



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Die Pharyngotomie als therapeutische Option maligner Kopf- und Hals- Tumore: funktionelle und onkologische Aspekte

Carolin Remmert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Andreas Knopf
2. Prof. Dr. Barbara Wollenberg

Die Dissertation wurde am 28.05.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.12.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	6
1.1 Tumorlokalisationen und epidemiologische Daten	6
1.1.1 Oropharynx Tumore	6
1.1.2 Hypopharynx Tumore	7
1.1.3 Larynx Tumore	8
1.2 Staging	8
1.2.1 Klassifikation von Oropharynx Tumoren	9
1.2.2 Stadieneinteilung von Oropharynx Tumoren	10
1.2.3 Klassifikation von Hypopharynx Tumoren	11
1.2.4 Stadieneinteilung von Hypopharynx Tumoren	12
1.2.5 Klassifikation supraglottischer Tumore	13
1.2.6 Stadieneinteilung supraglottischer Tumore	14
1.3 Grading	15
1.4 Kapseldurchbruch	15
1.5 Therapieoptionen	15
1.5.1 Chirurgische Therapie	16
1.5.2 Radiotherapie	28
1.5.3 Chemotherapie	28
1.5.4 Targeted Therapy	29
1.5.5 Palliativmedizin	29
1.6 Klinisches und funktionelles Outcome	30
1.6.1 Rezidive	30
1.6.2 Schluckfunktion	30
1.6.3 Onkologisches Outcome	31
2 Problemstellung	33
3 Patienten, Material und Methoden	34
3.1 Patientenkollektiv	34
3.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung	34
3.3 Statistische Analyse	35
3.4 Literaturreview	36
4 Ergebnisse und Auswertung	36
4.1 Patienten und Tumorcharakteristiken	36
4.1.1 Alter- und Geschlechtsverteilung	36
4.1.2 Tumorlokalisation und Zugangsweg	36
4.1.3 Tumorklassifikation und Zugangsweg	37
4.1.4 Grading und UICC- Stadien	38
4.1.5 Resektionsränder und extrakapsulärer Lymphknotenbefall	39
4.2 Therapiemodalitäten	39
4.2.1 Neck Dissection	39
4.2.2 Schonung am Schluckakt beteiligter Nerven	40
4.3 Onkologisches Outcome	41

4.3.1	Oropharynxkarzinome.....	41
4.3.2	Hypopharynxkarzinome	44
4.4	Funktionelles Outcome	46
4.4.1	Notwendigkeit einer Tracheostomaversorgung.....	46
4.4.2	Postoperative Funktionsanalyse	47
5	Diskussion.....	48
5.1	Epidemiologische und funktionelle Aspekte	48
5.2	Onkologische Aspekte	52
5.2.1	Oropharynx.....	52
5.2.2	Hypopharynx	53
6	Zusammenfassung.....	55
7	Literaturverzeichnis.....	56
8	Anhang.....	62
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	62
8.2	Tabellenverzeichnis	62
9	Danksagung.....	64

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CIS	Carcinoma in situ
CTx	Chemotherapie
DSS	Krankheitsspezifisches Überleben (disease specific survival)
ECE	Extrakapsuläres Wachstum (extracapsular extension)
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor- Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
5- FU	5- Fluorouracil
5- JÜR	5- Jahres- Überlebensrate
Gy	Gray
HPSCC	Hypopharynxkarzinom (hypopharyngeal squamous cell cancer)
HNSCC	Plattenepithelkarzinome der Kopf- und Hals- Region (head an neck squamous cell cancer)
HPV	Humanes Papillom Virus
HR	Hazard Rate (Hazard Ratio)
LE	Laryngektomie
LP	Laterale Pharyngotomie
LSCC	Larynxkarzinom (laryngeal squamous cell carcinoma)
LT	Kombination transoraler/ transcervikaler Zugang
MP	Mediane Pharyngotomie

ND	Neck Dissection
OPSCC	Oropharynxkarzinom (oropharyngeal squamous cell carcinoma)
OS	Gesamtüberleben (overall Survival)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
RCTx	Radio- Chemo- Therapie
RFS	Rezidivfreies Überleben (recurrence free survival)
RTx	Radiotherapie
SCC	Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma)
TLS	Transorale endoskopische Laser- Mikrochirurgie (transoral endoscopic laser microsurgery)
TORS	Transorale Roboter- assistierte Chirurgie (transoral robotic assisted surgery)
UICC	International Union against Cancer

1 Einleitung

Plattenepithelkarzinome der Kopf- und Hals- Region (HNSCC) nehmen immer mehr an Bedeutung zu. Nicht nur steigende Inzidenzen, sondern auch steigende Mortalitätsraten sind zu verzeichnen. Mit mehr als 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr liegen sie an sechster Stelle aller Krebserkrankungen (Ferlay, 2010). Durch übermäßigen Alkohol- und Nikotinkonsum häufen sich insbesondere die Tumore der Mundhöhle und des Oropharynx (Ambrosch, 1996; Plesko, Obsitnikova, & Vlasak, 1997). Neben diesen Faktoren spielen heutzutage Humane Papilloma Viren (HPV) eine immer größere Rolle in der Entstehung oropharyngealer Tumoren (Auluck et al., 2010; Conway et al., 2006). Die signifikant bessere Prognose, die mit HPV-induzierten Oropharynxkarzinomen verbunden ist, setzt die funktionellen Aspekte der Therapie von HNSCC in den Fokus.

Die Anforderungen an das interdisziplinäre Team aus Chirurgen, Radiologen und Internisten sind hierbei, den Patienten zu kurieren und seine Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern. Die Frage, welcher primären Therapieoption sich der Patient unterziehen sollte, sorgt seit Jahrzehnten für Auseinandersetzungen zwischen Kopf- Hals- Chirurgen, Strahlentherapeuten und den internistischen Onkologen. Jedes Fachgebiet hat eigene Grundphilosophien und hält an gebräuchlichen Standards fest. Hinzu kommt, dass erst wenige Studien zu diesem Thema erhoben wurden und somit eine hinreichende Evidenz fehlt.

Unabhängig von der Tumorlokalisation gilt für resektable HNSCC die initiale chirurgische Therapie als Therapie der Wahl. Dennoch sollte von Beginn an ein therapeutisches Gesamtkonzept festgelegt werden, welches eine eventuelle primäre oder adjuvante Radio- (RTx) oder Radio- Chemo- Therapie (RCTx) berücksichtigt.

1.1 Tumorlokalisationen und epidemiologische Daten

In dieser Arbeit wurden Karzinome des Oro- und Hypopharynx sowie der Supraglottis untersucht, die über eine mediane und laterale Pharyngotomie (MP; LP) reseziert wurden.

1.1.1 Oropharynxtumore

Gaumen und Zungengrund gehören anatomisch zum Oropharynx. Der Zungengrund ist definiert als fixierter hinterer Teil der Zunge, der sich anatomisch zwischen dem Kehldeckel und dem Sulcus terminalis linguae befindet. Unterhalb des Zungenkörpers bildet die Mundbodenmuskulatur, bestehend aus M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus, das Diaphragma oris. Der Zungengrund beinhaltet die Tonsilla lingualis,

Drüsen und Geschmackspapillen. Die Tonsillae linguales gehören ebenso wie die paarigen Gaumentonsillen zu den lymphatischen Organen des menschlichen Körpers, d.h. sie sind im Wesentlichen an der Abwehr körperfremder Erreger beteiligt. Die Gaumentonsillen liegen anatomisch in einer flachen Bucht, der Fossa tonsillaris. Diese ist zwischen dem vorderen und hinteren Gaumenbogen (Arcus palatoglossus und Arcus palatopharyngeus) lokalisiert. Der weiche Gaumen ist ebenfalls anatomisch dem Oropharynx zuzuordnen.

Oropharynxkarzinome (OPSCC) sind die häufigsten Malignome im gesamten Kopf- Hals-Bereich. Mit einer Neuerkrankungsrate von 26/100.000 bei Männern und 10/100.000 bei Frauen liegen sie damit auf Platz 8 (bei den Männern), beziehungsweise Platz 17 (bei den Frauen) der häufigsten Tumorlokalisationen in Deutschland (Kaatsch et al., 2015).

Eine aktuelle Studie von Gupta et. al. geht weltweit von 142.387 Neuerkrankungen pro Jahr aus. Männer in Westeuropa sind mit einer Inzidenz von 7,5 am meisten gefährdet ein Karzinom der Zungengrund- oder Gaumentonsille zu entwickeln. (B. Gupta, Johnson, & Kumar, 2016). Neben übermäßigem Alkohol- und Nikotinkonsum, gehört auch das Alter zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines HNSCC.

