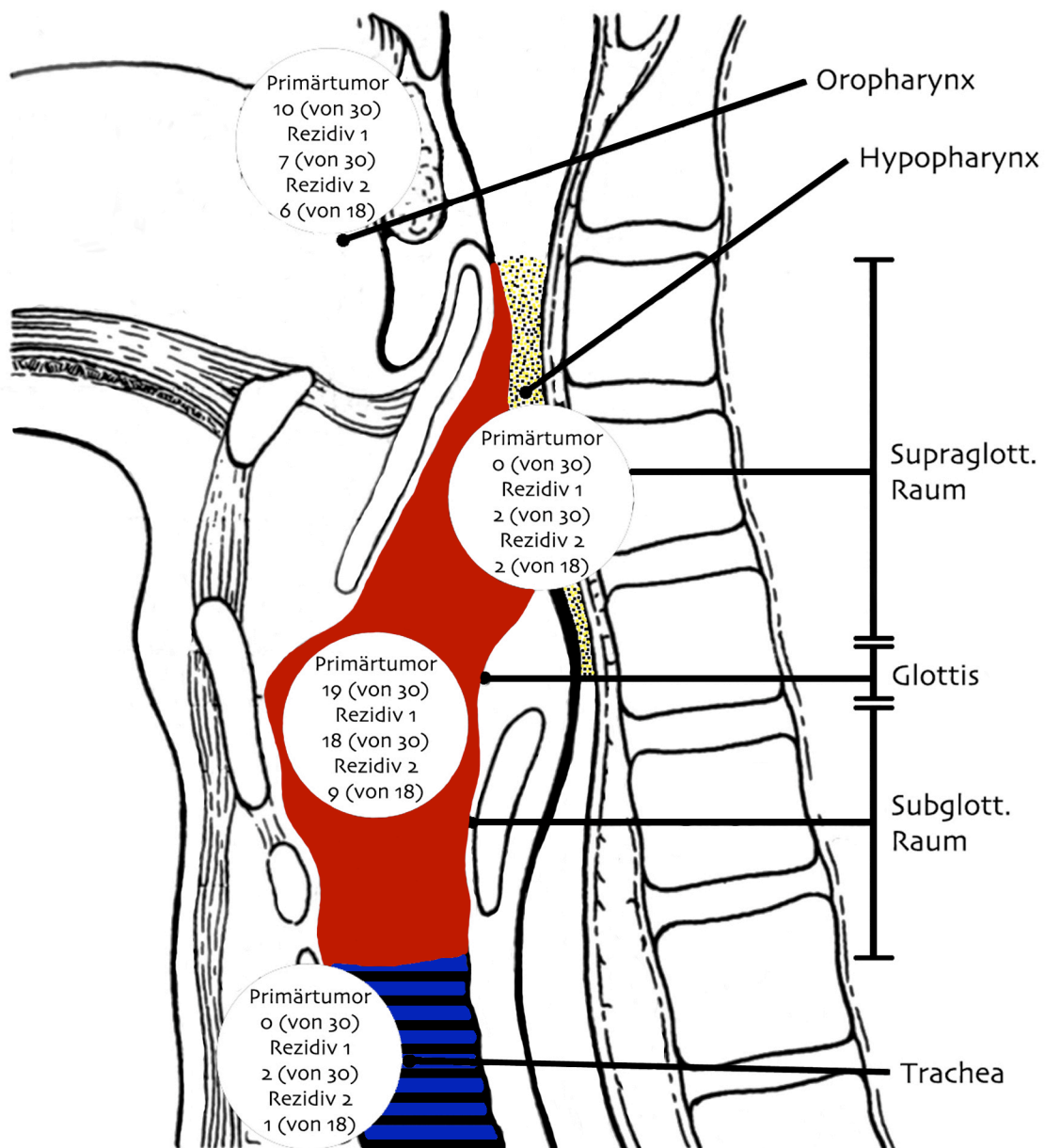
Die Erstmanifestation fand sich bis auf eine Ausnahme immer im Oropharynx oder im Larynx, und dann oft vergesellschaftet mit einem Ausläufer in den Hypopharynx oder die Trachea.



Dasselbe Bild zeigte sich beim ersten Rezidiv, wobei aber auch solitäre Rezidive im Hypopharynx inklusive Grenzstrukturen (n=2) oder der Trachea (n=2) zu beobachten waren.

Auch beim zweiten Rezidiv war die bevorzugte Lokalisation der Oropharynx oder der Larynx, solitär im Hypopharynx fanden sich zwei Rezidive und in der Trachea eines.

Bei den folgenden Rezidiven wiederholte sich wie bei der Erstbehandlung die ausschließliche Verteilung der Rezidive auf den Oropharynx und den Larynx. Aber auf Grund der geringen Anzahl ist diese Aufteilung nicht sehr aussagekräftig.



Tumorlokalisationen des Primärtumors sowie des ersten und zweiten Rezidivs

(Grafik aus Boenninghaus 1996).

IV.5 TNM-Stadien

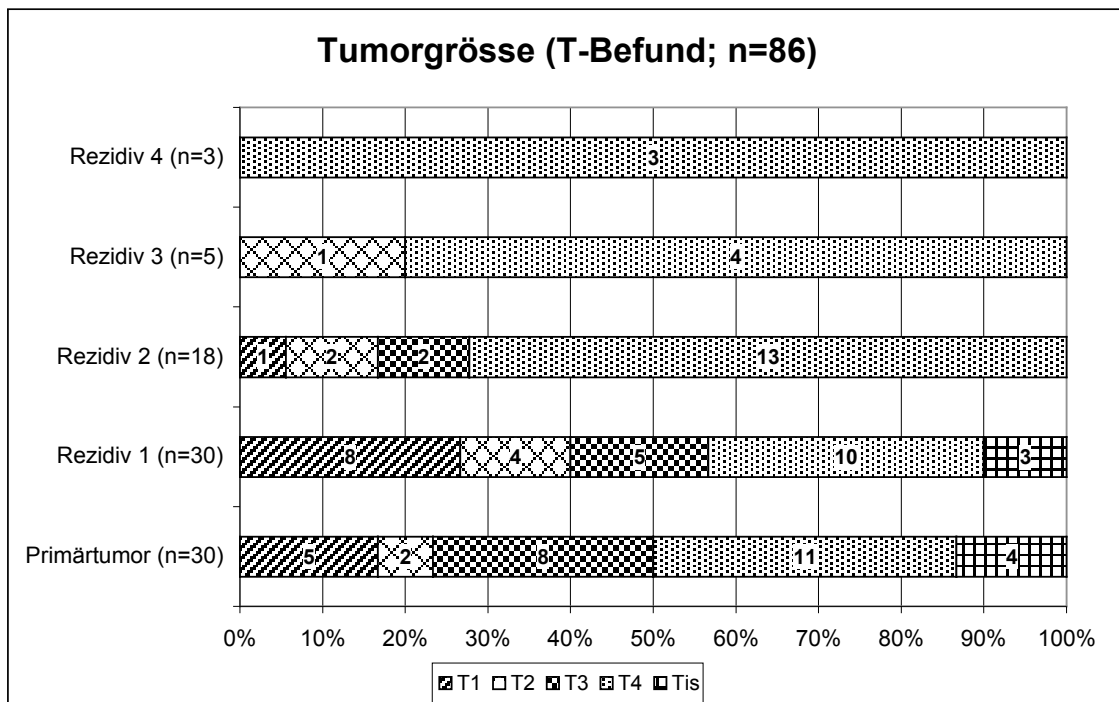
IV.5.1 Tumorgröße

Die 86 klassifizierten Karzinome zeigten bei der Erstbehandlung und dem ersten Rezidiv eine ausgeglichene Verteilung. Nur die acht T₃-Tumore bei der Erstbehandlung und die acht T₁-Tumore beim ersten Rezidiv fallen auf.

Ab dem zweiten Rezidiv stieg die Anzahl der T₄-Tumore rapide bis auf 100% beim vierten Rezidiv an.

Andererseits wurde aber bei der Tumornachsorge das Rezidiv oft schon im T₁-, T₂- oder T_{is}-Stadium festgestellt.

Selbst bei den fünf Drittrezidiven gelang es noch, eins davon im T₂-Stadium zu erkennen und palliativ laserchirurgisch zu entfernen.

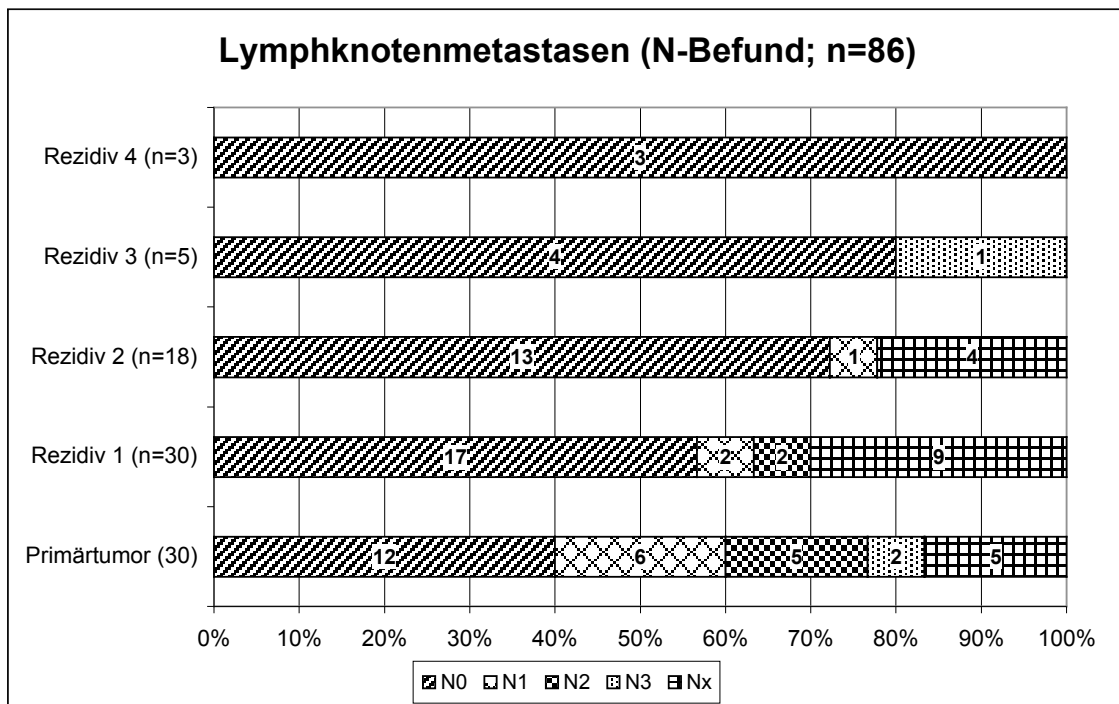


IV.5.2 Lymphknotenmetastasen

Ein jeweils etwa gleich großer Teil der Tumoren wurde in einem Stadium erkannt, in dem es entweder noch nicht zu einer Metastasierung in die Lymphknoten gekommen war, oder aber ein N₁-, N₂- oder N₃-Befund gestellt wurde. Der Prozentsatz von 40% mit einem N₀-Befund beim Ersttumor nahm kontinuierlich bis auf 100% beim vierten Rezidiv zu, was mit den zuvor durchgeführten Neck dissections, dem engmaschigen Recall und der damit möglichen hohen Rezidivfrüherkennung zusammenhing.

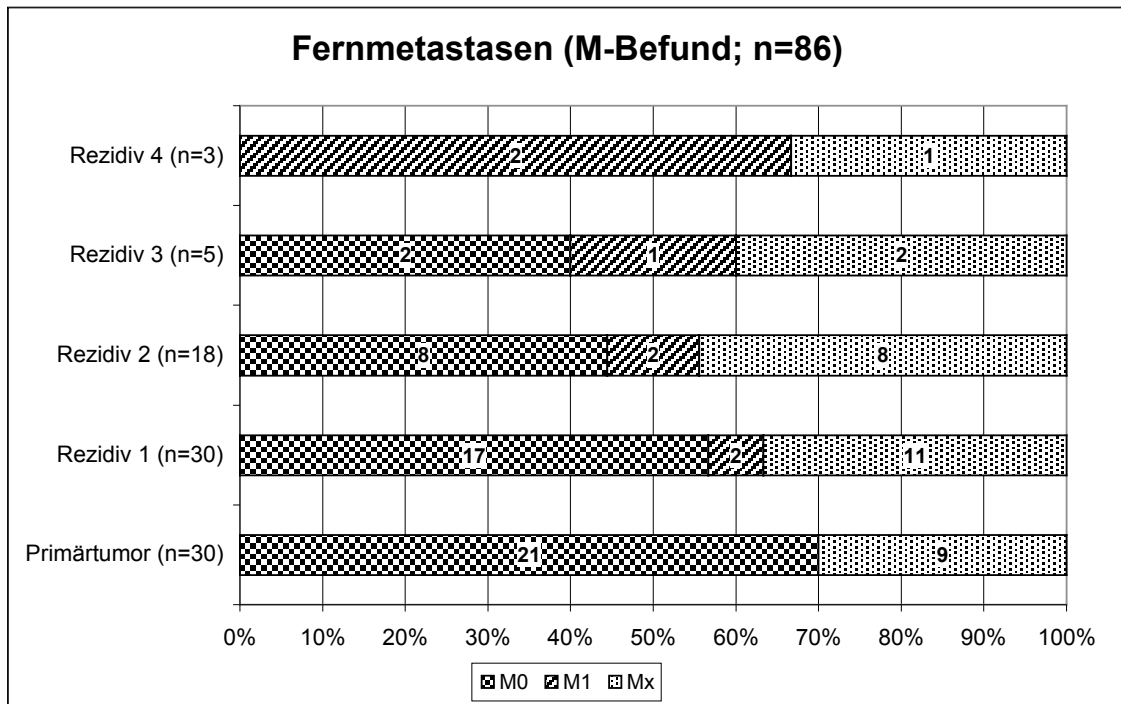
Gleichzeitig nahm die Anzahl an N₁-, N₂- und N₃-Stadien kontinuierlich ab.

Ein ebenfalls nicht zu vernachlässigender Anteil an N_x-Stadien fand sich bei dem Primärtumor sowie dem ersten und zweiten Rezidiv.



IV.5.3 Fernmetastasen

Bei den Fernmetastasen zeigte sich eine Verteilung der Befunde, die genau in den Ablauf bei Tumorrezidiven passt.



Die Rate der Patienten, bei denen keine Fernmetastasen festgestellt werden konnten, sank seit der Diagnose des Primärtumors bis zum vierten Rezidiv von 70% auf 0%.

Genau entgegengesetzt stieg die Rate der Fernmetastasen von 0% auf 66,7%. Bei 30% bis über 44% der Patienten konnte eine Fernmetastasierung nicht sicher beurteilt und diagnostiziert werden.

Je länger sich also die Krankheit hinzieht und je mehr Rezidive bei einem Patienten auftreten, desto häufiger werden Fernmetastasen diagnostiziert.

Dabei bleibt der Prozentsatz an nicht beurteilbaren Metastasen (M_x-Befund) wie z.B. in der Lunge oder in den Knochen in etwa gleich groß.

IV.5.4 Kombination T- und N-Klassifikation

	N ₀					N ₁					N ₂					N ₃					N _x				
	P	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
T₁	5	6	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	15,2%					1,3%					0%					0%					1,3%				
T₂	2	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11,4%					0%					0%					0%					0%				
T₃	2	4	2	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	10,1%					2,5%					2,5%					1,3%					2,5%				
T₄	3	3	8	3	3	4	1	1	0	0	3	2	0	0	0	1	0	0	1	0	0	4	4	0	0
	25,4%					7,6%					6,3%					2,5%					10,1%				

Legende: P = Primärtumor, R₁ = 1. Rezidiv, R₂ = 2. Rezidiv, R₃ = 3. Rezidiv, R₄ = 4. Rezidiv

Die Tabelle spiegelt die Zusammensetzung der T- und N-Klassifizierungen der Primärtumore und der Rezidive eins bis vier wider. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die 79 operierten Karzinome.