1.1.2 Hypopharynxtumore

Der Hypopharynx wird anatomisch in drei Bereiche unterteilt: Die Postcricoidregion, die auch als pharyngo-ösophageale Grenze bezeichnet wird, erstreckt sich von der Ebene der Aryknorpel bis hin zur Unterseite des Ringknorpels. Der Recessus piriformis reicht von der aryepiglottischen Falte bis hin zum Ösophaguseingang und wird von Schildknorpel, den Aryhöckern und dem Ringknorpel begrenzt. Die Hypopharynxhinterwand beginnt auf Ebene der Valleculabasis und reicht bis zum Krikoarytenoidgelenk.

Hypopharynxkarzinome (HPSCC) gehören mit etwa 7 % aller Tumore des oberen Aerodigestivtraktes zu den seltenen Krebserkrankungen (Muir & Weiland, 1995; Wycliffe et al., 2007). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem

60. und 65. Lebensjahr. Ätiologisch liegen auch hier erhöhter Zigaretten- und Alkoholkonsum zugrunde. Darüber hinaus werden eine pathologische Speichelzusammensetzung sowie eine mangelhafte Zahn- und Mundhygiene mit der Krebsentstehung in dieser Region diskutiert.

HPSCC können lange unentdeckt bleiben und werden daher häufig erst in weit fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. So präsentieren sich etwa 80 % der HPCC bei Erstdiagnose bereits im Stadium III oder IV. In diesen Stadien sind circa 20 % der Patienten nicht mehr operabel und müssen palliativen Therapien unterzogen werden (Cooper et al., 2009; Gourin & Johnson, 2009; Hoffman et al., 1997; Hoffman et al., 2006). Am häufigsten befallen ist der Sinus piriformis mit etwa 65 % (Barnes & Johnson, 1986). Die Tumoren dieser Lokalisation haben häufig bereits den

Ösophagus oder die aryepiglottische Falte bis in das Larynxlumen infiltriert (Wycliffe et al., 2007). Die Postkrikoidregion ist mit bis zu 30 % am zweithäufigsten und die Hypopharynxhinterwand mit bis zu 10 % am seltensten betroffen (Barnes & Johnson, 1986; Jones, 1961; Wycliffe et al., 2007).

1.1.3 Larynxtumore

Der Larynx wird ebenfalls in drei Unterbezirke unterteilt. Der supraglottische Raum, auch Vestibulum laryngis, erstreckt sich von der suprahyoidalen Epiglottis über die aryepiglottische Falte und die Arytenoidgegend, bis hin zu den Taschenfalten. Der transglottische Raum liegt zwischen der Rima vestibuli und der Rima glottidis, der Spalte zwischen den Plicae vocales. Der subglottische Raum reicht von der Rima glottidis bis hin zum Unterrand des Ringknorpels. Kehlkopftumore sind mit 25- 30 % aller Kopf- und Halstumore die häufigste Tumorentität im oberen Aerodigestivtrakt. So waren allein in Deutschland von 1998- 2011 14.847 Menschen an Kehlkopfkrebs erkrankt (Peller et al., 2016). Mit 50 % bei den Männern und 36 % bei den Frauen sind die Tumore der Glottis die häufigsten. Danach folgen die supraglottischen Karzinome mit 21 % bei Männern und 33 % bei Frauen. Die subglottischen Tumore machen lediglich 2 % aller Larynxkarzinome (LSCC) aus. Laut Robert- Koch- Institut waren im Jahr 2010 3.230 Männer und 460 Frauen erkrankt. Bei den Männern starben 1.260, bei den Frauen 188 an den Folgen der Tumorerkrankung (*Krebs in Deutschland 2009-2010*, 2013).

1.2 Staging

Das Staging dient der Einschätzung des Ausmaßes eines malignen Geschehens und ist für die Wahl der Therapie und die Prognosestellung entscheidend. Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der TNM- Klassifikation. Hierbei steht das „T“ für die Tumorausbreitung, das „N“ für den Befall von Lymphknoten und das „M“ für das Vorhandensein von Fernmetasten (Hermanek & Sobin, 1992). Neben diesen Faktoren spielen auch die Aggressivität des Tumors und das Ausbreitungsmuster eine Rolle. Die Panendoskopie und Probeentnahmen sowie geeignete Bildgebungen zum Ausschluss, beziehungsweise zur Detektion von Fernmetastasen, sind entscheidende Schritte in der Diagnostik und anschließenden Stadieneinteilung von Tumoren.

1.2.1 Klassifikation von Oropharynxtumoren

<i>T-Klassifikation</i>		<i>N-Klassifikation</i>		<i>M-Klassifikation</i>	
<i>T1</i>	Tumorausdehnung 2 cm oder weniger	N0	Es sind keine regionären Lymphknotenmetastasen nachzuweisen	M0	Es sind keine Fernmetastasen nachzuweisen
<i>T2</i>	Größte Ausdehnung zwischen 2 und 4 cm	N1	Ein solitärer, ipsilateraler Lymphknoten ist befallen; die größte Ausdehnung beträgt maximal 3 cm	M1	Fernmetastasen
<i>T3</i>	Größte Ausdehnung mehr als 4 cm	N2a	Ein solitärer, ipsilateraler Lymphknoten, der größer als 3 cm, aber kleiner als 6 cm in seiner größten Ausdehnung ist		
<i>T4a</i>	Der Tumor befällt Nachbarstrukturen wie Larynx, äußere Zungenmuskulatur, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen und Unterkiefer	N2b	Multiple ipsilaterale Lymphknoten befallen; keiner ist in seiner maximalen Ausdehnung größer als 6 cm		
<i>T4b</i>	Der Tumor befällt Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus lateralis, Schädelbasis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus oder umschließt die A. carotis interna	N2c	Lymphknotenmetastasen bilateral oder kontralateral; keine ist in ihrer maximalen Ausdehnung größer als 6 cm		
		N3a	Lymphknotenmetastasen mit mehr als 6 cm Ausdehnung		
		N3b	Die Metastase ist bis in die Supraklavikulargrube vorgedrungen		

Tabelle 1: Klassifikation von Oropharynxtumoren (nach UICC, siebte Auflage)

1.2.2 Stadieneinteilung von Oropharynxtumoren

<i>Stadium</i>	<i>Zugehörige TNM- Klassifikation</i>
<i>Stadium I</i>	T1, M0, N0
<i>Stadium II</i>	T2, N0, M0
<i>Stadium III</i>	T3, N0, M0 Bis T3, N1, M0
<i>Stadium IV</i>	IVa: T1-3, N2, M0 oder T4a, N0-2, M0 IVb: jedes T, N3, M0 oder T4b, N0-3, M0 IVc: M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung von Oropharynxtumoren (nach UICC, siebte Auflage)

1.2.3 Klassifikation von Hypopharynxtumoren

	<i>T-Klassifikation</i>		<i>N-Klassifikation</i>		<i>M-Klassifikation</i>
<i>T1</i>	Tumor ist auf Sinus piriformis, Pharynxwand oder pharyngeal-ösophageale Verbindung begrenzt	N0	Es sind keine regionären Lymphknotenmetastasen nachzuweisen	M0	Es sind keine Fernmetastasen nachzuweisen
<i>T2</i>	Tumorausdehnung in mindestens zwei der oben genannten Strukturen; oder Tumor ist größer als 2 cm, aber kleiner als 4 cm	N1	Ein solitärer, ipsilateraler Lymphknoten ist befallen; die größte Ausdehnung beträgt maximal 3 cm	M1	Fernmetastasen
<i>T3</i>	Tumorausdehnung mehr als 4 cm oder der Hemilarynx ist fixiert	N2a	Ein solitärer, ipsilateraler Lymphknoten, der größer als 3 cm, aber kleiner als 6 cm in seiner größten Ausdehnung ist		
<i>T4a</i>	Der Tumor befällt Nachbarstrukturen, wie Schild-, Ringknorpel, Zungenbein oder Schilddrüse, Ösophagus und zentrale Halsweichteile	N2b	Multiple ipsilaterale Lymphknoten befallen; keiner ist in seiner maximalen Ausdehnung größer als 6 cm		
<i>T4b</i>	Der Tumor befällt die prävertebrale Faszie, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna	N2c	Lymphknotenmetastasen bilateral oder kontralateral; keine ist in ihrer maximalen Ausdehnung größer als 6 cm		
		N3a	Lymphknotenmetastasen mit mehr als 6 cm Ausdehnung		
		N3b	Die Metastase ist bis in die Supraklavikulargrube vorgedrungen		

Tabelle 3: Klassifikation von Hypopharynxtumoren (nach UICC, siebte Auflage)

1.2.4 Stadieneinteilung von Hypopharynxtumoren

<i>Stadium</i>	<i>Zugehörige TNM- Klassifikation</i>
<i>Stadium I</i>	T1, M0, N0
<i>Stadium II</i>	T2, N0, M0
<i>Stadium III</i>	T1-2, N0, M0 Bis T3, N0-1, M0
<i>Stadium IV</i>	IVa: T1-3, N2, M0 oder T4a, N0-2, M0 IVb: jedes T, N3, M0 oder T4b, N0-3, M0 IVc: M1

Tabelle 4: Stadieneinteilung von Hypopharynxtumoren (nach UICC, siebte Auflage)

1.2.5 Klassifikation supraglottischer Tumore

	<i>T-Klassifikation</i>		<i>N-Klassifikation</i>		<i>M-Klassifikation</i>
<i>T1</i>	Es ist nur ein Unterbezirk der Supraglottis befallen (Plica vestibularis, Arythenoidgegend, suprahyoidale und infrahyoidale Epiglottis, laryngeale Fläche der aryepiglottischen Falte)	N0	Es sind keine regionären Lymphknotenmetastasen nachzuweisen	M0	Es sind keine Fernmetastasen nachzuweisen
<i>T2</i>	Es sind mindestens zwei Unterbezirke befallen oder ein angrenzender Bezirk (Zungenrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis)	N1	Ein solitärer, ipsilateraler Lymphknoten ist befallen; die größte Ausdehnung beträgt maximal 3 cm	M1	Fernmetastasen
<i>T3</i>	Stimmbandfixation oder Befall der Postkrikoidgegend oder des präepiglottischen Gewebes	N2a	Ein solitärer, ipsilateraler Lymphknoten, der größer als 3 cm, aber kleiner als 6 cm in seiner größten Ausdehnung ist		
<i>T4a</i>	Durchbruch durch Cartilago thyroidea und Ausbreitung außerhalb des Larynx (Trachea, Glandula thyroidea, Ösophagus)	N2b	Multiple ipsilaterale Lymphknoten befallen; keiner ist in seiner maximalen Ausdehnung größer als 6 cm		
<i>T4b</i>	Der Tumor befällt die prävertebrale Faszie, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna	N2c	Lymphknotenmetastasen bilateral oder kontralateral; keine ist in ihrer maximalen Ausdehnung größer als 6 cm		
		N3a	Lymphknotenmetastasen mit mehr als 6 cm Ausdehnung		
		N3b	Die Metastase ist bis in die Supraklavikulargrube vorgedrungen		

Tabelle 5: Klassifikation supraglottischer Tumore (nach UICC, siebte Auflage)

1.2.6 Stadieneinteilung supraglottischer Tumore

<i>Stadium</i>	<i>Zugehörige TNM- Klassifikation</i>
<i>Stadium I</i>	T1, M0, N0
<i>Stadium II</i>	T2, N0, M0
<i>Stadium III</i>	T1-2, N1, M0 Bis T3, N0-1, M0
<i>Stadium IV</i>	IVa: T1-3, N2, M0 oder T4a, N0-2, M0 IVb: jedes T, N3, M0 oder T4b, N0-3, M0 IVc: M1

Tabelle 6: Stadieneinteilung supraglottischer Tumore (nach UICC, siebte Auflage)

1.3 Grading

Das bei der Panendoskopie entnommene Tumorgewebe wird histologisch mittels eines Grading Systems beurteilt und hinsichtlich seines Differenzierungsgrades eingeteilt. Es dient, zusammen mit der TNM- Klassifikation, der Therapiefindung und der Angabe einer Prognose. Das UICC unterteilt Tumorgewebe in drei, beziehungsweise vier Grade. Grad 1 beschreibt einen gut differenzierten Tumor, welcher seinem Ursprungsgewebe stark ähnelt. Im Grad 2 ist das Tumorgewebe mikroskopisch mäßig differenziert. Sind die Tumorzellen schlecht differenziert oder undifferenziert/ anaplastisch, werden sie dem Grad 3, beziehungsweise 4 zugeordnet. Letzterer erfordert zusätzliche immunhistochemische Untersuchungsmethoden hinsichtlich des Ursprungsgewebes. Die Grade 1 und 2 können auch als sogenannte „low- grade“- Tumore bezeichnet werden. Analog hierzu werden die Grade 3 und 4 als „high- grade“- Tumore bezeichnet.

1.4 Kapseldurchbruch

Die extrakapsuläre Ausbreitung (ECE) ist ein für das klinische Outcome prognostisch ungünstiger Faktor (Krstevska, 2015). Sie beschreibt den Kapseldurchbruch eines vom Tumor befallenen Lymphknotens. Erstreckt sich der Befall mehr als 1,7 mm über die Kapsel hinaus, haben die Patienten ein schlechteres Gesamtüberleben als Patienten ohne ECE. (Wreesmann et al., 2015). Der Kapsleinbruch stellt eine harte Indikation für eine adjuvante Radiochemotherapie dar (Krstevska, 2015; Prabhu et al., 2014).

1.5 Therapieoptionen

Die Tumorthherapie von HNSCC umfasst die chirurgische Resektion, die Radiotherapie und ggf. die Chemotherapie. Neuere Ansätze befassen sich mit der sogenannten „Targeted Therapy“, die mit Hilfe monoklonaler Antikörper Signalwege blockiert, die unter normalen Umständen zur Tumorvermehrung führen würden. In Deutschland kann die kurzgefasste Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 2006 als Entscheidungshilfe dienen (Bootz & Howaldt, 2006). Eine kurative Ausgangssituation (ein lokalisierter Primärtumor und lokale, resektable Lymphknoten) stellt, unter Berücksichtigung des Patientenwillens und der Narkosefähigkeit, immer eine Indikation zur operativen Therapie dar. In aller Regel ist die primäre Resektion mit anschließender Radio- Chemo- Therapie (RCTx), die Therapie der Wahl bei Tumoren des Kopf- Hals- Bereiches (Bier, 1997). Die adjuvante Strahlentherapie, beziehungsweise die Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie ist besonders bei Risikokonstellationen, wie positivem N-

Status, R1/R2- Resektionen (weiches Kriterium) oder Kapseldurchbrüchen (hartes Kriterium), geeignet, die Langzeitergebnisse zu verbessern (Bernier et al., 2005).

1.5.1 Chirurgische Therapie

Die Resektion des entarteten Gewebes im Gesunden dient der Kuration mit dem Ziel einer restitutio ad integrum. Dabei erleichtert die gute Überschaubarkeit die Schaffung tumorfreier Resektionsränder und trägt so dazu bei, lokale und regionale Rezidive zu minimieren.

Die Resektabilität eines Tumors ist unter anderem eine subjektive Entscheidung und somit vom jeweiligen Operateur, seinen Fähigkeiten und Erfahrungen abhängig. In jedem Fall erfordert der operative Eingriff ein hohes Maß an Expertise von den behandelnden Chirurgen. Eine gezielte Planung von Zugängen und Schnittführungen ist in jedem Fall erforderlich. Zum einen muss eine sichere Entfernung des Tumors gewährleistet sein, die auch die Ausräumung der jeweiligen Lymphknotenstationen berücksichtigt, zum anderen müssen Defekte sicher rekonstruiert werden. Neben den onkologischen und funktionellen Gesichtspunkten spielen auch die postoperative Kosmetik und Ästhetik eine große Rolle. Dies ist insbesondere bei der Schnittführung und der Planung von Regionallappenplastiken zu berücksichtigen.

In Abhängigkeit der Tumorgöße und seiner Ausdehnung auf Nachbarstrukturen, ist die Wahl des Zugangsweges zu wählen. Zur Auswahl stehen:

- der transorale Zugang
- der submandibuläre Zugang
- der transmandibuläre Zugang
- der transpharyngeale Zugang.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die verschiedenen Zugangswege zu den Malignomen des Kopf- Hals- Bereiches, einschließlich ihrer Vor- und Nachteile.

Zugang	Tumorlokalisation	Vorteile	Nachteile
Transoral	Mundboden orale Zunge Gaumen und Tonsille	<ul style="list-style-type: none"> - Schonung umliegender Strukturen - Keine verbleibenden Narben - Reduziertes Fistel-Risiko - Kürzere Operationszeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Geringe Übersicht - Erschwerte Zugänglichkeit - Störender Tubus - Gefahr von Zahnschäden - Gefahr von Schädigungen des N. lingualis und N. hypoglossus
Submandibulär	Mundboden Komplette Zunge	<ul style="list-style-type: none"> - Rekonstruktion gut möglich - gute Übersicht - Vermeiden von Unterkieferspaltungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Gefahr der Läsion von N. hypoglossus und N. lingualis durch Zugkräfte - Nähe zum R. marginalis n. facialis
Transmandibulär	Mundboden Komplette Zunge Gesamter Oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> - Hervorragende Übersicht - Rekonstruktion sehr gut möglich 	<ul style="list-style-type: none"> - Prolongierte Heilung - Risiko einer Osteomyelitis der Mandibula - Postoperative Instabilität der Mandibula - Erhöhtes Risiko einer Speichelfistel - Läsion des N. mentalis, N. lingualis, N. hypoglossus - Störende Narben im Gesicht
Transpharyngeal	Zungenrund Kaudaler Oropharynx Hypopharynx	<ul style="list-style-type: none"> - Gute Übersicht - Kombinierbarkeit des Zugangs mit der Schnittführung am Hals - Weiter Zugang für die Rekonstruktion 	<ul style="list-style-type: none"> - Schluckprobleme - Stenosen - Weichteilemphysem - Erhöhtes Risiko einer Speichelfistel - Mögliche Schädigung der Nn. hypoglossus, phrenicus, laryngeus recurrens, laryngeus superior, vagus - Gefahr der Verletzung der Arteria carotis, der Vena jugularis