Von den insgesamt 86 operierten Tumoren wurden vier Primärkarzinome und drei Erstrezidive als Carcinoma in situ ohne weitere Angaben von Lymph- oder Fernmetastasen eingestuft. Diese wurden in dieser Übersicht von der Gesamtzahl der operierten Tumoren abgezogen.

Hier zeigt sich, dass sich knapp über ein Viertel der operierten Karzinome im T₄-Stadium befand, aber die Lymphknoten nicht befallen waren. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass den Rezidivbehandlungen oft eine Neck dissection vorausgegangen war, die das Ergebnis verfälscht, da keine Lymphknoten mehr vorhanden waren.

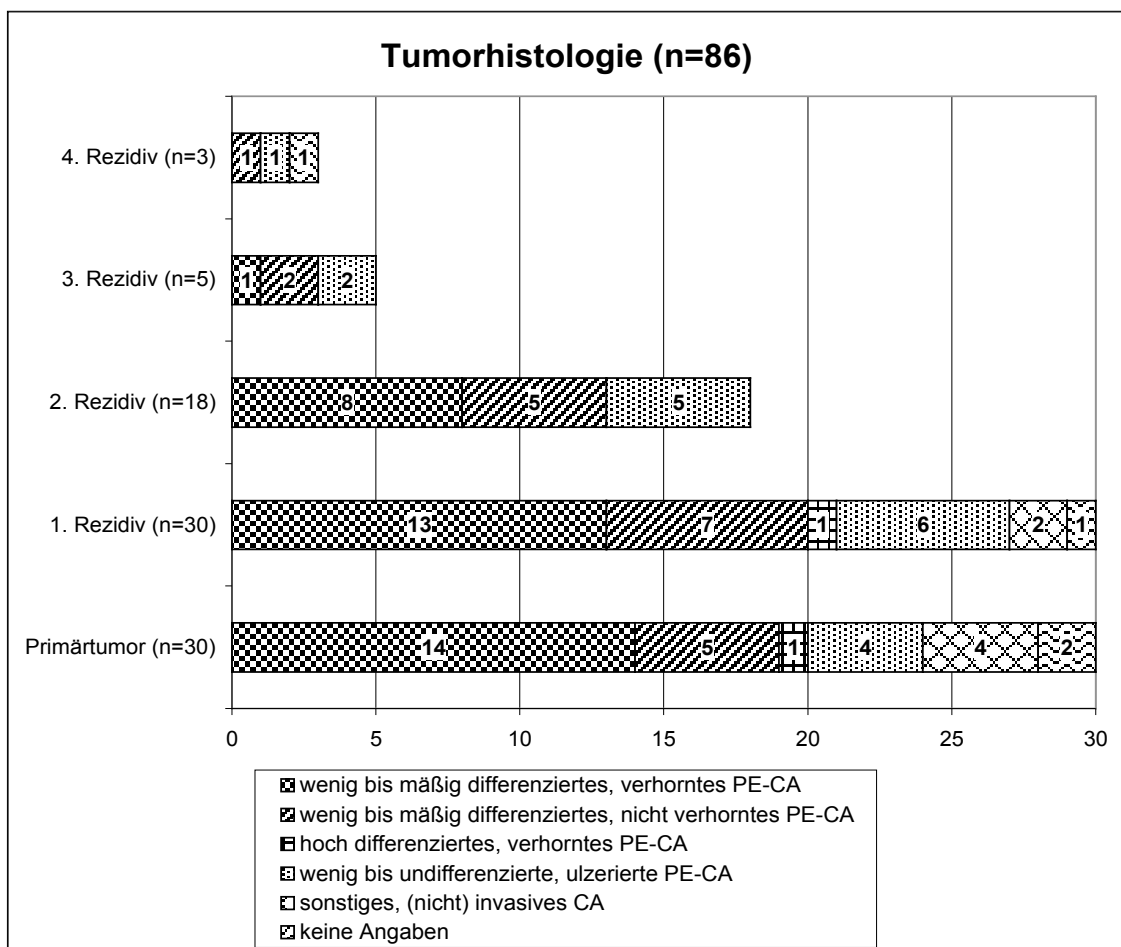
Des Weiteren fällt auf, dass die Karzinome ansonsten entweder vor einem Lymphknotenbefall (insgesamt 36,7%, Summe aus T₁ bis T₃ bei N₀) oder aber erst im T₄-Stadium mit oder ohne gesichertem Lymphknotenbefall (insgesamt 26,5%, Summe aus N₁ bis N_x bei T₄) diagnostiziert wurden.

Die restlichen 11,4% verteilten sich zu jeweils geringen Prozentsätzen auf andere Kombinationen aus T₁ bis T₃ und N₀ bis N₃ oder N_x.

IV.6 Tumorhistologie

Bei sechs Tumoren, die als Primärtumor und erstes Rezidiv diagnostiziert wurden, handelte es sich um Carcinomata in situ oder hochgradig dysplastisches Epithel. Diese Veränderungen wurden laserchirurgisch oder mittels konventioneller Chirurgie abgetragen.

Ansonsten ergab die histologische Bewertung stets ein Plattenepithelkarzinom (PE-CA), was insgesamt einem Anteil von 93% entspricht.



Bei dem Primärtumor und den ersten beiden Rezidiven zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der histologischen Befunde bezüglich der Einteilungsmöglichkeiten wie z.B. Differenzierungsgrad und Verhornung.

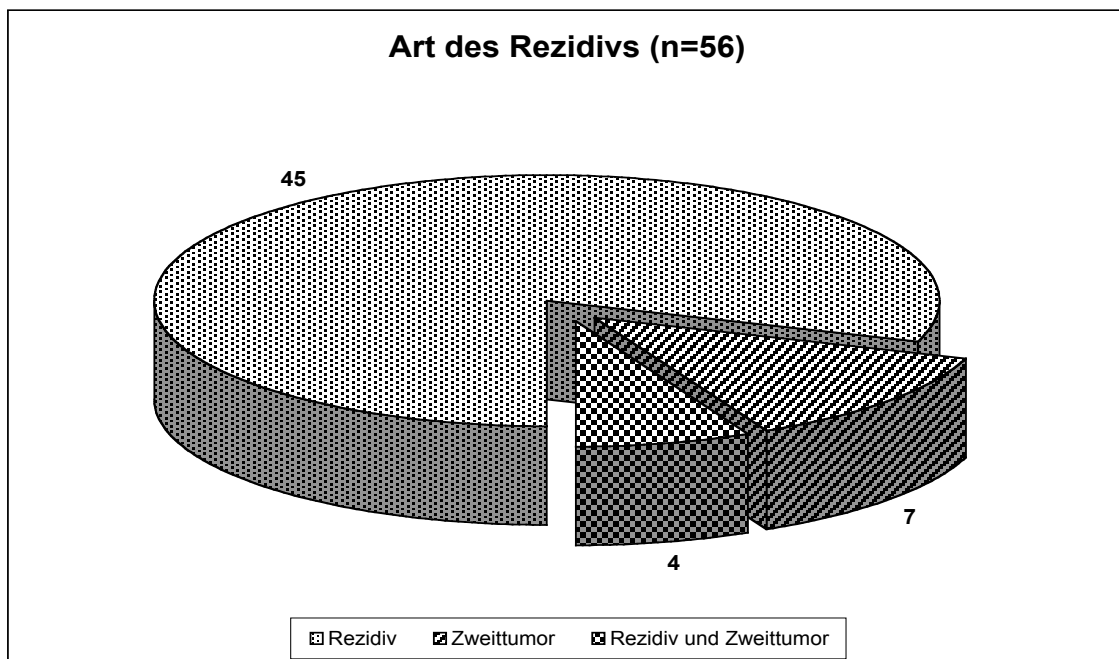
Bei dem dritten und vierten Rezidiv ergaben sich durch die geringe Anzahl keine vergleichbaren Resultate.

43% bis 47% der Tumore waren wenig bis mäßig differenzierte, verhornte Plattenepithelkarzinome. Bei 17% bis 28% handelte es sich um wenig bis mäßig differenzierte, nicht verhornte PE-Tumore. 13% bis 28% zeigten eine wenig bis undifferenzierte Gewebestruktur, die als ulzerierte Karzinome imponierten.

V. ERGEBNISSE: FOLGEERSCHEINUNGEN DER ZUVOR GEHANDHABTEN BEHANDLUNGSMETHODEN UND DER LASERTHERAPIE

V.1 Rezidivbeschreibung

Bei den insgesamt 56 Folgetumoren nach der Erstbehandlung handelte es sich bei 45 Karzinomen (80,4%) um ein Rezidiv, bei sieben (12,5%) um einen Zweittumor und bei vieren (7,1%) um eine Kombination durch gleichzeitiges Auftreten eines Rezidivs und eines Zweittumors.



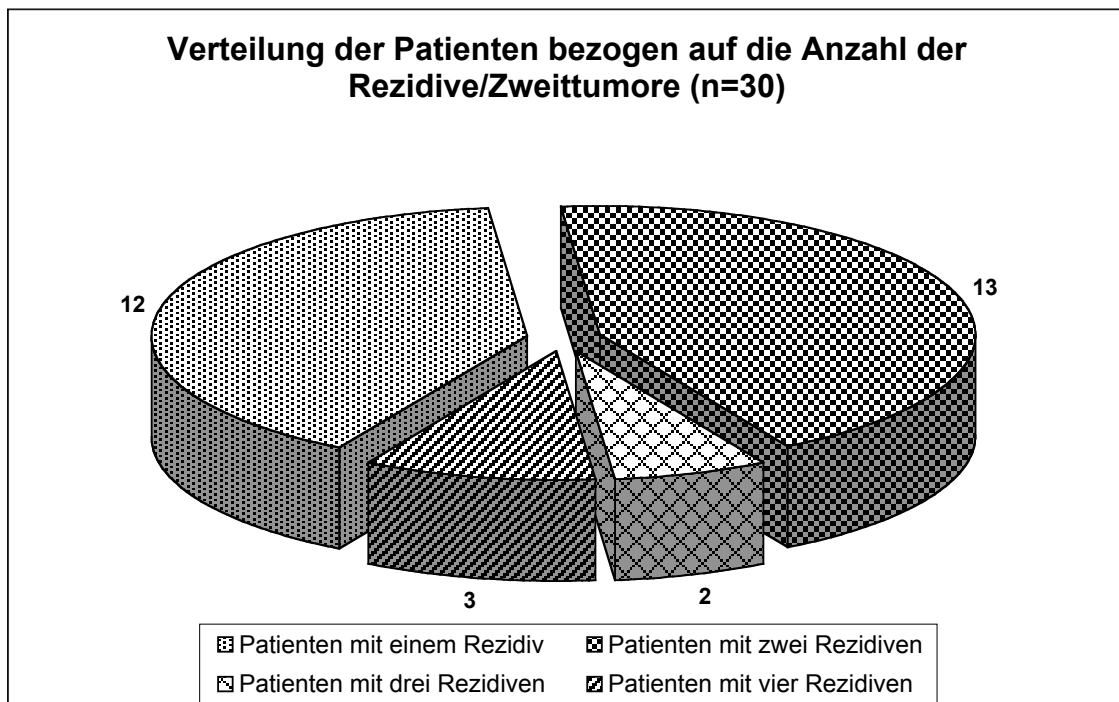
Bei zwei Patienten konnte im Rahmen der palliativen Therapie der Tumor nicht in sano entfernt werden, was zu einem persistierenden Tumor mit fortschreitendem Wachstum führte. Ein Patient wurde vier Monate nach der Operation noch einmal laserchirurgisch behandelt und starb 10 Monate nach

diesem letzten Eingriff. Der zweite Patient wurde nach dem ersten Rezidiv noch insgesamt 22mal laserchirurgisch operiert. Dabei wurde der Tumor mit dem Laser abgetragen, um die Schluck- und Atemwege freizuhalten. Die Operationen erfolgten alle innerhalb eines Jahres, teilweise sogar ambulant. Kurze Zeit nach der letzten Behandlung verstarb der Patient.

V.2 Anzahl der Rezidive bei einem Patienten

Über 83% der Patienten entwickelten nach der Primärbehandlung ein oder zwei Rezidive. Nur knapp 7% zeigten drei und 10% vier Rezidive.

Die 43% der Patienten, die ein zweites Rezidiv entwickelten, konnten ein drittes Mal sowohl konventionell, aber vor allem laserchirurgisch operiert werden. Und auch bei den knapp 17%, bei denen ein drittes und viertes Rezidiv diagnostiziert wurde, war eine palliative Laserchirurgie möglich.



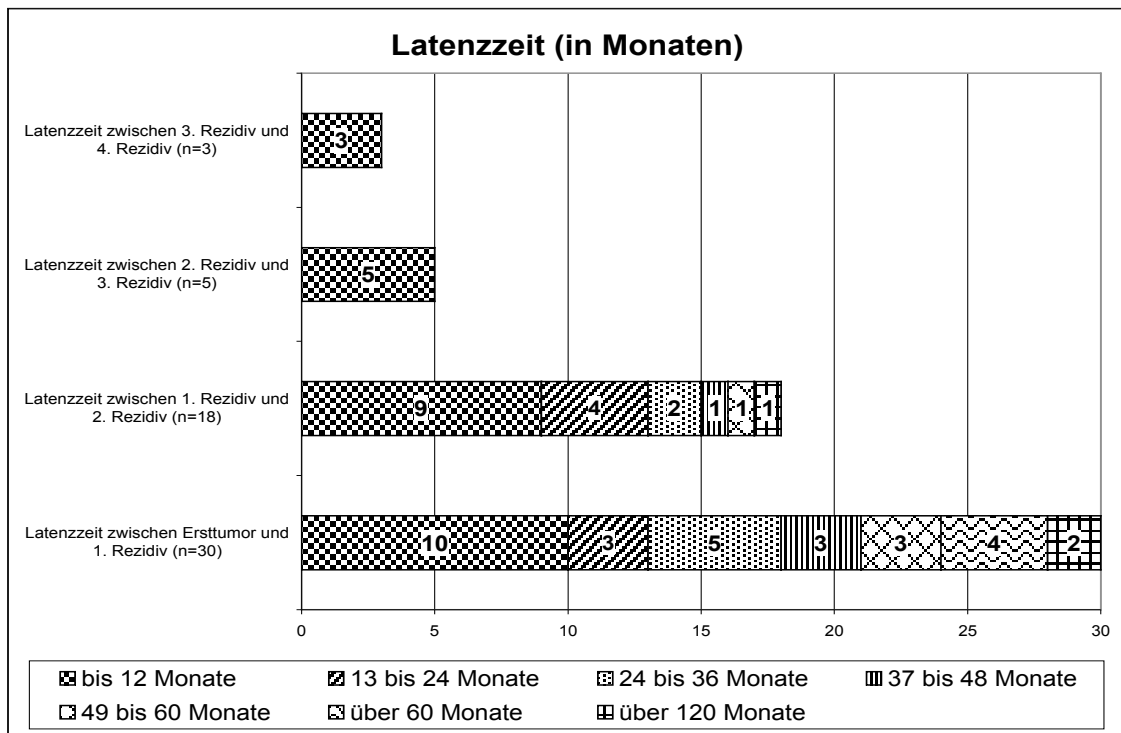
Und wie oben bereits erwähnt, wurde bei einem Patienten sogar 22mal der persistierende und weiterhin wachsende Tumor palliativ laserchirurgisch verkleinert.

Die Therapiearten, die bei den Rezidivbehandlungen zur Anwendung kamen, und die Überlebensraten nach der Erstbehandlung bzw. letzten Behandlung werden weiter unten ausführlich besprochen.

V.3 Latenzzeit zwischen den Rezidiven

Die Latenzzeit zwischen den einzelnen Behandlungen zeigte, dass die Rezidive schon oft innerhalb des ersten Jahres auftraten.

Manifestierte sich bei 33,3% der Fälle nach der Erstbehandlung das Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate, so war das bei dem zweiten Intervall schon bei 50% der Patienten zu beobachten.



Der rezidivfreie Zeitabschnitt zwischen der zweiten und dritten bzw. der dritten und vierten Behandlung betrug bei allen Patienten weniger als ein Jahr, das Rezidiv wurde also auch hier innerhalb der ersten 12 Monate nach der letzten Behandlung diagnostiziert.

Die Latenzzeit konnte aber in einzelnen Fällen auch sehr lang sein. Zwar wurde das Rezidiv meist innerhalb der ersten fünf Jahre erkannt, aber auch Intervalle über fünf Jahre und sogar über 10 Jahre waren vor allem zwischen Primärtumor und erstem Rezidiv möglich.

Im Durchschnitt lagen zwischen der Erstbehandlung und dem ersten Rezidiv 45 Monate. Dieser Wert fiel rapide auf 24 Monate zwischen dem ersten und zweiten Rezidiv und dann auf sieben und fünf Monate zwischen dem zweiten und dritten bzw. dem dritten und vierten Rezidiv.

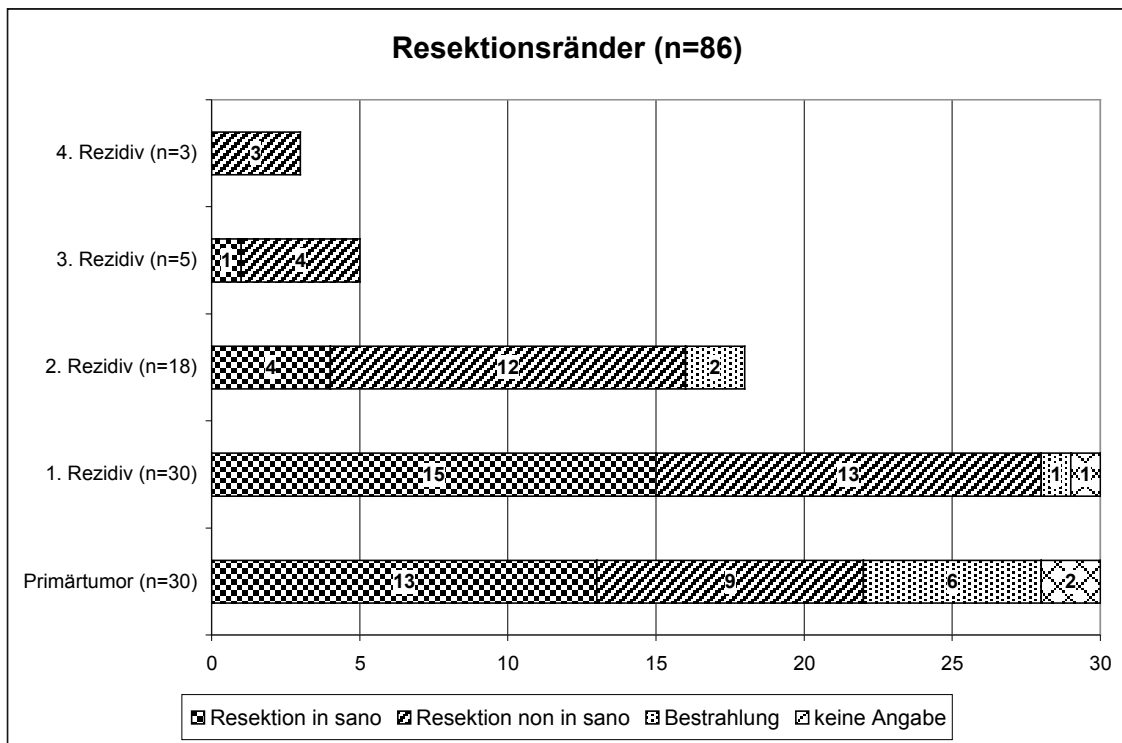
V.4 Resektionsränder

Bei der Primärbehandlung wurde durch eine radikale Chirurgie bei 43% der Patienten eine in sano-Resektion erreicht. Eine Bestrahlung erfolgte in 20% der Fälle. Aber schon hier konnte bei 30% der Resektionen pathohistologisch nicht der komplette Tumor entfernt werden.

Danach stieg der Anteil der non in sano-Resektionen von 43,3% beim ersten Rezidiv bis auf 100% beim vierten Rezidiv an.

War bei dem ersten Rezidiv die in sano-Resektion bei 50% der Patienten noch sehr hoch, nahm die Anzahl der Patienten mit einer Bestrahlung deutlich ab.

Bei dem dritten und vierten Rezidiv kam ausschließlich die palliative laserchirurgische Tumorverkleinerung als Therapie zur Anwendung, wobei noch bei einem Patienten eine komplette Tumorentfernung möglich war.



Bei insgesamt drei Patienten konnte keine Aussage zu den Resektionsrändern getroffen werden, da sie an anderen Kliniken behandelt wurden, und von dort auch keine weiteren Informationen vorlagen.

V.5 Überlebensrate nach der Erstbehandlung

Nach der Erstdiagnose lebten noch 33% der Patienten bis zu drei Jahre und 10% zwischen drei und fünf Jahre.

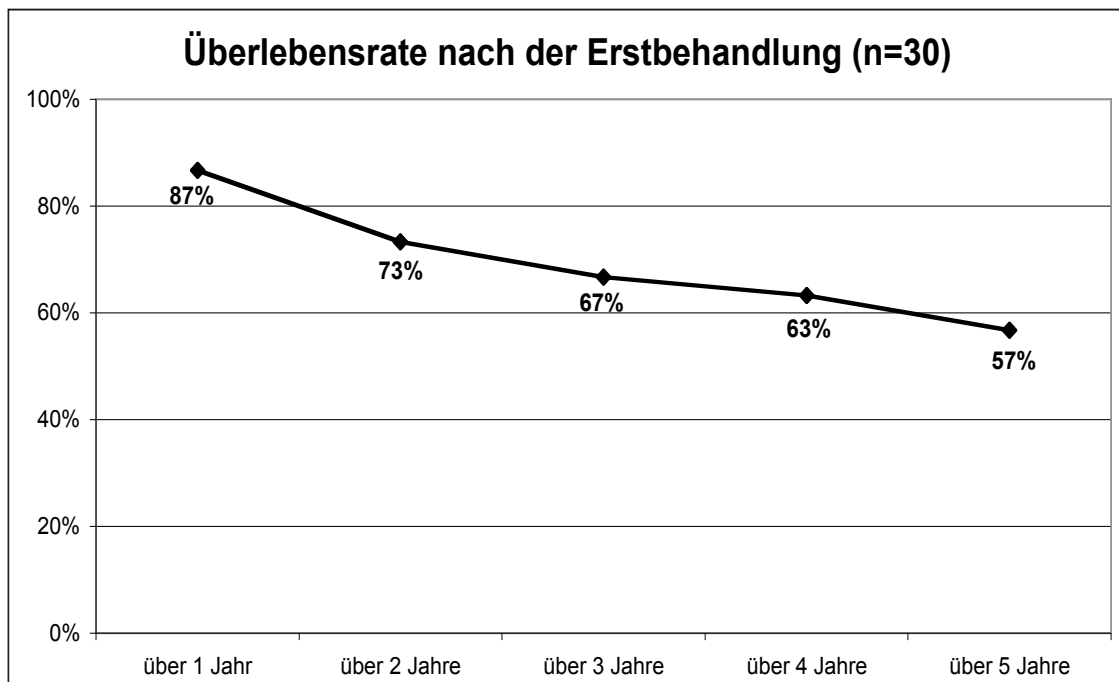
Insgesamt ergab die Auswertung eine 3-Jahres-Überlebensrate von knapp 67% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von knapp 57% nach der Erstdiagnose.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Statistik eine Momentaufnahme am Ende des Nachuntersuchungszeitraums ist, da fünf der Patienten aus dem Kollektiv zu diesem Zeitpunkt noch lebten.

Ein Patient starb 34 Jahre nach der Behandlung des Primärtumors, nachdem er noch an zwei Rezidiven operiert wurde. Zwei Patienten lebten noch über zehn und sechs über sieben Jahre nach der Feststellung des ersten Karzinoms.

Nur bei einem Patienten konnte die Überlebenszeit nicht festgestellt werden, da er zurück in sein Heimatland ging und keine diesbezüglichen Informationen eingeholt werden konnten.

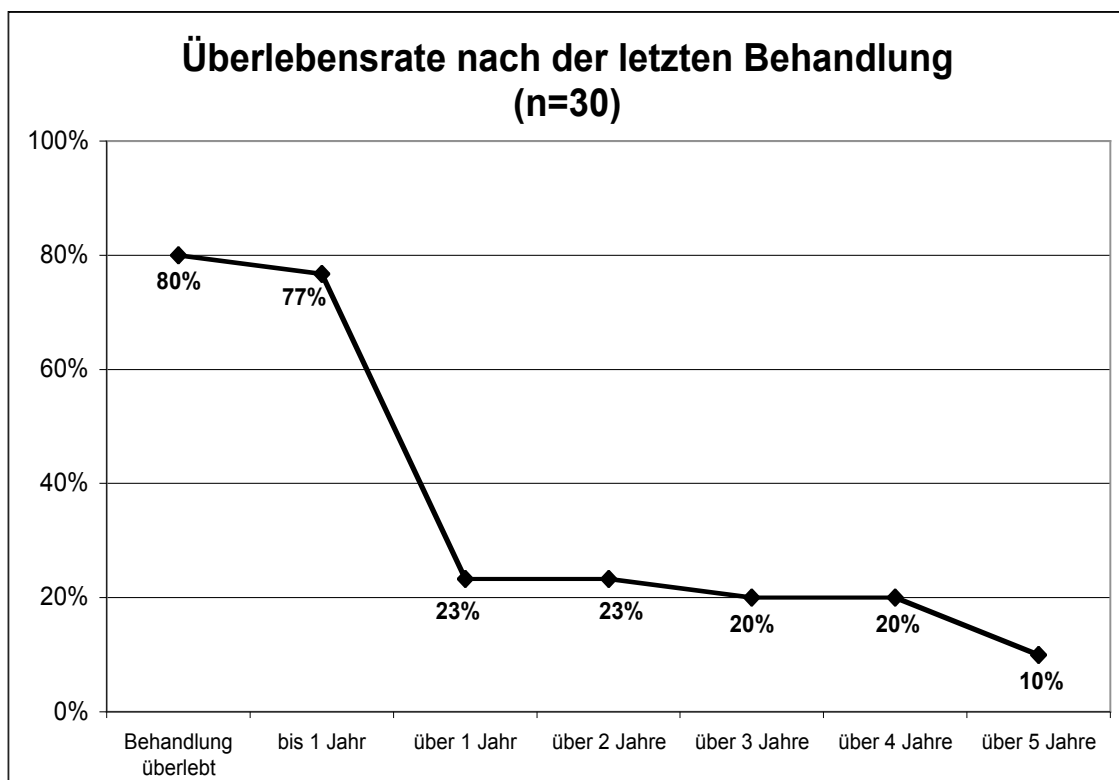
Aber auch dieser Patient hat mindestens noch 12 Jahre nach der Primärtherapie gelebt (Zeitraum zwischen Primärbehandlung und letzter Behandlung in Würzburg).



Ließ man die noch lebenden Patienten und den Patienten mit der Überlebenszeit von 34 Jahren aus der Berechnung der Überlebensrate heraus, so ergab sich eine durchschnittliche Lebensdauer nach der Erstdiagnose von knapp $4 \frac{3}{4}$ Jahren.

V.6 Überlebensrate nach der letzten Behandlung

Die Überlebensrate nach der letzten Behandlung verschlechterte sich deutlich. Sechs Patienten verstarben unmittelbar nach dem Eingriff, 16 Patienten starben innerhalb des ersten Jahres nach der Therapie. Bei einem Patienten erfolgte keine Nachkontrolle, da er unbekannt verzogen ist.



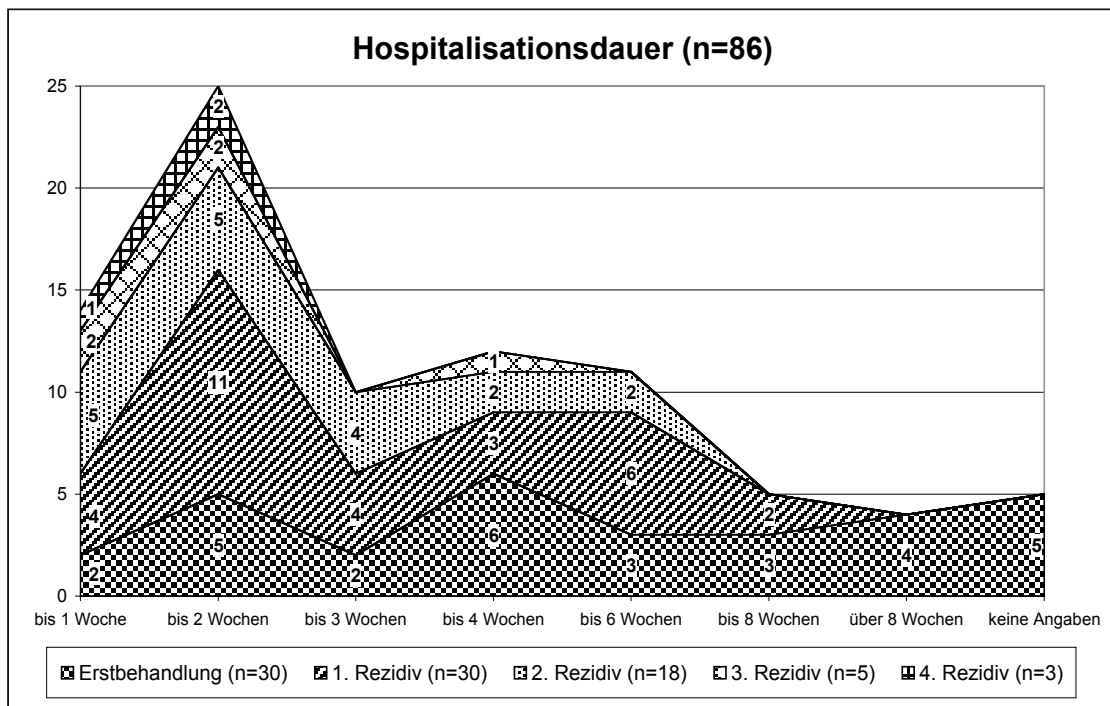
Insgesamt war bei knapp 77% der Patienten die Lebenserwartung nach der letzten Behandlung auf ein Jahr beschränkt. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 20%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 10%.

Nach der letzten Behandlung konnte man von einer durchschnittlichen Überlebenszeit von knapp über acht Monaten ausgehen.

Wie oben muss auch hier bedacht werden, dass von den Patienten noch fünf am Leben waren, als die Nachuntersuchung endete.

V.7 Hospitalisationsdauer

Die Verteilung der Hospitalisationsdauer bei der Erstbehandlung der beobachteten Patienten war ausgeglichen und reichte bis zu Zeiträumen von über acht Wochen. Diese außerordentlich langen Zeiten ergaben sich durch Bestrahlungen im Anschluss an die chirurgische Therapie oder durch Neck dissections, die oft zeitlich versetzt zur Tumorausräumung durchgeführt wurden. Zum Teil musste auch eine Nachresektion erfolgen, die nicht immer mit einer Neck dissection kombiniert werden konnte.



Bezog man aber die Rezidivbehandlungen mit ein, ergab sich eine Häufung der Werte bei kurzen Behandlungszeiträumen. Die meisten Patienten (29%) wurden nicht länger als zwei Wochen stationär behandelt. Über 16% konnten sogar schon nach maximal einer Woche das Krankenhaus wieder verlassen.