Tabelle 7: Übersicht der Zugangswege und ihrer Indikation, sowie Vor- und Nachteilen (Remmert, 2018)

Der transorale Zugang ist geeignet, Tumore des Oropharynx sicher zu reseziieren. Abbildung 1 zeigt diesen Zugang bei einem Patienten mit Mundbodenkarzinom. Aus dem physiologischen Zugang zu Zunge, Mundboden und Tonsillen resultieren verkürzte Operationszeiten und eine Schonung umliegender Strukturen. Zudem werden keine ästhetisch beeinträchtigenden Narben geschaffen. Neben der konventionellen Resektion mittels Skalpell, besteht für Tumore der Supraglottis und Glottis auch die Möglichkeit der transoralen Laserchirurgie (TLS) und der transoralen Roboter- assistierten Chirurgie (TORS). Allen Methoden gemein ist die anatomische Enge und die somit eingeschränkte Handlungsfähigkeit des Operateurs.



Abbildung 1: Transoraler Zugang (Remmert, 2018)

Ein submandibulärer Zugang ermöglicht die Resektion von Mundbodenkarzinomen und von Tumoren der kompletten Zunge. Plastische Rekonstruktionen sind, aufgrund der Überschaubarkeit und Darstellung von möglichen Gefäßanschlüssen, gut möglich. Insbesondere auf die Schonung des N. hypoglossus und des N. lingualis sollte bei diesem Zugang geachtet werden.

Transmandibuläre Zugänge bleiben ausgedehnten OPSCC vorbehalten. Zwar bieten sie eine ausgesprochen gute Übersicht aller zu resezierenden und zu schonenden Strukturen, dennoch führt die Dissektion des Mandibulaknochens zu prolongierter Heilung, dem erhöhten Risiko einer Osteomyelitis und Speichelfistel sowie zu einer möglichen postoperativen Instabilität. Zusätzlich besteht die Gefahr von Nervenläsionen und störenden Narben im Bereich des Gesichtes.

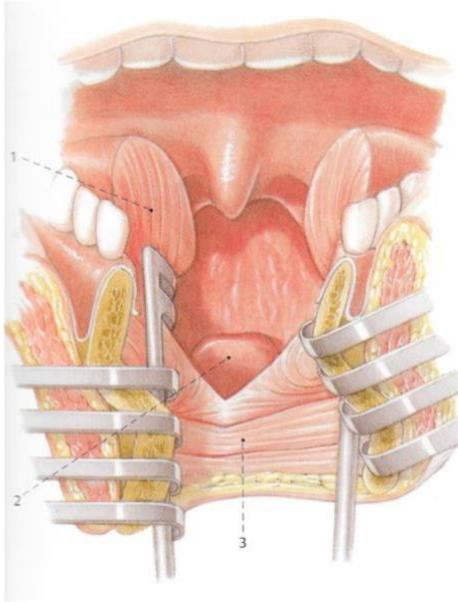


Abbildung 2: Transmandibulärer Zugang mit medianer Zungenspaltung (Remmert, 2018)

Der transpharyngeale Zugang dient der Resektion von Malignomen des unteren Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx. Die Eröffnung des Schlundes von außen ermöglicht eine gute Darstellung des Tumors und vereinfacht somit die Resektion wie auch mögliche Rekonstruktionsmaßnahmen. Dysphagien mit Aspirationsgefahr, Stenosen und Fistelbildungen sind mögliche Risiken dieses Eingriffs. Zusätzlich besteht die Gefahr einer Verletzung der großen Halsgefäße oder die Schädigung des N. hypoglossus, N. laryngeus recurrens, N. laryngeus superior, N. vagus und des N. phrenicus.

Die vielfältigen Indikationen für eine Pharyngotomie sind kleine Tumore des Zungengrundes, der Supraglottis und Glottis, die nicht laserchirurgisch einstellbar sind. Ebenso sollten große Tumoren, die eine großflächige Rekonstruktion erforderlich machen, über diesen Zugang reseziert werden.

Auch frühe Stadien der HPSCC können über eine MP oder LP erreicht werden. Abbildung 3 zeigt einen Ausschnitt des Operationssitus bei der Kombination beider Schnittführungen. Grundsätzlich gilt bei der Eröffnung des Pharynxschlauches, einen gewissen Abstand zum Tumor einzuhalten, um diesen in toto resezieren zu können.

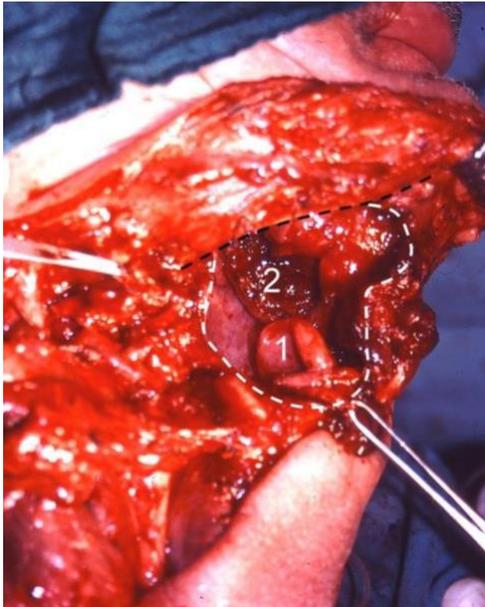


Abbildung 3: Kombination aus lateraler und suprahyoidaler Pharyngotomie (Remmert, 2018)
1: Epiglottis; 2: Zungengrund; weiße Markierung: Pharynxschleimhautkante

1.5.1.1 Laterale Pharyngotomie

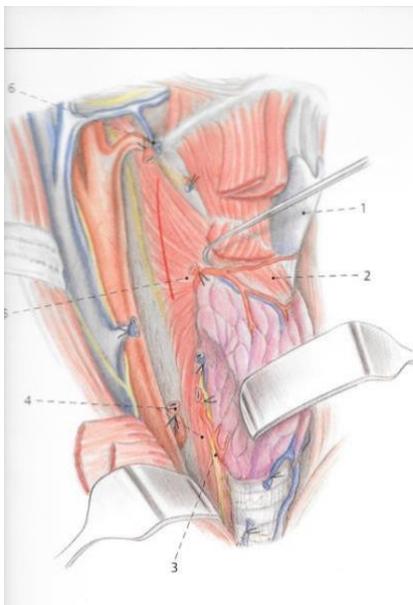


Abbildung 4: Transzervikaler Zugang über eine laterale Pharyngotomie (Remmert, 2018)

Die LP wird in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Das Legen einer Magensonde ist obligater Bestandteil des Eingriffs, um den Patienten vor Aspiration von Mageninhalt zu schützen. Zunächst erfolgt die Neck Dissection (siehe 1.5.1.4). Im Abschluss daran werden folgende Strukturen identifiziert: N. laryngeus superior, das laterale Horn des Zungenbeins, N.

hypoglossus, die A. carotis externa inklusive der Abgänge der A. facialis, A. lingualis und A. thyroidea superior sowie der M. mylohyoideus und M. digastricus. Um eine vollständige Mobilisation des Zungenbeinhorns zu erreichen, werden die Sehne des Venter posterior des M. digastricus, sowie die Sehnenansätze des M. Stylohyoideus und des M. Mylohyoideus vom Zungenbein dissektiert. Für die Exposition der Pharynxmuskulatur ist in der Regel eine Skelettierung und Verlagerung des ipsilateralen N. hypoglossus sowie der A. lingualis erforderlich. Erst danach können die Schlundmuskulatur und die darunter liegende Schleimhaut inzidiert werden. Die Richtung und die Ausweitung dieser primären Inzision müssen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation (Aufblick, Palpation) erfolgen.

1.5.1.2 Resektionsrand

Ein sicherer Abstand des Resektionsrandes zum makroskopisch sichtbaren Tumor ist die Voraussetzung für die Vermeidung von Lokalrezidiven und damit entscheidend für die Prognose. Seit Jahren herrschen jedoch unterschiedliche Ansichten über einen adäquaten Sicherheitsabstand bei Resektionen des Larynx sowie Hypopharynx (Crespo et al., 2006; Meier, Oliver, & Varvares, 2005; Slootweg et al., 2002). Einen Resektionsrand von mindestens 0,5 cm für Resektionen des Hypopharynx und der Supraglottis fordern Meier et al. (2005). Kongruent zu diesen Ergebnissen weist eine Studie aus dem Jahr 2010 für Resektionsränder größer als 0,5 cm, weniger Lokalrezidive und längere Überlebensraten nach (Kwok et al., 2010). Im Falle histologisch nachgewiesener positiver Resektionsränder muss das restliche infiltrierte Gewebe nachreseziert werden.