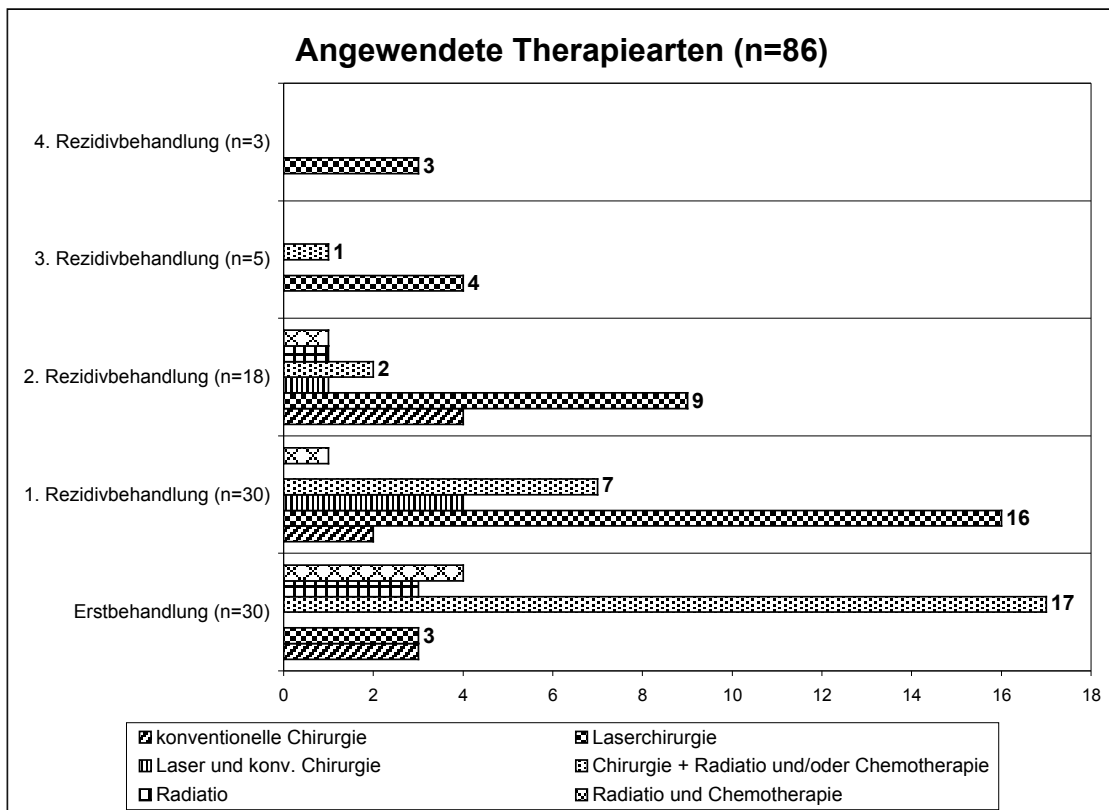
11,6% der Patienten mussten bis zu drei Wochen, 14% bis zu vier Wochen und 12,8% bis zu sechs Wochen im Krankenhaus behandelt werden. Insgesamt

durften 71% der Patienten die Klinik nach maximal vier Wochen stationärer Behandlung verlassen.

Als Besonderheit sollte noch erwähnt werden, dass der Patient mit den 22 palliativen laserchirurgischen Tumorverkleinerungen fünf Mal länger als eine, aber weniger als zwei Wochen stationär behandelt wurde. Zwölf Mal war er maximal eine Woche in der Klinik und fünf Mal konnte der Eingriff ambulant durchgeführt werden.

V.8 Angewendete Therapiearten

Bei der Therapie des Primärtumors wurde bevorzugt eine Kombinationstherapie bestehend aus einem chirurgischen Eingriff und einer Radiatio und/oder Chemotherapie angewendet.



Die restlichen Behandlungsansätze verteilten sich fast gleichmäßig auf eine rein konventionell-chirurgische Operation, eine Laserbehandlung oder aber auf eine Radiatio bzw. Radio-Chemotherapie.

Bei den Rezidivbehandlungen kam die alleinige Laserchirurgie bevorzugt zum Einsatz, die Kombination aus Chirurgie mit Radiatio und/oder Chemotherapie nahm ständig ab. Beim ersten Rezidiv wurde noch die konventionelle Chirurgie mit der Laserchirurgie kombiniert, aber beim zweiten Rezidiv wendete man diese Therapie nur noch einmal an und später gar nicht mehr.

Auch die alleinige Radiatio oder die Radio-Chemotherapie wurde nur selten eingesetzt und bei dem dritten und vierten Rezidiv verzichtete man zugunsten der Laserchirurgie komplett auf diese Therapiearten.

V.9 Prä- und postoperative Radio- oder Chemotherapie

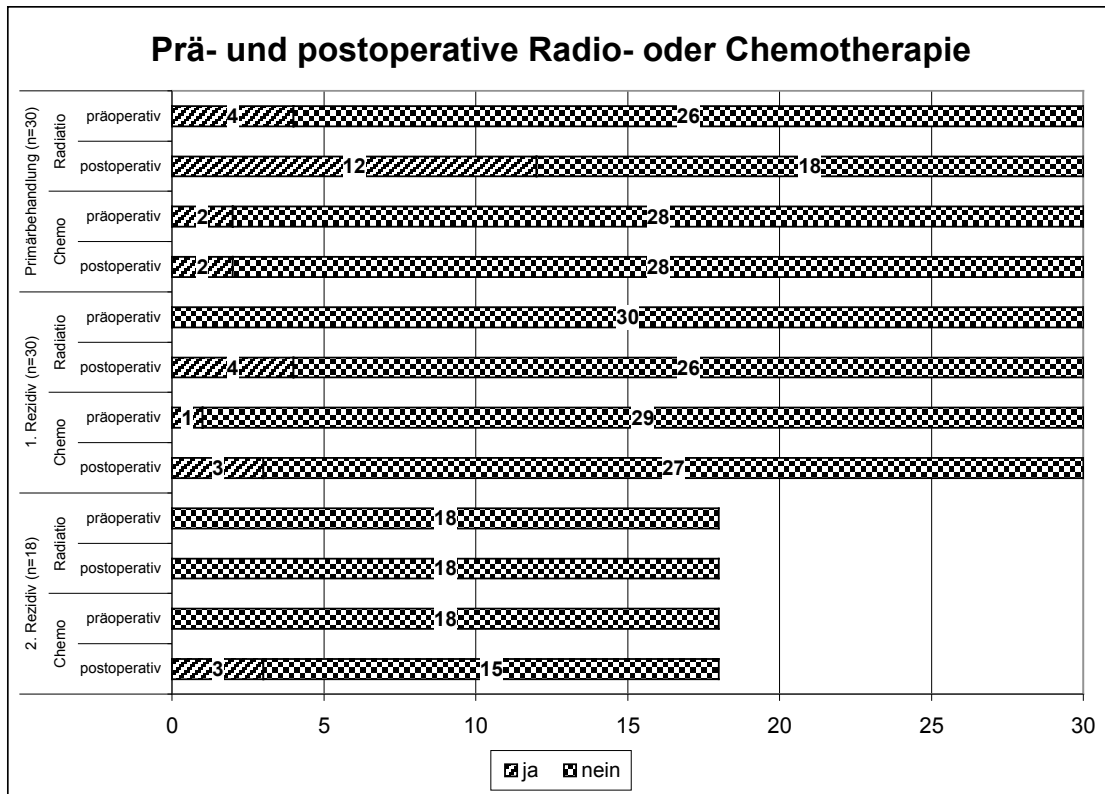
Bis auf eine postoperative Radiatio bei einem Patienten mit einem dritten Rezidiv erfolgte bei keiner Tumorbehandlung an einem dritten oder vierten Rezidiv eine Vor- oder Nachbehandlung in Form einer Radiatio oder Chemotherapie.

Bei zwei Patienten wurde bei der Behandlung des Primärtumors eine präoperative Radio-Chemotherapie vorgeschaltet. In dem Diagramm wird der Einfachheit halber aber jede Therapie als separate Therapie erfasst.

Generell wurde sehr oft auf eine Zusatztherapie in Form einer Radiatio oder einer Chemotherapie verzichtet.

Bei der Erstbehandlung fiel allerdings die hohe Zahl an Nachbestrahlungen (40%) auf. Über 13% wurden einer präoperativen Radiatio zugeführt.

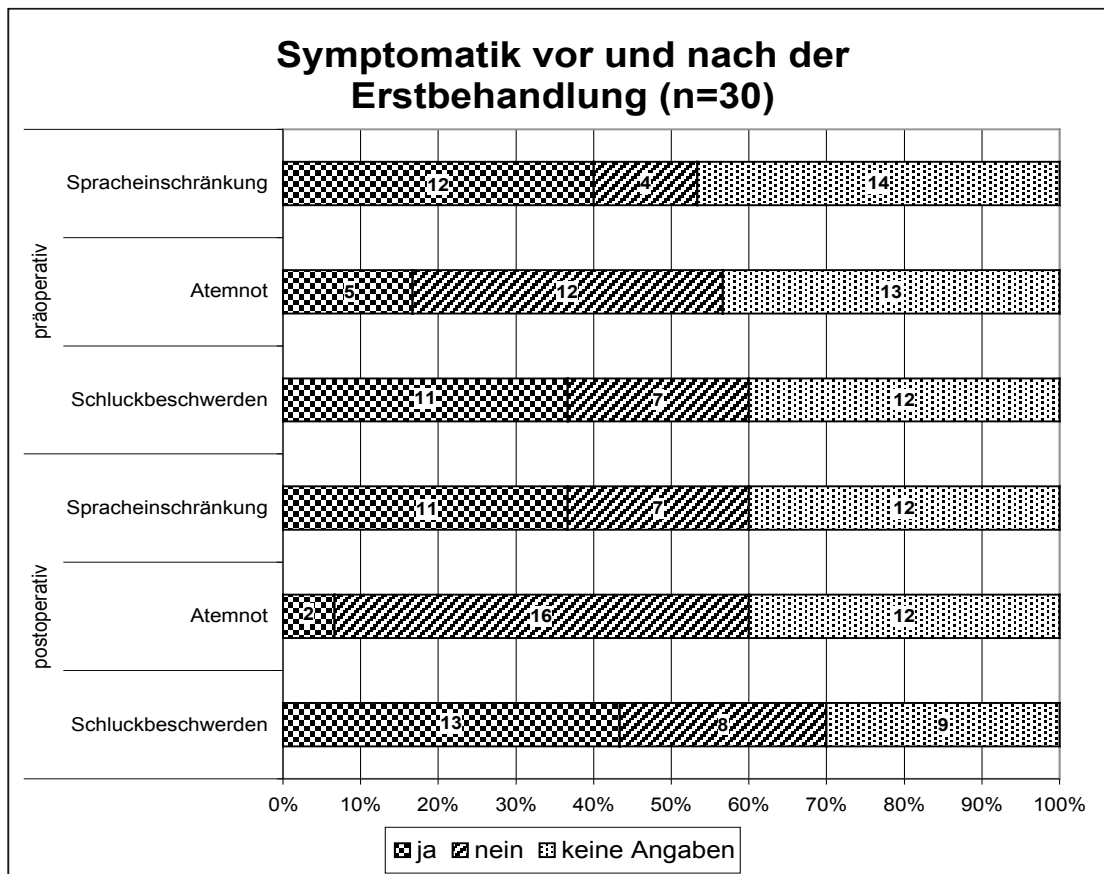
Wenn eine Behandlung durchgeführt wurde, war dies meist eine postoperative Maßnahme. Dabei spielte es keine Rolle, ob es sich um eine Radiatio, eine Chemotherapie, ein Primärkarzinom oder ein Rezidiv handelte.



V.10 Symptomatik vor und nach der Erstbehandlung

Bei den Beschwerden, die vor und nach der Erstbehandlung angegeben wurden, fällt auf, dass am häufigsten über Schluckbeschwerden und Spracheinschränkungen geklagt wurde. Dies hängt mit der Lokalisation des Tumors zusammen. Wenn das Karzinom an den Stimmlippen oder im Kehlkopf seinen Ursprung hatte, kam es schon frühzeitig zu Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Die geringe Anzahl an Patienten, die über Atemnot klagten, erklärt sich aus der frühen Diagnostizierung des Tumors. Das Karzinom war noch nicht groß genug, um eine Dyspnoe zu verursachen.

Oft fehlten in den Akten aber auch die Angaben über das Befinden der Patienten vor und nach der Erstbehandlung. Die Untersucher hatten zwischen 30% bis hin zu 46% keine Angaben bezüglich der unten aufgeführten Kriterien vermerkt.



V.11 Symptomatik vor und nach der ersten bzw. zweiten Rezidivbehandlung

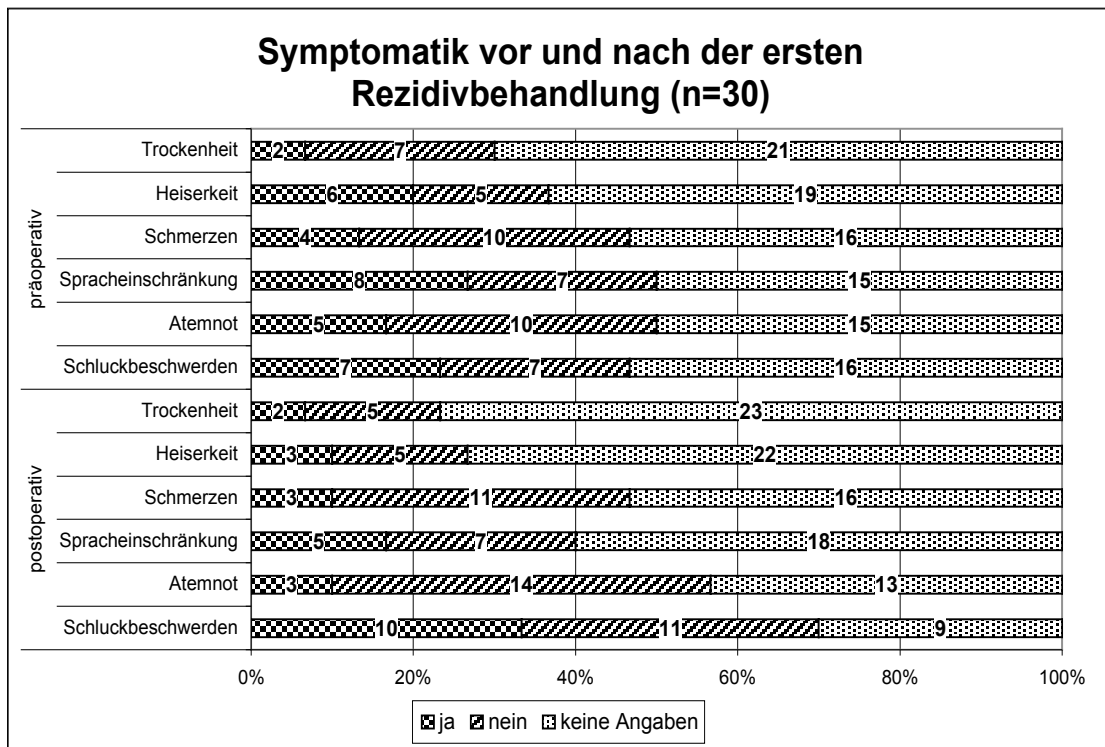
Bei der Auswertung der Symptomatik und somit der Lebensqualität der Patienten vor und nach der ersten Rezidivbehandlung zeigte sich das gleiche Problem wie bei der Erstbehandlung.

Dies verstärkte sich dann noch bei der folgenden Auswertung der Krankheitszeichen des zweiten Rezidivs. Es wurde sehr oft durch den Behandler nicht dokumentiert, welche Symptome bei dem Patienten vorhanden waren oder nicht.

Eine weitere Hürde stellte mit Sicherheit die Bereitschaft der Patienten dar, vor und insbesondere nach der Operation Auskunft über ihr subjektives Befinden zu

geben. Viele waren glücklich, den Eingriff gut überstanden zu haben oder waren andererseits nicht in der Lage, ausführlich über ihre Beschwerden zu sprechen.

Daher waren keine Angaben in den Akten zu finden, und die Auswertung verliert an Aussagekraft. Es lassen sich demnach nur Tendenzen bei der Bewertung der Lebensqualität beschreiben.

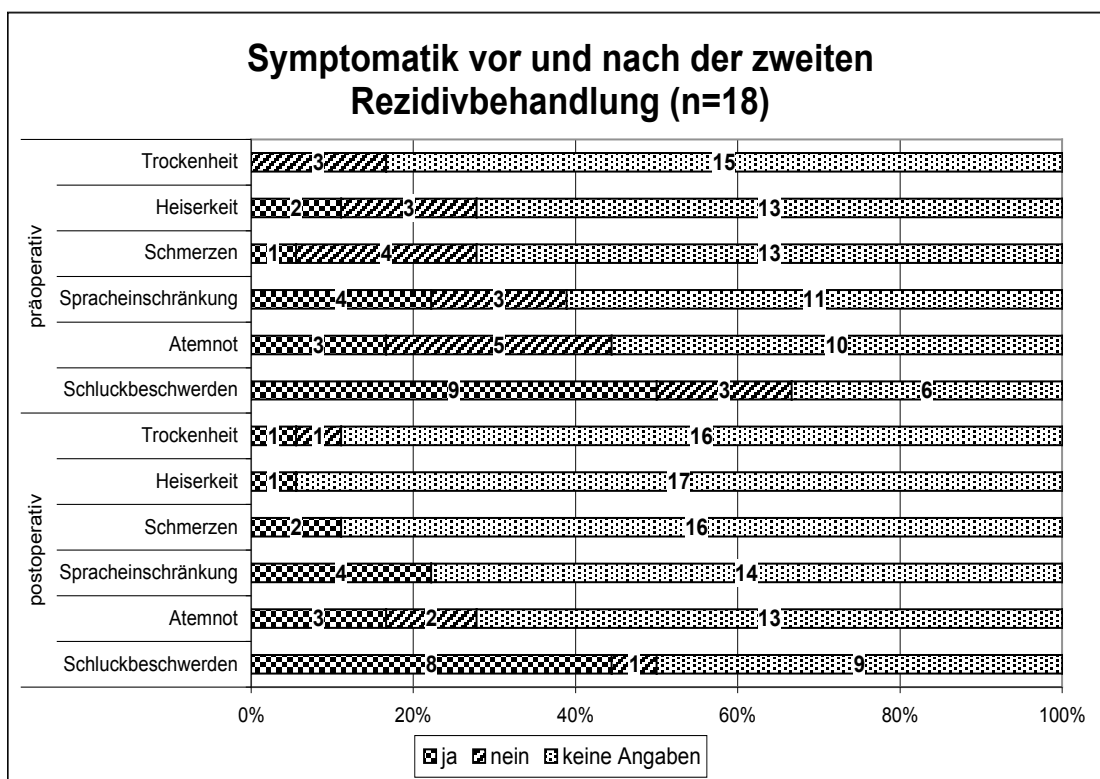


Bei den Symptomen Trockenheit und Heiserkeit waren die prozentualen Anteile, bei denen keine Aussagen gefunden wurden, auffällig hoch. Das kann ein Zeichen dafür sein, dass diese beiden Krankheitsbilder sowohl für den Patienten als auch für den Behandler wenig Bedeutung hatten.

Da die Heiserkeit ein Indiz für ein Frühstadium der Karzinomentwicklung darstellt, es sich aber hier schon um das erste bzw. zweite Rezidiv handelt, wurde wohl das Hauptaugenmerk nicht auf dieses, sondern auf andere Symptome gelegt.

Ebenfalls ist auch anzunehmen, dass in diesem fortgeschrittenen Stadium seiner Erkrankung der Patient mit Sicherheit eher von Spracheinschränkungen als von Heiserkeit berichtete.

Speziell bei dem zweiten Rezidiv klagten sowohl vor (50%) als auch nach (45%) dem Eingriff viele Patienten über Schluckbeschwerden. Auch die Atemnot und die Spracheinschränkungen machten den Patienten zu schaffen. Es fanden sich wenige Äußerungen zu Schmerzen, Heiserkeit und Trockenheit, aber präoperativ noch mehr als postoperativ.



Die präoperative Befragung zeigte häufig, dass die Patienten keine Probleme mit bestimmten klinischen Tumorbegleiterscheinungen hatten. Im Schnitt gaben über 16,6% der Patienten ein ‚Nein‘ bei den verschiedenen Symptomen an. Dies änderte sich postoperativ, als nur insgesamt viermal bei einer Frage nach einem bestimmten Symptom diese verneint wurde.

VI. DISKUSSION

VI.1 Die biologischen Grunddaten und die medizinische Vorgeschichte des gewählten Patientenkollektivs

Vorab soll erwähnt werden, dass es sich bei unserem Patientenkollektiv um ein selektiertes Kollektiv handelt. Hierbei wurden nur Patienten berücksichtigt, die in dem Zeitraum von 1994 bis 1996 an einem Rezidiv ihres Tumors laserchirurgisch behandelt wurden. Unberücksichtigt blieben alle Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf zwar an ihren Rezidiven behandelt wurden, aber bei denen andere Therapieansätze wie z. B. konventionelle Chirurgie oder palliative Radio- und/oder Chemotherapie zum Einsatz kamen.

Auf Grund der Selektion ist daher das Kollektiv nur eingeschränkt repräsentativ bezüglich der bekannten Vergleichswerte wie z. B. Überlebenszeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, etc.

Es werden aber trotzdem die eigenen Werte denen aus der Literatur gegenübergestellt, um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben. Es lassen sich die einzelnen Arbeiten sowohl untereinander als auch mit dieser Studie nur schwer vergleichen, da die Ausgangssituationen der Veröffentlichungen stark variieren und die palliative Laserchirurgie oft nur am Rande erwähnt wird.

Allerdings sind auch dort die Patientenkollektive selektioniert und umfassen nur wenige Patienten, weshalb sich ein Vergleich wieder anbietet.

Bis ca. 1980 stellten die 60- bis 70jährigen die größte Gruppe der Erkrankten dar. Seitdem lässt sich eine Entwicklung zu niedrigerem Erkrankungsalter erkennen, so dass jetzt die 50- bis 60-jährigen am häufigsten betroffen sind (*Neumann 1988, Swoboda et al. 1989, Iro et al. 1998, Laccourreye et al. 1999,*

Haas et al. 2001). Im vorliegenden Kollektiv bestätigt sich diese Tendenz, die meisten Patienten erkrankten sogar schon in der fünften Lebensdekade, im Median betrug das Alter 57 Jahre.

Ebenso zeigt sich eine Verschiebung in der Geschlechtsverteilung mit einem höheren Anteil bei den Frauen (*Neumann 1988*), was auf gesteigerte Rauch- und Trinkgewohnheiten bei Frauen in den letzten Jahren zurückzuführen ist. In der Studie von *Haas et al. (2001)* liegt die Rate bei 5 : 1 Männer zu Frauen.

Geschätzte Inzidenz maligner Erkrankungen in Deutschland (1993)

(aus: *Das Rote Buch, ecomed*)

	Weiblich	Männlich	Rate
Oropharynx	2100	8000	1 : 3,8
Larynx	500	3200	1 : 6,4

In unserer Studie waren von 30 Patienten 26 (86,6%) männlich und vier (13,4%) weiblich. Dies entspricht einer Rate von 6,5 : 1, was mit oben genannter Entwicklung übereinstimmt.

Der Faktor Nikotin- und Alkoholabusus spielt bei der Entstehung von Karzinomen im Aero-Digestivtrakt bekanntermaßen eine wichtige Rolle (*Swoboda et al. 1989, Maier et al. 1990*). Dabei zeigt der Tabak als Co-Karzinogen eine synergistische Wirkung bei gleichzeitigem Genuss mit Alkohol.

Dieser Aspekt soll aber hier nicht näher thematisiert werden, da er nicht Gegenstand dieser Arbeit ist. Es sei nur erwähnt, dass über 73% der Patienten geraucht haben, die Hälfte hat regelmäßig und 20% gelegentlich Alkohol zu sich genommen. Kombiniertes Tabak- und Alkoholkonsum kam bei über 63% der Patienten vor.

In unserem Kollektiv fand sich der Primärtumor bis auf eine Ausnahme immer im Oropharynx oder dem Larynx. Oft dehnten sich die Karzinome noch in einen angrenzenden Bereich aus, also entweder in den Hypopharynx oder die Trachea.

Betrachtet man die ersten beiden Rezidive, zeigt sich eine ähnliche Verteilung, nur gab es hier auch Karzinome, die beschränkt auf den Hypopharynx oder die Trachea waren (insgesamt vier im Hypopharynx und drei in der Trachea). Bei den restlichen Rezidiven ist die Aussagekraft auf Grund der geringen Anzahl sehr eingeschränkt, alle verteilten sich auf den Oropharynx oder den Larynx. Nach der Erstbehandlung wurde bei sieben Patienten ein Zweittumor und bei vier Patienten ein gleichzeitiges Auftreten von Rezidiv und Zweittumor diagnostiziert. Sonst handelte es sich immer um Rezidive des Ersttumors.

Nach *Platz (1982)* sind zur prognostischen Einschätzung bezüglich des Therapieerfolgs folgende Faktoren von Bedeutung:

1. Größe
2. Infiltrationsgrad
3. Differenzierungsgrad
4. Organlokalisierung
5. Evidenz und qualitative Aspekte der regionären Lymphknoten
6. Alter des Patienten

Da sich unsere Studie mit der palliativen Therapie von Tumorrezidiven durch Lasereinsatz beschäftigt, finden sich in unserem Kollektiv viele Patienten mit einem wenig bis mäßig differenzierten Karzinom im fortgeschrittenen Stadium und einer dementsprechend schlechten Prognose.

Die folgenden Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der behandelten Karzinome (n=79), es wird also keine Unterscheidung zwischen Primärtumor oder Rezidiv gemacht. Es wurden zwar insgesamt 86 Operationen

durchgeführt, bei sieben Karzinomen handelte es sich aber um ein Carcinoma in situ ohne weitere Klassifikation des N-Befunds. Diese Operationen wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Bei der Betrachtung der Kombination aus T- und N-Klassifikation fällt auf, dass ein Viertel der Tumoren bei der Diagnose ein T₄N₀-Stadium aufwiesen.

36,7% zeigten ein T₁- bis T₄-Stadium, aber keine Beteiligung der Lymphknoten.

26,5% befanden sich im T₄-Stadium mit oder ohne gesichertem Lymphknotenbefall. Der Rest (11,4%) verteilte sich auf die anderen Stadien.

Insgesamt ergab sich bei 70,8% der behandelten Karzinome ein T₃- oder T₄-Stadium in Kombination mit einem der möglichen N-Befunde. Dies zeigt, dass die Patienten spät in die Klinik kamen und der Tumor erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden konnte.

Bei der Erstdiagnose wiesen über 63% der Patienten einen T₃- oder T₄-Tumor auf. Dieser Wert sank bei dem ersten Rezidiv auf 50%, was auf eine gute Nachsorge mit engmaschigem Recall und früher Rezidiverkennung schließen lässt. Der palliative Charakter der Therapie nahm zu, womit die Karzinome nicht mehr komplett entfernt wurden und die Infiltration der Nachbarstrukturen nicht mehr beherrschbar war. Dadurch stieg die Rate der T₄-Tumore ab dem zweiten Rezidiv rapide an, bis sie bei dem vierten Rezidiv bei 100% lag.

Indes hängen diese hohen Zahlen auch mit der Selektion des Patientenguts zusammen. Es handelte sich speziell um Patienten, bei denen nur noch die palliativen Maßnahmen in Frage kamen, da sie bei der Erstbehandlung nicht gut auf die Therapien ansprachen oder eine Radio-Chemotherapie schon vorgenommen worden war und somit ausschied.

Eine Beteiligung der Lymphknoten im Zuge des Primärtumors war bei insgesamt 13 Patienten (43,3%) zu finden. Bei 12 Patienten (40%) wurde ein N₀-Befund erhoben. Fünf Patienten (16,7%) wiesen keinen nachweisbaren Lymphknotenbefall auf (N_x).

Im weiteren Verlauf wurde bei einem immer größeren Teil der Patienten ein N₀-Befund registriert, da entweder keine Lymphknoten infolge einer Neck

dissection vorhanden waren, oder aber durch das in kurzen Intervallen erfolgte Follow-up das Rezidiv schon in einem frühen Stadium ohne Lymphknotenbefall diagnostiziert werden konnte.

Bei den ersten beiden Rezidiven fand sich zusätzlich noch ein erheblicher Anteil von Patienten, bei denen ein N_x-Befund erhoben wurde. Dies mag ebenfalls an den vorausgegangenen Neck dissections und den Vernarbungen im Halsbereich liegen, wodurch eine genaue Diagnose unmöglich wurde.

93% der Karzinome waren Plattenepithelkarzinome, was den Angaben der Literatur entspricht. Darüber hinaus ergab sich bei fast allen dieser Karzinome eine wenig bis mäßige Differenzierung, wobei der Tumor verhornt, unverhornt oder ulzeriert war.

VI.2 Wissenschaftliche Kennzeichnung der Laserchirurgie

Trotz der zunehmenden Bedeutung von laserchirurgischen Eingriffen bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gibt es bisher nur wenige Veröffentlichungen aus diesem Operationsfeld. Vorgestellt wird meist nur eine geringe Anzahl von Patienten, die ausgedehnte laserchirurgische Resektionen im Bereich des Hypopharynx, des Larynx und der Trachea erfuhren.

Die Arbeiten von *Eckel (1997)*, *Ambrosch et al. (1998)* und *Peretti et al. (2000)* befassen sich mit Resektionen von frühen supraglottischen und glottischen Tumoren.

1992 veröffentlichen *Eckel und Thumfart* ihre vorläufigen Ergebnisse über die Laserchirurgie von Larynxkarzinomen und erläutern die Indikationen und Techniken. Drei Jahre später folgen *Rudert und Werner* mit ihrer Studie über die endoskopische Resektion von glottischen und supraglottischen Tumoren mit dem CO₂-Laser.

1998 berichten *Iro et al.* in ihrer Nachsorgestudie über 141 Patienten, die mittels transoraler Laserchirurgie behandelt wurden.

1999 veröffentlichen *Laccourreye et al.* eine Studie über ihre zehnjährige Nachbeobachtung und die daraus folgenden Erfahrungen über die Abtragung obstruierender endolaryngealer Tumoren mit dem CO₂-Laser als Vorbereitung auf eine kurative Therapie oder aber als rein palliative Maßnahme. Ebenfalls 1999 präsentieren *Rudert et al.* ihre Arbeit über die transorale Resektion von supraglottischen Karzinomen mit dem CO₂-Laser.

Im Jahr 2000 erscheint eine Veröffentlichung von *Moreau*, die sich ebenfalls mit der endoskopischen Lasermikrochirurgie von Larynxkarzinomen beschäftigt.

Dabei verweist er auch auf die Arbeiten von Eckel, Rudert und Steiner und setzt sich kritisch mit deren Ergebnissen auseinander.

Auf die grundsätzlichen Vor- und Nachteile des Lasers wurde bereits ausführlich im *Abschnitt II.2* dieser Arbeit eingegangen.

Nun sollen die onkologischen und funktionellen Ergebnisse nach einer transoralen Tumorresektion mit dem CO₂-Laser betrachtet werden.