Bereits 2002 konnten Sessions et. al. die Notwendigkeit eines ausreichend breiten Sicherheitsrandes beweisen: Patienten mit R0- Resektion, bei denen der Resektionsrand kleiner 0,5cm betrug, hatten eine vergleichbare Prognose wie R1- resezierte Patienten (Sessions et al., 2002).

Kwok et al. demonstrierten außerdem, dass die Nachresektion eines R1- Status zu gleichen Ergebnissen des Gesamtüberlebens, wie eine sofortige R0- Resektion führt (2010).

1.5.1.3 Plastische Rekonstruktion

Die Resektion großer HNSCC führt zu großflächigen Defekten, die ohne Rekonstruktion bleibende funktionelle Schäden herbeiführen können. Daher ist die plastische Chirurgie ein wichtiger Grundpfeiler der chirurgischen Therapie maligner Kopf- und Halstumore.

In der HNO weit verbreitete Rekonstruktionsmethoden sind unter anderem mikrovaskuläre freie Transplantate, wie das radiale Unterarmtransplantat (Gart & Gosain, 2014; Herberhold & Bootz, 2013; Knopf et al., 2016). Eingesetzt werden sie zur plastischen Deckung der Mundhöhle, der Zunge oder des Rachens. Mögliche Komplikationen bestehen unter anderem in Wundheilungsstörungen im Bereich des mit Spalthaut gedeckten Unterarms, oder in Transplantatschrumpfungen.

Myokutane Insellappen, wie der Pectoralis major oder der Latissimus dorsi Lappen, bestehen aus Haut, subkutanem Fettgewebe und der darunterliegenden Muskulatur mitsamt ihrer Faszie. Ihre Einsatzmöglichkeiten sind unter anderem die Rekonstruktion des Pharynx, der Zunge, des Gesichtes und insbesondere die Abdeckung der A. carotis. Nachteile dieser Rekonstruktionsmöglichkeiten bestehen vor allem durch die Notwendigkeit des Lappenstiels. Nur Defekte im unmittelbaren Rotationsradius sind erreichbar. Zusätzlich sind die Lappen durch ihr dickes subkutanes Fettgewebe schlecht modellierbar und behaart, wodurch ihre Indikation für die Rekonstruktion von Mundhöhle und Rachen deutlich eingeschränkt ist.

Generell führen plastisch rekonstruktive Maßnahmen bei Ersteingriffen zu deutlich besseren funktionellen Ergebnissen, als bei Eingriffen nach Lokalrezidiven. Hier führt die gesteigerte Komplikationsrate häufig zu verlängerten Hospitalisierungszeiten (Knopf et al., 2016).

1.5.1.4 Neck Dissection

Die Ausräumung der einzelnen Lymphknotenstationen des Halses erfolgt obligat bei klinisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen und in der Regel bei T3 und T4 Tumoren, da die Inzidenz okkultter Metastasen in diesen fortgeschrittenen Tumorstadien besonders hoch ist. In Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors und einer möglichen Mittellinienüberschreitung, kann die Neck Dissection (ND) ein- oder beidseitig erfolgen. Die aktuelle ND- Klassifikation nach Robbins (2002) unterscheidet zwischen radikaler, erweitert radikaler, modifiziert radikaler und selektiver ND.

Einleitung

Nach dieser Klassifikation lassen sich verschiedene Stationen zuordnen:

Level IA und IB: submentale und submandibuläre Gruppe

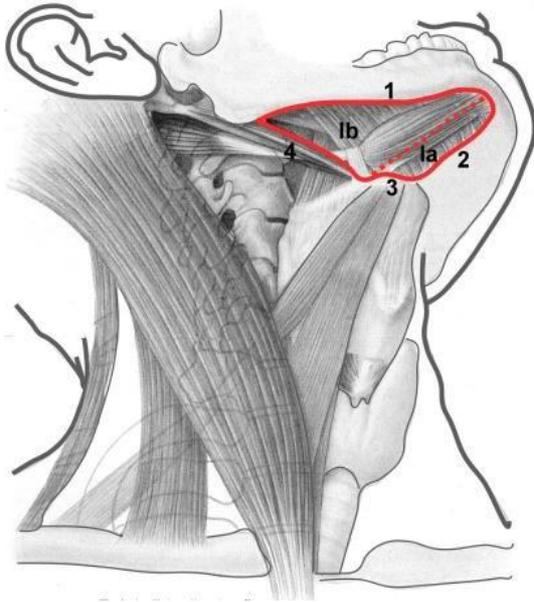


Abbildung 5: Level IA und IB
rote Markierung: Levelgrenzen; 1: Mandibula; 2: Medianlinie; 3: Os hyoideum; 4: M. digastricus (Remmert)

Level II: kraniojuguläre Gruppe

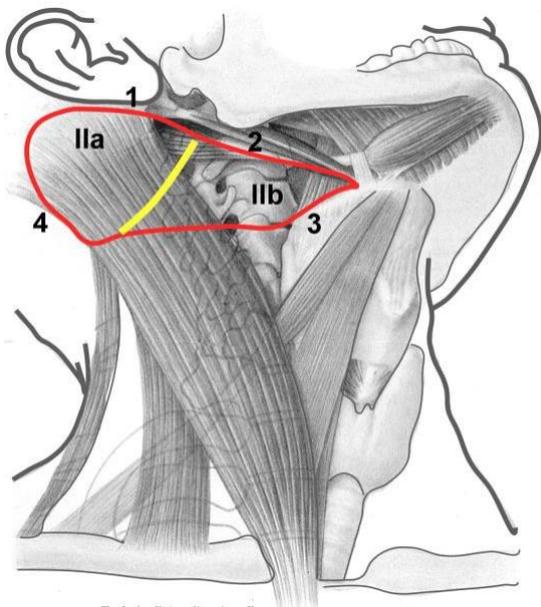


Abbildung 6: Level IIA und IIB
rote Markierung: Levelgrenzen; gelbe Markierung: N. accessorius; 1: Schädelbasis; 2: Venter posterior des M. digastricus; 3: Os hyoideum; 4: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus (Remmert)

Level III: mediojuguläre Gruppe

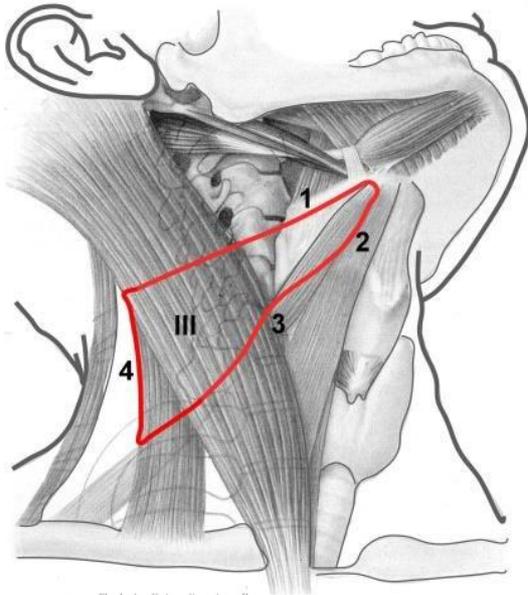


Abbildung 7: Level III
rote Markierung: Levelgrenzen; 1: Unterrand des Os hyoideum; 2: M. sternohyoideus; 3: M. omohyoideus; 4: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus (Remmert)

Level IV: kaudojuguläre Gruppe

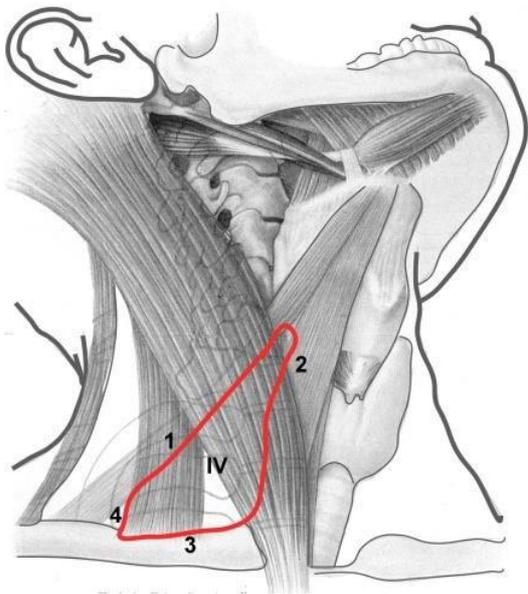


Abbildung 8: Level IV
rote Markierung: Levelgrenzen; 1: M. omohyoideus; 2: M. sternohyoideus; 3: Oberkante der Klavikula; 4: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus (Remmert)

Level V: Gruppe des hinteren Dreiecks

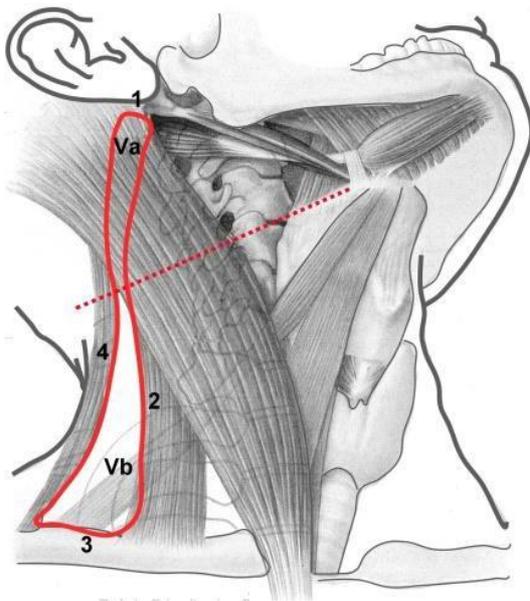


Abbildung 9: Level VA und VB
rote Markierung: Levelgrenzen, rot gestrichelt: gedachte Verlängerung des Os hyoideum; 1: Schädelbasis; 2: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus; 3: Klavikula; 4: Vorderrand des M. trapezius (Remmert)

Level VI: Gruppe des vorderen Kompartments

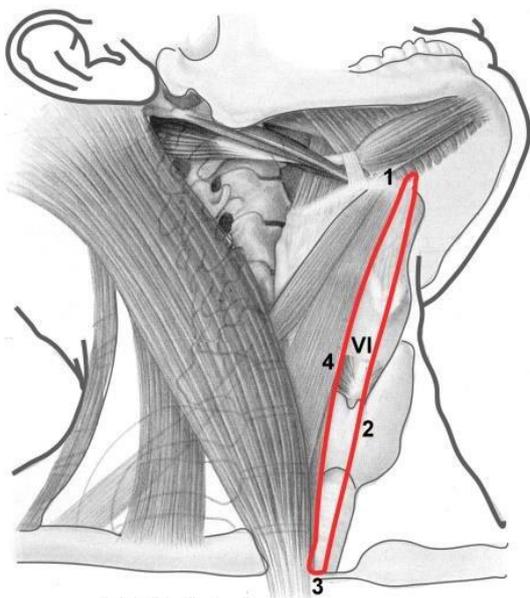


Abbildung 10: Level VI
rote Markierung: Levelgrenzen; 1: Os hyoideum; 2: Medianlinie; 3: Sternum; 4: M. sternohyoideus (Remmert)

Einleitung

Die radikale ND beinhaltet die Entfernung der Level I-V inklusive des N. accessorius, der V. jugularis interna und des M. sternocleidomastoideus. Das sogenannte anteriore Kompartiment, die subokzipitalen, periparotidalen und retropharyngealen Lymphknoten werden in die Resektion nicht einbezogen.

Werden zusätzlich Strukturen, wie die A. carotis externa, der N. hypoglossus, N. vagus oder die paravertebrale Muskulatur reseziert, spricht man von einer erweiterten radikalen ND.

Als modifiziert radikale ND wird der Eingriff bezeichnet, wenn alle Level entfernt, jedoch ein oder mehrere nichtlymphatische Strukturen belassen werden. Abbildung 11 zeigt die Präparation des Level I im Rahmen einer modifiziert radikalen ND.

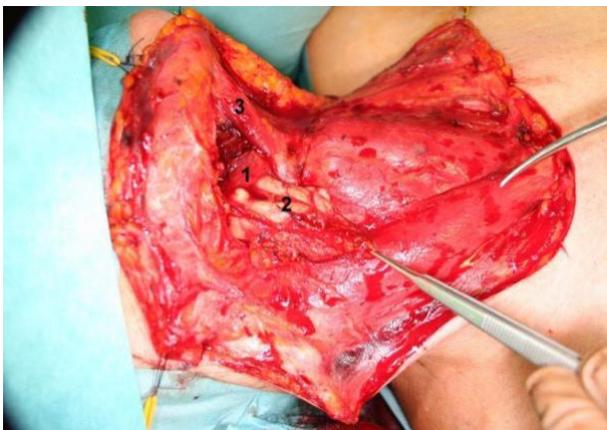


Abbildung 11: Präparation des Level I bei modifiziert radikaler Neck Dissection (Remmert, 2018)
Präparation des Level I; 1: M. mylohyoideus; 2: Glandula submandibularis; 3: vorderer Bauch des M. digastricus

Bei der selektiven ND werden nur einzelne Lymphknotenlevel unter Schonung aller nichtlymphatischer Strukturen entfernt.

Die Schnittführungen zur ND sind zahlreich und reichen von umschriebenen Inzisionen wie dem Hautschnitt nach Mc Fee, bis hin zu ausgedehnten Schnitten wie dem Y-förmigen Hautschnitt (Abb. 12 und 13).

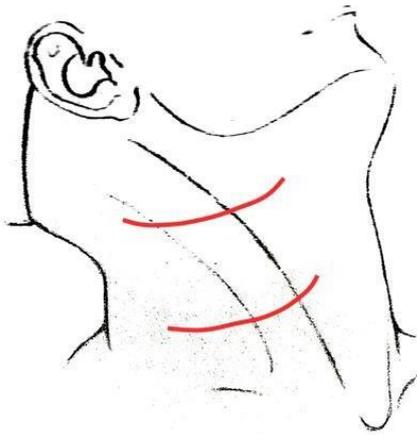


Abbildung 12: Mc Fee- Hautschnitt (Remmert)

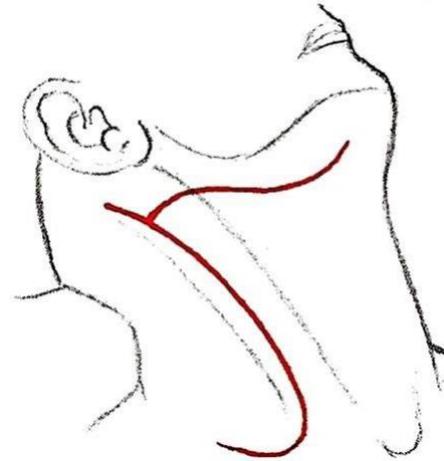


Abbildung 13: Y- förmiger Schnitt (Remmert)

Elektive Neck Dissection

Die Indikation zur elektiven ND wird in Abhängigkeit der Lokalisation und des Tumorstadiums gestellt. So ist bei glottischen Karzinomen erst ab dem Tumorstadium T3 eine elektive ND indiziert, dagegen besteht bei Malignomen der Supraglottis die Indikation bereits bei Frühstadien. Eine bilaterale ND ist anzustreben bei mittellinienüberschreitenden Tumoren.

Die Effektivität der elektiven ND zur Vermeidung lokoregionärer Rezidive demonstrieren Kligerman et. al. in einer randomisierten klinischen Studie. Sie unterteilten ihre Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im Stadium T1 und T2 in eine ND- Gruppe und eine Observationsgruppe. Mit 72 % zeigte sich ein deutlich verbessertes Überleben zu Gunsten der ND- Kohorte, gegenüber der Beobachtungsgruppe mit 49 %. Zu regionalen Rezidiven kam es bei 24 % der Patienten in der ND- Gruppe und bei 42 % in der Vergleichsgruppe (Kligerman et al., 1994).

Auch für die Entscheidung über eine mögliche adjuvante R(C)Tx kann die elektive ND hilfreich sein. So hat sich gezeigt, dass die meisten Patienten, bei denen sich die entnommenen Lymphknoten als tumorfrei erwiesen, keine adjuvante Therapie benötigten (Gourin & Johnson, 2009).

Kurative Neck Dissection

Von einer kurativen ND wird gesprochen, wenn in der prätherapeutischen klinischen und bildgebenden Diagnostik Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden und ihre Entfernung in toto in das Behandlungskonzept mit einbezogen wird. Auch hier wird das Ausmaß der ND durch die Lokalisation und die Ausdehnung des Tumors bestimmt.

1.5.2 Radiotherapie

Die RTx basiert auf der zytotoxischen Wirkung ionisierender Strahlung. Die Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich erfolgt perkutan mittels eines Linearbeschleunigers. In kurativer Absicht wird mit einer Gesamtdosis von 40- 70 Gy bestrahlt, die in mehrere Fraktionen von 1,8- 2 Gy aufgeteilt wird. Mit dieser sogenannten hyperfraktionierten akzelerierten Bestrahlung können eine gute Verträglichkeit erzielt, das Risiko von Spätkomplikationen gemindert und eine Verbesserung der Tumorkontrolle von 7- 10 % erreicht werden (Fu et al., 2000; Horiot et al., 1997).