Bei kleinen Tumoren im Hypopharynx, Larynx oder der Trachea ist die Laserbehandlung mittlerweile eine anerkannte Therapiemethode, die bevorzugt angewendet wird.

Speziell bei Stimmlippenkarzinomen, die in der Regel durch die einsetzende, persistierende Heiserkeit sehr früh diagnostiziert werden können, bietet die Lasertherapie gegenüber der konventionellen Chirurgie ein vergleichbares onkologisches, aber funktionell wesentlich besseres Ergebnis.

Die Resultate bei der Laserresektion sind, verglichen mit der kurativen Bestrahlung, onkologisch und funktionell ebenfalls besser. Nur die eventuell minimal schlechtere Stimmqualität bei der Laserbehandlung kann als kleiner Nachteil angeführt werden. (*Rudert und Werner 1995, Ambrosch et al. 1998, Peretti et al. 2000*).

Früher wurde der Einsatz des Lasers auf kleinere maligne Veränderungen beschränkt, da man große Karzinome oft nicht vollständig darstellen und den Tumor nicht im Ganzen resezieren konnte. Mittlerweile werden aber auch Karzinome im fortgeschrittenen Stadium erfolgreich behandelt (*Iro et al. 1998, Rudert et al. 1999*), allerdings muss bei T₃-Tumoren auf Grund der generell schlechten Prognose abgewogen werden, welche Therapie angewendet wird.

Mit dem Einsatz des Lasers konnte die Grundregel der En-bloc-Resektion gebrochen werden, wodurch auch große Plattenepithelkarzinome im HNO-Gebiet resezierbar wurden. Der Tumor wird während der Operation geteilt und stückweise entfernt (*Rudert 1994, Steiner 1994 und 1997*). Dieser

Operationstechnik liegt die Eigenschaft des Lasers zugrunde, Blut- und Lymphgefäße zu versiegeln und so eine Aussaat von Tumorzellen auf diesem Wege zu verhindern.

Köllisch et al. (1995) präsentieren in ihrer Studie die funktionellen Resultate bei konventioneller Chirurgie im Vergleich zur Lasermikrochirurgie, wobei in beiden Therapieansätzen eine supraglottische Teilresektion erfolgte. Dabei zeigte sich, dass die laserchirurgische Teilresektion eine Alternative zur konventionellen Vorgehensweise darstellt und dabei bessere funktionelle Resultate zu erzielen sind. So konnte bei der Laser-Gruppe die Sondenernährung früher abgesetzt und ein Tracheostoma in den meisten Fällen vermieden werden.

Thumfart und Eckel (1992) berichten ebenfalls, dass sehr selten ein Tracheostoma nötig wurde und postoperative Komplikationen wie Ödeme oder Nachblutungen kaum zu beobachten waren. Auch verschiedene andere Autoren wie *Grossenbacher (1985)*, *Shapshay (1989)*, *Rudert (1994)* und *Steiner (1997)* berichten über verhältnismäßig wenige Komplikationen während und nach der Operation.

Dies rechtfertigt auch den größeren Aufwand während eines transoralen Lasereingriffs. Die Operationsmethode ist zeitaufwendiger, da über das Mikroskop gearbeitet wird und darauf geachtet werden muss, dass es zu keinem Tubusbrand kommt. Die entstehenden Gewebedämpfe müssen abgesaugt, alle gefährdeten Strukturen geschützt, und die Instrumente und der Tubus mit feuchten Tupfern abgedeckt werden (*Grossenbacher 1985*, *Rudert 1988*, *Steiner 1997*).

Thumfart und Eckel (1990) haben versucht, auch bei der Laserchirurgie eine Systematik in die Resektionsarten zu bringen. Allerdings ist das aus der Sicht von *Rudert (1994)* und *Steiner (1994)* unnötig, da das Ausmaß des Eingriffs im Sinne der beschriebenen ‚Chirurgie nach Maß‘ speziell für jeden Tumor intraoperativ bestimmt und nicht nach starren Richtlinien ausgerichtet werden

sollte. Es wird ansonsten wie bei der konventionellen Chirurgie oft zu viel gesundes Gewebe mitreseziert, und der Vorteil der minimalinvasiven Laserbehandlung wäre zunichte gemacht.

Die Wundheilung und Granulationsbildung ist verzögert (*Grossenbacher 1985, Rudert 1988*) und dauert im Mittel drei bis vier Wochen, nach sechs Wochen ist die Wunde normalerweise geschlossen (*Thumfart und Eckel 1992, Paiva et al. 1998*). In der Regel verläuft sie unkompliziert und ohne Infektionen (*Peretti et al. 2000*). Die Reepithelisierung großer Wundflächen erfolgt problemlos, so dass Haut- und Schleimhauttransplantationen zur Defektdeckung nicht nötig sind (*Rudert 1988*). Durch die ‚Chirurgie nach Maß‘ und den maximalen Funktions- und Organerhalt (*Steiner 1994*) entfällt eine große und aufwendige Defektdeckung durch die bekannten Transplantatmöglichkeiten. Es kommt zu einer deutlichen Verkürzung der Operations- und Hospitalisationsdauer (*Peretti et al. 2000*).

Moreau (2000) gibt eine durchschnittliche Hospitalisationsdauer von 4 $\frac{1}{2}$ Tagen bei unkomplizierten, und 16 $\frac{1}{2}$ Tagen bei komplizierten Fällen an.

Das Anlegen und der eventuell notwendige Verschluss des Tracheostomas oder einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) werden dem Patienten erspart. All diese Faktoren und die geringeren Nebenwirkungen und Komplikationen erhöhen deutlich die Kosteneffizienz sowohl bei der kurativen als auch bei der palliativen Behandlung von Tumorpatienten.

In diesem Zusammenhang soll nun auf die Hospitalisationsdauer, auch im Hinblick auf die gewählte Behandlungsart, in unserem Patientenkollektiv eingegangen werden.

Betrachtet man die Behandlungen des Primärkarzinoms, zeigt sich bei den Patienten eine ausgeglichene Zeitverteilung. 50% der Patienten befanden sich bis zu vier Wochen im Krankenhaus, 20% zwischen fünf und acht Wochen, 13,3 % über acht Wochen und bei 16,7% konnten keine Angaben gefunden

werden. Die teilweise außerordentlich langen Krankenhausaufenthalte ergaben sich durch Nachresektionen, Neck dissections oder postoperative Radio- und/oder Chemotherapien.

Die Hospitalisationsdauer betrug bei der ersten Rezidivbehandlung bei 73,3% der Patienten maximal vier Wochen. Bei dem zweiten Rezidiveingriff konnten 89% und bei dem dritten und vierten 100% nach maximal einem Monat entlassen werden.

Analysiert man die Dauer der Behandlungen (Erst- und Rezidivbehandlung) und bezieht die Werte auf alle 86 therapierten Karzinome, ergab sich sehr häufig eine Behandlungsdauer von maximal vier Wochen (71%). Nach bereits zwei Wochen verließ fast jeder zweite Patient (45,3%) das Krankenhaus.

Beachtet man, dass bei dem zweiten Rezidiv vermehrt und bei dem dritten und vierten Rezidiv fast ausschließlich die Laserchirurgie zur Anwendung kam und hierbei die Behandlungsdauer sehr oft bei maximal zwei Wochen lag, kann das als ein sehr gutes Resultat festgehalten werden.

Aus dem Auswertungsbogen ergab sich zusätzlich, dass bei dem zweiten Rezidiv die Hospitalisationsdauer meist länger als zwei Wochen war, wenn es sich bei der Therapie um eine konventionelle, chirurgische Operation oder eine Radio- und/oder Chemotherapie handelte.

Vergleicht man diese Werte mit der Dauer einer Chemotherapie (ca. vier bis sechs Wochen) oder einer Radiotherapie (ca. fünf bis sieben Wochen), konnte mit einem laserchirurgischen Eingriff eine erheblich kürzere Behandlungsdauer realisiert werden. Des Weiteren kann durch die geringeren Nebenwirkungen und Komplikationen dem Patienten eine kosteneffektive Behandlung mit einem guten postoperativen funktionellen Resultat und einer vergleichsweise hohen Lebensqualität angeboten werden.

Bei der Behandlung des Primärkarzinoms wurde bei 43,3% der Patienten eine in sano-Resektion erzielt, und bei weiteren 20% wurde eine kurative

Bestrahlung durchgeführt. Allerdings ergab sich bei 30% der Patienten eine positive Randhistologie. Dabei muss aber die eingangs erwähnte Tatsache berücksichtigt werden, dass es sich bei unserem Kollektiv um ein selektioniertes Kollektiv mit schlechten Grundvoraussetzungen handelt.

Bei der Behandlung des ersten Rezidivs konnte noch bei 50% der Patienten eine in sano-Resektion durchgeführt werden. Ab dem zweiten Rezidiv überwog aber der Anteil der non in sano-Resektionen, wobei am Schluss oft nur eine palliative Tumorverkleinerung als Therapie angewendet wurde.

Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemo- oder Radiotherapie wurde bevorzugt bei der Behandlung des Primärtumors angewendet. Speziell die postoperative Radiatio wurde bei 12 der 30 Patienten durchgeführt. Vier Patienten erhielten eine präoperative Radiatio und jeweils zwei Patienten eine prä- bzw. postoperative Chemotherapie.

Bei der Therapie des ersten und zweiten Rezidivs kam es nur noch in wenigen Fällen zu einer Radio- oder Chemotherapie. Bei einem Patienten wurde dann aber eine postoperative Therapie durchgeführt.

VI.3 Palliative Laserchirurgie

In der Palliativmedizin geht es nicht um die Wiederherstellung der Gesundheit und um eine Lebensverlängerung, sondern um den Erhalt bzw. die Verbesserung vitaler Funktionen und der Lebensqualität und um eine Linderung der Schmerzen. Diese treten bei 50% (*Aird et al. 1983*), 67% (*Paiva et al. 1998*) bis hin zu 75% (*Epstein et al. 2001*) der Patienten auf. In unserem Kollektiv lagen diese Werte nicht so hoch, allerdings ergibt sich auch hier wieder das Problem, dass oft keine Angaben zu finden waren.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist der Wunsch vieler Patienten, noch viel Zeit, d.h. Lebenszeit, zu Hause in gewohnter Umgebung zu verbringen und auch dort zu sterben (*Jordhøy et al. 2001*).

Dies kann durch die palliative Laserchirurgie und der damit verbundenen, meist deutlich verkürzten Behandlungsdauer, erreicht werden.

Auch in unserer Studie zeigt sich eine Entwicklung hin zu kurzen Hospitalisationszeiten und ist weiter oben schon beschrieben worden.

Seifert et al. (1989) weisen darauf hin, dass aus allen zur Verfügung stehenden Therapiearten nicht nur diejenige ausgewählt werden darf, die im Hinblick auf die zu erwartende operative Rentabilität angemessen ist. Auch die im Einzelfall möglichen Beeinträchtigungen der Lebensumstände des Patienten – seine physisch-sensitive Befindlichkeit – müssen berücksichtigt werden.

Aber durch die wenigen Komplikationen und Nebenwirkungen der Laserchirurgie und auf Grund der Tatsache, dass mittlerweile auch ältere, multimorbide Patienten durch verbesserte Narkosetechniken und den schonenden transoralen, funktionserhaltenden OP-Verlauf behandelt werden können, bietet sich diese Therapieart immer häufiger an (*Rudert 1999*).

Laccourreye (1999) berichtet in seiner Studie über 50 Debulking-Operationen bei obstruierenden endolaryngealen Karzinomen, bei denen sehr gute Erfolge erzielt wurden. Dabei waren die Erfolgskriterien so festgelegt, dass eine

postoperative Extubation, ein Verschluss des vorher gelegten Tracheostomas und eine freie Atmung möglich waren. Von den 50 Patienten wurden acht rein palliativ behandelt, bei den anderen 42 handelte es sich um eine Vorbereitung auf eine anschließende kurative Behandlung. Bei einem Grossteil der Patienten war kein Tracheostoma nötig und eine freie Atmung war gewährleistet.

Auch *Robson et al. (1994)* berichten in ihrer Arbeit, dass bei zwei von elf Patienten ein Tracheostoma verhindert werden konnte. Nach Meinung der Autoren ist die Laserchirurgie eine sichere und effektive Behandlungsmethode, wenn das Team aus Operateur, Anästhesist und Schwestern eingespielt ist. Dadurch lässt sich eine akute Atemwegsobstruktion ohne Nottracheotomie und Anlegen eines Tracheostomas bewältigen, und für den Patienten ist eine sichere Atemfunktion gewährleistet.

Es gibt drei Methoden, um die Verlegung der Atemwege durch ein Larynxkarzinom aufzuheben. Es kann eine Tracheotomie, eine Intubation mit oder ohne Tumordebulking oder eine Notlaryngektomie durchgeführt werden.

Bradley (1999) beschreibt in seiner Arbeit, dass es keinen Unterschied bezüglich der Überlebensrate oder der funktionellen Ergebnisse gibt, egal ob ein Tracheostoma angelegt oder eine Notlaryngektomie durchgeführt wird.

Die beste Therapie bei Atemwegsverlegungen besteht in der Verkleinerung des Tumors. Dies kann durch konventionelle Chirurgie geschehen, oder aber bevorzugt durch einen laserchirurgischen Eingriff. Diese Methode stand aber nur zur Verfügung, wenn der Patient noch intubiert werden konnte und ein OP-Team anwesend war. Dabei wurde die Notsituation aber hervorragend stabilisiert, und die Anlage eines Tracheostomas verhindert. Auch die Aussaat von Tumorzellen, die bei einer Nottracheotomie oft erfolgt, konnte so vermieden werden.

Paiva et al. (1998) zeigen in ihrer Phase II-Studie bei der palliativen Behandlung mit dem Nd:Yag-Laser, dass die Therapie gut vertragen wurde. In 83% der Fälle wurde die Behandlung ambulant durchgeführt, und die Wiederholbarkeit war in vielen Fällen offenbar ohne Limitierung möglich.

Durch die Therapie mit dem Nd:Yag-Laser ist laut der Autoren eine erfolgreiche und kosteneffektive palliative Behandlung von Patienten mit rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren möglich. Eine gute Wiederholbarkeit des Eingriffs beschreiben ebenfalls *Robson et al. (1994)*.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten unserer Auswertung. Auch bei unseren Patienten wurden, wenn auch nicht so oft, ambulante Eingriffe durchgeführt. Besonders ein Patient sei hier hervorgehoben, bei dem 22mal, zum Teil auch ambulant, ein Residualtumor verkleinert wurde. Dies zeigt, dass zum einen die Laserchirurgie eine unkomplizierte Methode ist, die ambulant eingesetzt, und zum anderen ohne offensichtliche Limitierung beliebig oft wiederholt werden kann. Bei einigen Patienten wurden zwei, und bei jeweils zwei Patienten sogar drei bzw. vier Laseroperationen durchgeführt. Bezüglich der Behandlungsdauer ergaben sich in unserem Kollektiv sehr gute Resultate, die schon weiter oben vorgestellt wurden.

Schleicher et al. (2001) beschreiben in den Resultaten ihrer Studie, bei der es um die palliative Strahlentherapie bei Rezidiven von Kopf-Hals-Tumoren geht, eine durchschnittliche Ansprechrate auf die Therapie von 7,7 Wochen.

Dabei wurden bei 87% der Patienten die Schmerzen verringert, bei 67% die Tumorschwellung und bei 57% die Ulzeration und das exophytische Wachstum. Im Median wurde mit dem in der Studie beschriebenen Therapieansatz eine Überlebenszeit von vier Monaten erreicht. Fünf der dreiundzwanzig Patienten zeigten akute Nebeneffekte der Bestrahlung wie Erytheme und Ödeme.

Im Vergleich dazu konnte in kürzerer Behandlungszeit (oft innerhalb von zwei Wochen) eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8 Monaten in unserem Kollektiv erreicht werden. Bei *Laccourreye et al. (1999)* liegt die Überlebenszeit ebenfalls bei 8 Monaten und bei *Paiva et al. (1998)* sogar bei 14 1/2 Monaten.

Dabei wurden Schmerzen beseitigt und der Tumor in seiner Ausdehnung soweit reduziert, dass eine freie Atmung ohne Tracheostoma möglich war. Deshalb sollte in weiteren prospektiven Studien überprüft werden, ob die Lasertherapie der Strahlentherapie nicht überlegen ist.

VI.4 Tumornachsorge

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

Die Erfahrung zeigt, dass mehr als zwei Drittel der Rezidive bei Kopf-Hals-Tumoren in den ersten zwei Jahren nach der Erstbehandlung auftreten und durch den HNO-Arzt im Zuge einer Routinenachsorge entdeckt wurden (*Bier et al. 1993, Boysen et al. 1985, Leemans et al. 1994, Haas et al. 2001*). In den ersten zwei Jahren nach der Behandlung soll laut den Leitlinien für die Onkologie im HNO-Bereich ein engmaschiges Recall erfolgen, wobei das Hauptaugenmerk denjenigen Patienten gilt, bei denen eine zweite Chance auf eine kurative Therapie gegeben ist (*Haas et al. 2001*).

In unserem Patientengut trat das Rezidiv nach der Erstbehandlung in 43,3% der Fälle innerhalb der ersten zwei Jahre auf, im Median nach 45 Monaten. 36,6% der Rezidive wurden zwischen drei und fünf Jahren, 20% nach über fünf Jahren diagnostiziert.

Diese Werte unterscheiden sich marginal von den Werten in der Studie von *Haas et al.* aus dem Jahr 2001. Dort zeigen knapp 59% der Patienten das erste Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre, 31% zwischen drei und fünf Jahren und 10% nach über fünf Jahren.

Die Latenzzeit zwischen dem ersten und zweiten Rezidiv fiel in unserer Studie auf einen durchschnittlichen Wert von 24 Monaten, 72,2% der Patienten wiesen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Behandlung des Erstrezidivs ein Zweitrezidiv auf.

Die Latenzzeit zwischen dem zweiten und dritten bzw. dem dritten und vierten Rezidiv lag dagegen immer unter einem Jahr, im Durchschnitt bei sieben bzw. fünf Monaten.

Bei den meisten Rezidiven handelte es sich um ein lokales Rezidiv (67%). Vier Patienten (13%) wiesen ein regionales Rezidiv auf, und bei sechs Patienten (20%) erfolgte das erneute Tumorwachstum sowohl lokal als auch regional.

In dieser Studie wurde nicht die Lymph- bzw. Fernmetastasierung betrachtet, da sich in dem Patientenkollektiv ausschließlich Patienten mit lokoregionalen Rezidiven ungeachtet der Lymph- / Fernmetastasierung befinden.

Die Überlebensraten unserer Studie nach der Erstbehandlung lagen leicht über den Werten in der Arbeit von *Haas et al. (2001)* und gleich auf bezüglich der 2- und 3-Jahres-Überlebensraten (75% und 66%) von *Steiner et al. (2001)*, der seine Patienten laserchirurgisch und gleichzeitig funktionserhaltend operierte.

Und mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 56% und einer durchschnittlichen Lebensdauer von $4 \frac{3}{4}$ Jahren waren unsere Ergebnisse besser als die Resultate in der Veröffentlichung von *Steiner (5-Jahres-Überlebensrate = 47%)*.

Kumar et al. (1987) berichten über eine 4-Jahres-Überlebensrate von 68% bei Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen im III. und IV. Stadium. Die Therapie bestand aus Chirurgie und Radiatio.

Die Erfolgsrate unserer Studie liegt im Vergleich also um nur fünf Prozent darunter. Von anderen Autoren (*Steiner 1993, Eckel 1997, Steiner et al. 2001, Haas et al. 2001*) werden ähnliche Erfolgsraten berichtet.

Mit der Laserchirurgie lassen sich demnach gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeit nach der Erstbehandlung im Vergleich mit der Standardtherapie bestehend aus Chirurgie und Radiatio erzielen.

Die Ergebnisse der Überlebenszeiten nach mehreren Rezidiven sind generell nicht sehr ermutigend, zeigen aber auch hier keine gravierenden Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Therapieansätzen.

Weppelmann et al. (1992) erreichten mit ihrer palliativen Radio-Chemotherapie bestehend aus der Gabe von 5-Fluoruracil und einer erneuten Bestrahlung eine Ansprechrate von 60% und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 56%.

Nach einer mit voller Tumordosis durchgeführten Nachbestrahlung und einer zusätzlichen Chemotherapie berichtet *De Crevoisier et al. (1998)* über eine 2-Jahres-Überlebensrate von 21% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 9%.

Nach der letzten Behandlung starben laut unseren Patientenakten sechs Patienten unmittelbar nach der Operation. 23% der Patienten überlebten länger als ein Jahr und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 10%. Diese Werte entsprechen den Zahlen der Studie von *Haas et al. (2001)*.

VI.5 Lebensqualität

Nach wie vor stellt sich immer wieder das Problem der Definition von Lebensqualität. Die Lebensqualität muss subjektiv und multidimensional angesehen werden. Das bedeutet, dass die Beurteilung durch den Patienten selbst erfolgen muss und verschiedene Aspekte, die das Wohlbefinden des Patienten beeinflussen, berücksichtigt werden (*Schneider 2000*).

Deshalb ist es wichtig, ein Messinstrument zu entwickeln, das

1. Veränderungen der Lebensqualität während und nach der Therapie sensibel registriert,
2. vom Patienten selbst bearbeitet werden kann,
3. quantitativ auswertbar ist und
4. in qualitativer Hinsicht auf Reliabilität (Zuverlässigkeit) und Validität (Gültigkeit) überprüfbar ist.

Dieses Messinstrument kann ein Fragebogen für Patienten sein, anhand dessen Auswertung in einer Langzeitstudie der Arzt in die Lage versetzt wird, auf Grund der Ergebnisse dem Patienten individuell eine Palliativbehandlung vorzuschlagen (*Seifert et al. 1989*).

Laut *Seifert* soll sich anhand von vier objektiven Faktoren (psychischer, krankheitsorientierter, sozialer und Aktivitätsfaktor) die subjektive Vorstellung des Patienten von Lebensqualität abschätzen lassen.

Die einzelnen Faktoren wurden von Patienten mit Hauptinhalten ausgefüllt, aus denen dann ein Erhebungsbogen mit 26 Fragen entwickelt wurde.

Es ist aber zu beachten, dass die Lebensqualität sich verändert und zu verschiedenen Zeitpunkten wie z.B. während der Behandlung, während der Remission oder bei dem Auftreten eines Rezidivs unterschiedlich bewertet wird. Es stellten sich bei der Auswertung verschiedene Faktoren für die Lebensqualität heraus. Viele Patienten leiden unter der Furcht vor einem

Rezidiv, 25% der Kranken würden sich nicht mehr einer Strahlentherapie unterziehen, das soziale und familiäre Umfeld ist wichtig, und der Wunsch nach geregelter Arbeit ist bei 50% der Patienten gegeben, da dies als sicherer Parameter für eine Genesung angesehen wird.

In unserer Studie wurde nicht mit diesen ausführlichen Fragebögen gearbeitet, da es sich nicht um eine geplante, prospektive Studie handelt. Vielmehr soll anhand allgemeiner Parameter, die während der Untersuchungen in den Patientenakten niedergeschrieben wurden, ein Rückschluss auf die Lebensqualität der Patienten gezogen werden.

Bei der Auswertung der Patientenakten ergab sich aber gerade dort das Problem, dass nicht immer alle Parameter abgefragt und schriftlich festgehalten wurden. Daher befindet sich im Anhang dieser Arbeit ein Vorschlag für einen kleinen Fragebogen, der bei der Untersuchung von Tumorpatienten für eine Standardisierung der abgefragten Symptome hilfreich sein kann.

Zum einen lassen sich bei der ersten Vorstellung des Patienten standardisiert die wichtigsten Fragen abhaken, ohne irgendetwas zu vergessen. Es ist auch genügend Platz, um am Ende noch patientenspezifische Anmerkungen festzuhalten. Zum anderen könnte man später ein bestimmtes Patientenkollektiv quantitativ und qualitativ leichter auswerten und Erfolge in der Behandlungsmethode besser bewerten.

Der Fragebogen ist bewusst kurz gehalten worden und ist für den HNO-Arzt gedacht, der die Erstdiagnose bei den Tumorpatienten stellt und später während der Nachsorge die Untersuchungen durchführt.

Die Resultate der Studie von *Steiner et al. (2001)* zeigen bei Patienten, die laserchirurgisch an einem frühen Hypopharynxtumor operiert wurden, eine bessere lokale Kontrolle und höhere Überlebensraten als bei Patienten, die radikal bestrahlt wurden. Sterberate und Komplikationen sind geringer, die Organfunktion bleibt gleich und die Rate an erhaltenen Kehlköpfen ist höher.

Im Durchschnitt konnte nach sieben bis neun Tagen die künstliche Ernährung mittels Magensonde beendet werden, bei über einem Viertel der Patienten war

eine normale Nahrungsaufnahme am ersten postoperativen Tag möglich, und insgesamt konnten nach der Therapie 127 von 129 Patienten ihre Nahrung normal über den Mund zu sich nehmen.

Laut dieser Studie ist durch die funktionserhaltende Therapie eine gleich gute Funktion zu erreichen wie bei der Chemo- oder Radiotherapie, allerdings ist sie deutlich besser als die bisherige Standardtherapie, bestehend aus der Kombination von Chirurgie und Radio- bzw. Chemotherapie. Darüber hinaus kann eine sehr gute Überlebensrate erreicht werden.

Im Jahr 2000 haben *Schneider et al.* eine Vergleichsstudie vorgelegt, bei der die Lebensqualität von Patienten mit einem Larynxkarzinom beleuchtet wird, wobei die eine Gruppe chirurgisch (T_1/T_2 mit dem Laser und T_3/T_4 konventionell) und die andere mit einer Radiotherapie behandelt wurde.

Die Auswertung der Fragebögen ergibt, dass bei den laserchirurgisch behandelten Patienten keine Unterschiede zu den bestrahlten Patienten bezüglich der Funktion und der globalen Lebensqualität zu finden sind.

Allerdings zeigen die Laser-Patienten bessere Werte vornehmlich im Symptombereich Mundtrockenheit, Schlucken fester Nahrung und Zahngesundheit. Bei den übrigen Reaktionsanzeichen wie Schmerzen, Heiserkeit und soziales Verhalten gibt es keine Differenzen im Hinblick auch auf Kommunikationsdefizite.

In der Gruppe mit den T_3/T_4 -Tumoren, also bei den Patienten, bei denen eine Laryngektomie durchgeführt wurde, gibt es zu der Vergleichsgruppe keine Unterschiede. Selbst Stimme und soziale Kontakte werden nicht schlechter bewertet als bei den primär bestrahlten Patienten mit intaktem Larynx.

Deshalb empfehlen die Autoren bei allen T-Stadien beide Therapiemodalitäten.

Finizia et al. (1998) haben in ihrer Studie die Lebensqualität und die Stimme bei Patienten mit einem Larynxkarzinom untersucht. Die eine Gruppe wurde bestrahlt, bei der anderen wurde erst eine Bestrahlung und anschließend eine Laryngektomie durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, wie auch schon bei *Schneider et al. (2000)*, dass rein subjektiv kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der unterschiedlichen Aspekte der Lebensqualität angegeben werden. Die bestrahlten Patienten geben jedoch öfter Heiserkeit an, die Bewertung ihrer Stimmqualität ist allerdings besser. Auffällig im Vergleich der beiden Studien von *Finizia et al. (1998)* und *Schneider et al. (2000)* ist, dass Patienten ohne Kehlkopf ihre Stimme besser einschätzen, als die anwesenden Zuhörer, die ebenfalls die Stimmqualität bewerten sollen. Dies mag an einer Verdrängung der Krankheit durch den Patienten und einem Versuch des Aufwertens der eigenen Lebensqualität liegen.

Erstaunlich sind auch die Ergebnisse von *Epstein (2001)*. In seiner Studie berichtet er über 20 Patienten, die eine Bestrahlung erhielten (im Mittel 24 Fraktionen und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 34,9 Tagen). Die allgemeine Lebensqualität verschlechtert sich dabei während der Therapie, erholt sich teilweise während der ersten sechs Monate nach Beendigung der Behandlung, erreicht aber nicht mehr den Level, der vor der Bestrahlung angegeben wurde.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Bewertung der Lebensqualität nicht einfach ist und immer wieder Überraschungen bringt.

Für die Bewertung muss ein geeigneter Fragebogen verwendet werden, der vom Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten auszufüllen ist.

Bezüglich der resultierenden Lebensqualität lassen sich mit der Laserchirurgie gute Ergebnisse erzielen, die man aber trotzdem kritisch betrachten muss.

So zum Beispiel die subjektiv bessere Beurteilung der Stimme (*Finizia et al. 1998*) und auch die Tatsache, dass wie bei der Radiatio (*Schneider et al. 2000*) wahrscheinlich auch durch die Laserchirurgie nicht unbedingt die Lebensqualität erreicht werden kann, die vor der Behandlung vorgelegen hat. Dies zeigt die unbedingt aufweisbare Diskrepanz zwischen Lebensqualität und Lebensdauer auf.

Denn trotz der Verhinderung eines Tracheostomas und der kurzen Sondenernährung musste der Patient eine Operation über sich ergehen lassen, die ihm bei einem palliativen Eingriff nur kurzzeitig Linderung brachte.

In unserer Auswertung konnte leider keine eindeutige Aussage über die Lebensqualität getroffen werden, da oft die Verhaltenssymptomatik der Patienten nicht in den Akten dokumentiert war. Meist änderten sich die Angaben bei der prä- und postoperativen Befragung nicht stark.

Zwei Beobachtungen waren jedoch auffällig. Zum einen kam es zu einem Rückgang der Atem- und Schluckprobleme bei der Behandlung des ersten Rezidivs, zum anderen lagen bei dem zweiten Rezidiv postoperativ entweder Beschwerden vor oder aber es wurden keine Angaben gemacht.

Generell wurde meistens über Spracheinschränkungen, Atemnot und Schluckbeschwerden geklagt.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser retrospektiven Studie mit einem selektionierten Kollektiv sollten die Möglichkeiten der palliativen Laserchirurgie bei Hypopharynx-, Larynx- und Tracheakarzinomen untersucht werden. Im Zeitraum zwischen 1994 und 1996 erfolgte eine palliative Laserchirurgie, der Nachbeobachtungszeitraum endete im September 2000.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 30 Patienten (26 Männer, 4 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 57 Jahren zusammen.

73% der Patienten haben geraucht, die Hälfte hat regelmäßig und 20% gelegentlich Alkohol zu sich genommen. Kombiniertes Tabak- und Alkoholkonsum kam bei über 63% der Patienten vor.

Die meisten Tumoren fanden sich entweder im Oropharynx oder im Larynx, wobei meist eine Infiltration von Grenzstrukturen zu finden war.

Die Patienten befanden sich meist in einem fortgeschrittenen Stadium der Tumorerkrankung. Knapp 71% der behandelten Tumore wies einen T₃/T₄-Befund auf. Bei insgesamt 93% handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom.

Grundsätzlich lässt sich durch die Selektion und das kleine Kollektiv keine endgültige Aussage bezüglich der Effektivität der palliativen Laserchirurgie treffen. Aber es lassen sich viele Vorteile im Vergleich zur palliativen Radiatio oder auch Chemotherapie sowohl in der Literatur als auch in dieser retrospektiven Studie erkennen.

Die onkologischen Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Therapieansätze, und die funktionellen Resultate sind meist sogar besser. Der Operationsaufwand ist größer, allerdings rechtfertigen die Vorteile für den Patienten die Lasertherapie.