Die RTx kann als alleinige Therapie, beispielsweise bei T1 Tumoren im Bereich des Stimmbandes, eingesetzt werden (Mendenhall et al., 2001). Hier hat sie die Funktion des Larynxerhalts und bewahrt, nach Aussage von Krenkli et al, die Qualität der Stimme scheinbar besser als die Laserchordektomie (Krenkli et al., 2004; McGuirt et al., 1994; Rydell et al., 1995).

Klinisch randomisierte Studien haben in einer überwiegenden Mehrheit die Überlegenheit kombinierter RCTx gegenüber der alleinigen Bestrahlung gezeigt. Setzt man die kombinierte RCTx postoperativ ein, so führt dies, nach Pignon et. al., zu einer 12 %igen Risikoreduktion an einem Kopf- und Halstumor zu versterben (Pignon et al., 2000).

1.5.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie (CTx) wirkt über die Zerstörung schnell proliferierender Zellen. Der Vorteil dieser Therapie liegt in der großflächigen Verteilung des Zytostatikums im Körper, wodurch auch Fernmetastasen erreicht und bekämpft werden können. Die gängigen, in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde eingesetzten Chemotherapeutika sind Cisplatin, Carboplatin, 5- Fluorouracil (5-FU) und Taxane.

Wie bereits erwähnt, kommt diese medikamentöse Therapie in der Behandlung von Kopf- und Hals-Tumoren meist in Kombination mit einer Bestrahlung zum Einsatz. Die Hauptkomplikation dieser Kombinationstherapie ist eine vermehrte Spättoxizität, die beispielsweise zur Notwendigkeit einer dauerhaften perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) oder eines behandlungsassoziierten Todes führen kann. Dies wurde in verschiedenen prospektiven RTOG-Studien analysiert. Dabei zeigte sich bei 43 % der Patienten eine schwerwiegende Spättoxizität (Machtay et al., 2008). Seltener ist ein alleiniger Einsatz der CTx und dann im Rahmen einer palliativen Therapie von Tumorrezidiven und/ oder fortgeschrittener Metastasierung.

1.5.4 Targeted Therapy

Eine neuere Art der Krebsbehandlung ist die Targeted Therapy. Sie verwendet keine Zellgifte, sondern Substanzen, die gezielt in immunologische Signalwege der Zellen eingreifen. In Deutschland wurde Cetuximab als erster monoklonaler Antikörper zur Kombinationstherapie mit einer Radiochemotherapie zugelassen. Es blockiert gezielt die Bindungsstelle für den epidermalen Wachstumsfaktor, der in Krebszellen das Wachstum anregt und beschleunigt. Wird der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) durch den Antikörper Cetuximab blockiert, ist eine Bindung von Epidermal Growth Factor (EGF) an die Krebszelle nicht länger möglich und das Wachstum sowie die Proliferation der Tumorzellen wird gestört.

Da die Targeted Therapy die Empfindlichkeit für eine Strahlen- oder Chemotherapie steigert, werden diese Targets vorrangig in der Kombinationstherapie eingesetzt. Kritisch zu betrachten ist dabei das breite Spektrum an Nebenwirkungen.

1.5.5 Palliativmedizin

Es ist erwiesen, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf- Hals- Region, aufgrund mangelnder Frühsymptome häufig erst im Stadium III bis IV vorstellig werden (Argiris et al., 2008; Mak-Kregar et al., 1996; Seiwert & Cohen, 2005). Aus diesem Grund ist in einigen Fällen bei Inoperabilität nur ein palliatives Vorgehen möglich. Die Palliativmedizin befasst sich, im Gegensatz zu kurativen Behandlungsmethoden, mit der Beherrschung von Schmerzen und anderen psychosozialen und spirituellen Krankheitsfolgen, die im Rahmen einer fortschreitenden Tumorerkrankung auftreten können. So wird die physische und psychische Integrität der Patienten häufig durch ein stigmatisierendes Erscheinungsbild oder rezidivierende Blutungen gestört. Diese Faktoren resultieren nicht selten in einer verminderten sozialen Akzeptanz (Hauser et al., 2002). Da die Lebenserwartung der Patienten begrenzt ist, sollen sie vor unnötigen, schwerwiegenden Eingriffen bewahrt werden. Die palliativen Maßnahmen beschränken sich daher meist auf medikamentöse Therapien oder Bestrahlung, wobei auch hier bessere Ergebnisse mit der Kombination aus Radio- und Chemotherapie erzielt werden. Hier ist eine platinbasierte simultane Radiochemotherapie der Goldstandard (Hennemann, 2006). So kann im Durchschnitt mit einer RCTx ein medianes Überleben von einem Jahr erreicht werden (Nagar, Singh, & Datta, 2004).

Bei Patienten, die aufgrund eines ausgedehnten Befundes funktionelle Defizite beklagen, kann eine elektrochirurgische Dezimierung ihres Tumors im Rahmen der palliativen Versorgung vorgenommen werden, um die verbleibende Lebensqualität zu optimieren. Dies kann beispielsweise mit der Argon Plasma Koagulation realisiert werden, die effizient die Hämostase und somit den Wundverschluss fördert (Hauser et al., 2002).

1.6 Klinisches und funktionelles Outcome

Der jeweilige Therapieerfolg wird anhand onkologischer und funktioneller Outcome Daten gemessen. Rezidivfreiheit, Schluckfunktion und die 5- Jahres- Überlebensrate (5-JÜR) sind hierbei wichtige Parameter.

1.6.1 Rezidive

Rezidive und/ oder lokale Zweittumoren sind mit 29 % die Haupttodesursache bei Patienten, die drei oder mehr Jahre überlebt haben. An zweiter Stelle stehen mit 23 % periphere Zweittumore (davon 53 % in der Lunge und 10 % in der Speiseröhre). Diese Zahlen ergab eine Studie, die 35.958 Patienten aus der SEER Datenbank des National Cancer Instituts (USA) mit HNSCC und mindestens dreijährigem Überleben untersuchte. Danach kommt es zu kardiovaskulär (21 %) und pulmonal (8 %) bedingten Todesfällen (Baxi et al., 2014).

Im Hinblick auf das Rezidivverhalten eines Tumors, müssen unter anderem die angewandte Therapie (primäre Chirurgie plus Adjuvant, primäre CRT), ggf. positive Resektionsränder und Metastasen berücksichtigt werden.

1.6.2 Schluckfunktion

Die Gewährleistung eines optimalen Zusammenspiels der am Schluckakt beteiligten Strukturen erfordert die Intaktheit dieser Organsysteme. Operationen oder Bestrahlungen der Kopf- und Hals- Region können diese komplexen Abläufe negativ beeinflussen.

Ergebnisse älterer Studien zeigen häufig Zusammenhänge zwischen der chirurgischen Resektion und funktionellen Störungen des Schluckens (Conley, 1960). Postoperative Schluckstörungen werden ebenfalls von Aguilar et al. beschrieben, die zusätzlich den Effekt der Resektionsausdehnung auf die Schluckfunktion erläutern (Aguilar, Olson, & Shedd, 1979). Einen Einfluss der Tumorgröße, beziehungsweise des TNM- Status auf die postoperative Entwicklung der Schluckfunktion konnten Colangelo et al., Logemann et al. und Pauloski et al. nachweisen (Colangelo et al., 1996; Logemann & Bytell, 1979; Pauloski et al., 1994).

1.6.2.1 Dysphagie und Aspiration

Die Dysphagie bezeichnet jegliche subjektiv oder objektiv wahrgenommene Behinderung des Schluckens, wodurch entweder die Aufnahme oder der Weitertransport der Nahrung nicht vollständig gewährleistet ist. Schluckwiderstand, Schmerzen oder das Hochwürgen von Speisen können Symptome sein. Dysphagien können diverse Ursachen haben, die vom harmlosen, psychisch bedingten Fremdkörpergefühl bis zu Malignomen der Kopf- Hals- Region reichen.

Eine assoziierte Funktionsstörung ist die Aspiration, bei der Fremdkörper, Nahrungsmittel oder Mageninhalt in den Tracheobronchialbaum übertreten. In Abhängigkeit der Menge und der Zusammensetzung des Aspirates können die Folgen von Husten und leichter Dyspnoe bis hin zur Pneumonie mit schwerer Dyspnoe und Zyanose reichen. Nicht nur operativ geschaffene Defekte können für das Auftreten von Dysphagien verantwortlich sein, sondern auch Chemo- und Radiotherapien. So kann es beispielsweise durch die Bestrahlung der Parotiden zur verstärkten Mundtrockenheit kommen. Werden pharyngeale Muskeln mitbestrahlt, kann der Nahrungs- und Speicheltransport durch fibrotischen Umbau dieser Muskeln behindert werden. Daher sollte bei der Planung des Bestrahlungsfeldes auf genügend Abstand zu diesen Arealen geachtet werden (Maurer et al., 2011).