Durch die guten Resultate, die geringe Komplikations- und Nebenwirkungsrate und eine deutlich kürzere Hospitalisationsdauer ergibt sich eine kosteneffektive Behandlung und für den Patienten ein gutes Ergebnis mit hoher Lebensqualität.

Nach wie vor stellt sich allerdings das Problem der objektiven Bewertung der Lebensqualität von Tumorpatienten. Aber auch hier zeigt sich in der Literatur, dass die Vorteile des Lasers sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirken.

So sind die Beseitigung von Schmerzen, der Funktionserhalt und die Vermeidung eines Tracheostomas die herausragenden Vorteile des Lasers. Die äußerliche Entstellung des Patienten wird minimiert und somit ist eine gute Rehabilitation und soziale Reintegration gewährleistet.

Die allgemeinen onkologischen Erfolge bei Parametern wie Überlebensrate, Rezidivfreiheit und Latenzzeit zwischen den Rezidiven lassen sich mit der Laserchirurgie ebenso erreichen wie mit einer radikal-offenen, konventionellen Chirurgie, die mit einer anschließenden Bestrahlung kombiniert werden kann, oder auch einer alleinigen Radiotherapie.

Auf der anderen Seite lässt sich durch die Laserchirurgie allerdings keine Lebensverlängerung in der palliativen Behandlung erzielen. Auch hier sind die Überlebensraten sehr gering und bewegen sich in den Größenordnungen anderer Therapieansätze.

VIII. ANHANG

JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
HALS-, NASEN- UND OHRENKRANKE
DIREKTOR: UNIV. PROF. DR. MED. J. HELMS



D-97080 WÜRZBURG
KOPFKLINIK
Josef-Schneider-Str. 11

Erfassungsbogen für Tumorpatienten

Patientenaufkleber

Rauchen: nein ja

wenn ja, was und wie viel: _____

Alkohol: nein ja

wenn ja, was und wie viel: _____

Schluckbeschwerden: nein ja

Heiserkeit: nein ja

Atemnot: nein ja

Sprachstörungen: nein ja

Mundtrockenheit: nein ja

Schmerzen: nein ja

wenn ja, wo: _____

Gewichtsveränderung: nein ja

wenn ja, wie viel und Abnahme oder Zunahme: _____

Sonstige Anmerkungen, Lokalisation des Tumors, Vorgeschichte, Probeexzision, etc.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Aird DW, Bihari J, Smith C

Clinical problems in the continuing care of head and neck cancer patients.
Entechnology (1983) 62:230-243

Ambrosch P, Kron M, Steiner W

Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma.
Ann Otol Rhinol Laryngol (1998) 107:680-688

Ang KK, Xu FX, Landuyt W, Schueren E van der

The kinetics and capacity of repair of sublethal damage in mouse lip mucosa during fractionated irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1985) 11:1977-1983

Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1989)

Berger DP

Epidemiologie
In: Berger, DP, Engelhardt, R, Mertelsmann, R (Hrsg.)
Das rote Buch – Hämatologie und Internistische Onkologie
ecomed (1997) Verlagsgesellschaft mgH & Co. KG

Bier H

Der inkurable Tumorpatient.
HNO (1994) 42:340-343

Bier H, Schultze M, Ganzer U

Anmerkungen zur Nachsorge von Tumorpatienten.

HNO (1993) 41:47-54

Boenninghaus HG

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1996)

Bradley, PJ

Treatment of the patient with upper airway obstruction
caused by cancer of the larynx.

Otolaryngol Head Neck Surg (1999) 120:737-741

Boysen M, Natvig K, Winther FO, Tausjo J

Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma
of the head and neck.

Otolaryngol (1985) 14:211-214

Burian K, Höfler H

Zur mikrochirurgischen Therapie von Stimmbandkarzinomen
mit dem CO₂ Laser.

Laryngol Rhinol Otol (1979) 58:551-556

Chilla R

Klinik und Erkrankungen des Kehlkopfes und der unteren Luftwege.

In: Ganz, H (Hrsg.), Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde mit Repetitorium
W. de Gryter, Berlin, New York (1991)

De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Mamelle G, Janot F, Julieron M, Leridant AM, Marandas P, Armand JP, Schwaab G, Luboinski B, Eschwege F

Full-dose reirradiation for unresectable head-and-neck carcinoma. Experience at the Gustav-Roussy Institute in a series of 169 patients.

J Clin Oncol (1998) 16:3556-3562

Eckel HE

Endoscopic laser resection of supraglottic carcinom.

Otolaryngol Head Neck Surg (1997) 117:681-687

Eckel HE, Thumfart WF

Laser surgery for the treatment of larynx carcinomas: indications, techniques and preliminary results.

Ann Otol Rhinol Laryngol (1992) 101:113-118

Ehrenfeld M, Prein J

Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich.

In: Schwenzer, N, Ehrenfeld, M (Hrsg.), Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 2, Spezielle Chirurgie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2002)

Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P

Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer.

Head Neck (2001) 23:389-398

Finizia C, Hammerlid E, Westin T, Lindström J

Quality of life and voice in patients with laryngeal carcinoma: a posttreatment comparison of laryngectomy (salvage surgery) versus radiotherapy.

Laryngoscope (1998) 108:1566-1573

Fortunto L, Ridge JA

Surgical palliation of head and neck cancer.

Curr Probl Cancer (1995) 19:153-165

Ganzer U, Bier H, Bachert C

Kritische Anmerkungen zu Chemotherapie

bösartiger Kopf- und Halsgeschwülste.

Laryngol Rhinol Otol (1987) 66:200-204

Gotay CC, Moore TD

Assessing quality of life in head and neck cancer.

Quality Life Res (1992) 1:5-17

Grossenbacher R

Laserchirurgie in der Oto-Rhino-Laryngologie.

In: Becker W, Boenninghaus HG, Naumann HH (Hrsg.):

Aktuelle Oto-Rhino-Laryngologie, Heft 9

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1985)

Gstöttner W, Hamzavi J, Aloy A, Kornfehl J

Die funktionserhaltende chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Tumoren mit dem CO₂-Laser.

Radiologe (1998) 38:106-108

Haas I, Hauser U, Ganzer U

The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients.

Eur Arch Otorhinolaryngol (2001) 258:177-183

Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W

Transoral laser surgery of supraglottic cancer – follow-up of 141 patients.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg (1998) 124:1245-1250

Jacobs C

Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancers.

Semin Oncol (1991) 18:504-514

Jahnke V

Plattenepithelkarzinom des Zungenkörpers und Mundbodens.

In: Berendes, J, Linl, R, Zöllner, F (Hrsg.): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik Bd. 3, Mund-Rachen-Speiseröhre Tropenkrankheiten

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1978) 7.21 – 7.45

Jordhøy MS, Fayers P, Håvard Loge J, Ahlner-Elmquist M, Kaasa S

Quality of life in palliative cancer care: results from a cluster randomized trial.

J Clin Oncol (2001) 19:3884-3894

Kleemann D, Hingst V, Kramp B

Zur palliativen antineoplastischen Chemotherapie von Kopf-Hals-Tumorpatienten.

HNO (1994) 42:275-279

Kleinsasser O

Tumoren des Larynx und des Hypopharynx

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1987)

Köllisch M, Werner JA, Lippert BM, Rudert H.

Functional results following partial supraglottic resection. Comparison of conventional surgery vs. transoral laser microsurgery.

Adv Otorhinolaryngol. (1995) 49:237-240

Kumar PP, Good RR, Epstein BE, Yonkers AJ, Ogren FP, Moore GF

Outcome of locally advanced stage III and IV head and neck cancer treated by surgery and postoperative external beam radiotherapy.

Laryngoscope (1987) 97:615-620

Laccourreya H, Bassot V, Lacau St. Guily J, Brasnu D, Menard M, Donnadiou S, Jacquillat C

Chimiothérapie d'induction dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Résultats préliminaires du protocole cysplatyl, 5-fluoro-uracile, bléomycine (CFB).

Ann Otolaryngol Chir Cervicofac (1985) 102:1-6

Laccourreya O, Lawson G, Muscatello L, Biacabe B, Laccourreya L, Brasnu D

Carbon dioxide laser debulking for obstructing endolaryngol carcinoma: a 10-year experience.

Ann Otol Rhinol Laryngol (1999) 108:490-494

Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, Waal I van der, Snow GB

Recurrence of the primary site in head and neck cancer and the significance of lymph node metastases as a prognostic factor.

Cancer (1994) 73:187-190

Lovel T

Palliative care and head and neck cancer.

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (2000) 38:253-254

Maier H, Dietz A, Gewelke U, Seitz, HK, Heller WD

Tabak- und alkoholassoziertes Krebsrisiko im Bereich des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes.

Laryngol Rhinol Otol (1990) 69:505-511

Metelmann HR

Chemotherapie und Radiochemotherapie bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.

Mund Kiefer Gesichts Chir (2000) 4 [Suppl 1]:S155-S159

Moreau PR

Treatment of laryngeal carcinomas by laser endoscopic microsurgery.

Laryngoscope (2000) 110:1000-1006

Neumann G

Bösartige Neubildungen von Lippe, Mundhöhle, Rachen, Nase, Ohr und Kehlkopf.

HNO (1988) 36:345-354

Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Calcaterra TC, Ward PH, Soudant, J, Castro DJ

Palliative laser therapy for recurrent head-and-neck cancer: a phase II clinical study.

Laryngoscope (1998) 108:1277-1283

Pawlik AB, Stöckli SJ, Schmidt S

Salvage-Chirurgie beim Larynx- und Hypopharynxkarzinom.

Schweiz Med Wochenschr (2000) 130 [Suppl 116]:27S-30S

Peretti G, Nicolai P, Redaelli de Zinis LO, Berlucchi M, Bazzana T, Bertoni F, Antonelli AR

Endoscopic CO₂ laser excision for T_{1S}, T₁ and T₂ glottic carcinomas: cure rate and prognostic factors.

Otolaryngol Head Neck Surg (2000) 123:124-131

Platz H, Fries R, Hudec M, Tjoa AM, Wagner RR

Carcinomas of the oral cavity: analysis of various pretherapeutic classifications.

Head Neck Surg (1982) 5:93-107

Robson AK, Herrema I, Stafford, FW

Laser debulking of obstructing laryngeal tumours.

Clin Otolaryngol (1994) 19:430-432

Rudert H

Laser-Chirurgie in der HNO-Heilkunde.

Laryngol Rhinol Otol (1988) 67:261-268

Rudert H, Werner JA

Endoskopische Teilresektionen mit dem CO₂-Laser bei Larynxkarzinomen.

I. Resektionstechniken.

Laryngol Rhinol Otol (1994) 73:71-77

Rudert H, Werner JA

Endoskopische Teilresektionen mit dem CO₂-Laser bei Larynxkarzinomen.

II. Ergebnisse.

Laryngol Rhinol Otol (1995) 74:294-299

Rudert HH, Werner JA

Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO₂ laser.

Eur Arch Otorhinolaryngol (1995) 252:146-148

Rudert HH, Werner JA, Höft S

Transoral carbon dioxide laser resection of supraglottic carcinoma.

Ann Otol Rhinol Laryngol (1999) 108:819-827

Schneider A, Guidicelli M, Stöckli SJ

Lebensqualität nach Behandlung eines Larynxkarzinoms: Chirurgie versus Radiotherapie.

Schweiz Med Wochenschr (2000) 130 [Suppl 116]:31S-34S

Schleicher UM, Andreopoulos D, Ammon J

Palliative radiotherapy in recurrent head-and-neck tumors by a percutaneous superfractionated treatment schedule.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (2001) 50:65-68

Schröder M, Heyden HW von, Scherpe A, Nagel GA

Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebenszeit von Patienten mit weit fortgeschrittenen Plattenepithel-Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs.

Laryngol Rhinol Otol (1986) 65:11-15

Seifert E, Bier H, Ganzer U

Die Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit inkurablen Kopf-Hals-Tumoren.

Laryngol Rhinol Otol (1989) 68:285-289

Shapshay SM

Laser technology in the diagnosis and treatment of head and neck cancer.

Seminars in Surgical Oncology (1989) 51:61-66

Steiner R

Grundlagen der Lasertechnik für die Medizin.

Fortschr Kiefer Gesichts Chir (1993) 38:152-155

Steiner W

Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas.

Am J Otolaryngol (1993) 14:116-121

Steiner W

Therapie des Hypopharynxkarzinoms. Teil I – V

HNO (1994) 42:4-13; 84-88; 104-112;147-156; 157-165

Steiner W

Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1997)

Steiner W, Ambrosch P, Hess F, Kron M

Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma.
Otolaryngol Head Neck Surg (2001) 124:58-67

Streffer C

Biologische Grundlagen der Strahlentherapie.
In: Scherer, Sack: Strahlentherapie
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1996)

Strohl RA

Radiation therapy for head and neck cancers.
Semin Oncol Nurs (1989) 5:166-173

Strong MS, Jako GJ

Laser surgery in the larynx. Early clinical experiences
with continuous CO₂ laser.
Ann Otol Rhinol Laryngol (1972) 81:791-798

Swoboda H, Neumann H, Cartellieri M

Änderung des Erkrankungsalters der Karzinome des Hypopharynx und des
Larynx seit 1960 – Der epidemiologische Kontext in Ostösterreich.
HNO (1989) 37:85-91

Theissing J

HNO-Operationslehre
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1996)

Thumfart WF, Eckel HE

Endolaryngeale Laserchirurgie zur Behandlung von Kehlkopfkarzinomen –
Das aktuelle Kölner Konzept.
HNO (1990) 38:174-178

Volling P, Stennert E, Schröder M

Adjuvante Chemotherapie der Karzinome im Kopf-Hals-Bereich –
sinnvoll, nutzvoll oder schädlich?

Arch Otorhinolaryngol (1990) [Suppl] II:50-57

Welkoborsky HJ, Bleier R, Wissen-Siegert I

Antineoplastische Wirksamkeit und unerwünschte Nebenwirkungen der
Polychemotherapie ausgedehnter Oro- und Hypopharynxkarzinome –
Ergebnisse einer prospektiven Therapiestudie mit 5-FU/Cisplatin versus
5-FU/Carboplatin.

Laryngol Rhinol Otol (1992) 71:261-266

**Weppelmann B, Wheeler RH, Peters GE, Kim RY, Spencer SA, Meredith
RF, Salter MM**

Treatment of recurrent head-and-neck cancer with 5-fluorouracil, hydroxyurea
and reirradiation.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (1992) 22:1051-1056

Wittekind C, Wagner G (Hrsg.)

UICC / TNM – Klassifikation maligner Tumoren

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1997)

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich besonders bei Priv.-Doz. Dr. med. Florian Hoppe für die Überlassung des Dissertationsthemas und die jederzeit freundliche, unkomplizierte und hilfreiche Unterstützung.

Bei meinen Eltern, bei meiner Schwester und bei Susanne möchte ich mich für den allgegenwärtigen Beistand und die wertvollen Ratschläge während der gesamten Arbeit ganz herzlich bedanken.

LEBENS LAUF

1. Persönliche Daten

Name: Sebastian H. Diehl
geboren: am 08.03.1977 in Lauterbach / Hessen
Nationalität: deutsch

Eltern: Dr. med. dent. Jürgen Diehl, Zahnarzt
Heidemarie Diehl, Fremdsprachenkorrespondentin
Geschwister: Julia Diehl, Orthoptistin

Familienstand: ledig

2. Schulausbildung

1983 - 1987 Grundschule Lauterbach
1987 - 1989 Förderstufe Lauterbach
1989 - 1996 Alexander-von-Humboldt Gymnasium Lauterbach
1996 Allgemeine Hochschulreife

3. Hochschulausbildung

1996 Immatrikulation an der Universität Würzburg
1997 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1999 Zahnärztliche Vorprüfung
2001 Zahnärztliche Prüfung