1.6.3 Onkologisches Outcome

Der Erarbeitung von klinischen Outcome Daten, das heißt der statistischen Berechnung von Überlebensraten, kommt in der Tumormedizin eine wichtige Rolle zu, da diese für die Angabe von Prognosen und damit für zukünftige Therapieplanungen genutzt werden können. Darüber hinaus wünschen viele Patienten eine Einschätzung ihrer Lebenserwartung. Prognosen in der Medizin beziehen sich häufig auf eine festgelegte Zeitspanne, die durch Rezidivfreiheit und das Überleben des Patienten gekennzeichnet ist. Sie beruhen auf empirischen Erkenntnissen, denen epidemiologischen Studien zugrunde liegen. Das Mitteilen einer Prognose ist daher lediglich eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ergebnis eintreten kann und nicht die definitive Entwicklung einer Krankheit. Überlebende einer malignen Tumorerkrankung haben generell ein erhöhtes Risiko an einer unspezifischen Ursache zu versterben (Fuller et al., 2007; van der Schroeff et al., 2010). Dennoch nehme, laut Fuller et al., die 5- Jahres- Überlebensrate von Patienten, die drei Jahre und länger überlebt haben, von 47,8 % auf 64,4 % zu. Bei den OPSCC hätte sich die Rate mit 26,5 % auf 60 % mehr als verdoppelt (2007). Es ist zusätzlich erwähnenswert, dass die Überlebenszeiten der HNSCC Patienten stark von den jeweiligen Tumorstadien beeinflusst werden. Dies führt dazu, dass Malignome im Stadium I Überlebensraten von 82-85 % aufweisen, während fortgeschrittene Tumore mit lymphogener beziehungsweise hämatogener Metastasierung mit einer stark verminderten 5- JÜR von lediglich 28-30 % assoziiert sind (Lang et al., 2002).

Die oropharyngealen Tumore weisen in Abhängigkeit des Tumorstadiums eine 5-JÜR von 76,7 % im Stadium I, 64,4 %, im Stadium II, von 44,8 % im Stadium III und von 25,5% im Stadium IV auf (de Cassia Braga Ribeiro, Kowalski, & Latorre Mdo, 2003). Die Prognose der Hypopharynx- Karzinome ist, aufgrund spät auftretender Warnsymptome und ihrer hohen biologischen Aggressivität, schlechter als die der anderen Kopf-Hals-Tumore. Das 5-JÜR liegt

stadienunabhängig bei etwa 33,4 %. Im Stadium I beträgt es 63,1 %, im Stadium II 57,5 %, im Stadium III 41,8 % und im Stadium IV nur noch 22 % (Hoffman et al., 1997). Diese Zahlen variieren jedoch stark in der aktuellen Literatur und es werden zwischen 15-45 % angegeben (Cooper et al., 2009; Eckel et al., 2001; T. Gupta et al., 2009; Hall et al., 2008; Pingree et al., 1987; Takes et al., 2012).

Für Tumore des Larynx liegt das 5-Jahres- Gesamtüberleben bei circa 62 %; 85 % im Stadium I, 77 % im Stadium II, 51 % im Stadium III und 35 % im Stadium IV (Gourin et al., 2009). Supraglottische Tumoren gehen mit schlechteren 5- JÜR einher als Tumoren der Glottis, da sie bereits in frühen Stadien eine vermehrte Inzidenz okkulten Lymphknotenmetastasen aufweisen (Gourin & Johnson, 2009).

Durch verbesserte Diagnostik und Therapie, durch ein Umdenken in Gesundheitsfragen (Zahl der Raucher rückläufig), sowie durch das vermehrte Auftreten HPV- assoziierter Karzinome, ist das 5-JÜR aller Kopf- und Hals-Tumoren von 55 % zwischen 1992 und 1996, auf 66 % zwischen 2002 und 2006 gestiegen (Baxi et al., 2014; Pulte & Brenner, 2010).

2 Problemstellung

Über 95 % der Tumoren des Kopf- Hals- Bereiches sind Plattenepithelkarzinome und somit besonders aggressiv und invasiv (Martins et al., 2015). Der therapeutische Goldstandard besteht aus der chirurgischen Resektion, gegebenenfalls mit nachfolgender adjuvanter RCTx. Die erforderliche Radikalität solcher Therapieansätze steht häufig der Funktionalität des Schluck- und Stimmapparats entgegen. Daher wurden operative Verfahren, wie die transorale Laser- und robotergestützte Resektion, entwickelt, die gegenüber den offenen chirurgischen Konzepten die funktionelle Beeinträchtigung reduzieren sollen (Steiner, 1994). Andererseits sind diese Konzepte mit einer eingeschränkten intraoperativen Überschaubarkeit verbunden. Dadurch wird die Gefahr von Verletzungen großer Halsgefäße, Hirnnerven und anderer wichtiger anatomischer Strukturen deutlich erhöht. Darüber hinaus ist nicht immer eine R0- Resektion mit effizientem Sicherheitsabstand durchführbar.

Die mediane und laterale Pharyngotomie als zervikale Zugangswege zur Resektion oropharyngealer und supraglottischer Tumoren sind etablierte Methoden und ermöglichen die transzervikale Sicherung der großen Gefäße und Hirnnerven. Zusätzlich kann durch den Erhalt sensibler laryngealer Nerven die Integrität des Schluck- und Stimmapparats sichergestellt werden. Die mediane und laterale Pharyngotomie soll in dieser Arbeit hinsichtlich ihrer Radikalität und im Hinblick auf das onkologische und funktionelle Outcome beurteilt werden.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser deskriptiven retrospektiven Kohortenstudie wurden in einem Zeitraum von März 2004 bis November 2014 alle Patienten eingeschlossen, die in der Klinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde am Klinikum Rechts der Isar aufgrund eines Malignoms des Oropharynx, Hypopharynx oder der Supraglottis über eine Pharyngotomie behandelt wurden. Folgende therapeutische Vorgehensweisen fanden hierbei Berücksichtigung: die definitive Operation (über die laterale oder mediane Pharyngotomie oder über die kombinierte transorale Resektion mit lateraler Pharyngotomie) sowie die Resektion in Kombination mit einer adjuvanten R(C)Tx. Patienten mit Tumorlokalisationen des Larynx und Hypopharynx, die eine Pharyngotomie erhielten, wurden zusätzlich mit UICC- gematchten Patienten verglichen, die im gleichen Beobachtungszeitraum einer primären R(C)Tx oder einer anderen operativen Therapie zugeführt worden waren. Die Kohorte der OC- Patienten wurde ebenfalls mit UICC- gematchten Patienten verglichen, die eine primäre R(C)Tx erhielten oder die operativ über einen anderen Zugang versorgt wurden.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die aufgrund eines Carcinoma in situ (Cis) oder eines Rezidivs operiert wurden sowie Patienten, die eine primäre palliative Therapie erhalten haben. Weitere Ausschlusskriterien waren andere Tumorlokalisationen, differierende Operationsindikationen und ein ungenügendes Follow- up der Patientengeschichte. Nach dieser Selektion standen 73 Patienten mit vollständiger Datenlage für die Analyse zur Verfügung.

3.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung

Die folgenden Parameter wurden mithilfe der archivierten Patientenakten und der digitalen Patientenverwaltung für jeden pharyngotomierten Patienten erhoben:

- Name, Geburtsdatum sowie Geschlecht des Patienten
- Operationsdatum sowie Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation
- Tumorlokalisation mit zugehörigem TNM- Status (klinisch und pathologisch)
- ECE Status
- Art des operativen Zugangsweges
- Tracheotomie und ggf. Tracheostomaverschluss (mit Datum)
- Durchführung einer Neck Dissection unter Berücksichtigung ihrer Radikalität

- Gesamte Aufenthaltsdauer im Rahmen des operativen Eingriffs
- Postoperative Diagnostik mit Erfassung von:
 - Postoperativem Breischluck und Breischlücken im Verlauf
 - Oraler Boluskontrolle
 - Aspiration
 - Passagestörung
 - Fistelbildung
- Erfassung des onkologischen Outcomes für das Gesamtkollektiv anhand:
 - Auftreten eines Rezidivs
 - Datum des letzten Follow-up's und eventuellem Ereignis
 - Tod des Patienten (tumorabhängig/ tumorunabhängig)

Zur näheren Betrachtung des onkologischen Outcomes, waren das Overall Survival (OS), das Recurrence Free Survival (RFS) und das Disease Specific Survival (DSS) von Bedeutung:

- Das OS aller Patienten bezogen auf die Ereignisse „Tod jeglicher Ursache“ und „Patient lebt“ hatte in dieser Studie als Ausgangspunkt das Datum der Tumorresektion.
- Das RFS beschreibt die rezidivfreie Zeit und den Zeitraum vom Beginn einer jeweiligen Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs.
- Das DSS stellt den Zeitraum zwischen der Operation bis hin zum tumorabhängigen Tod dar.

3.3 Statistische Analyse

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden mit der Computersoftware SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) ausgewertet und statistisch evaluiert. Unterschiede, beziehungsweise Unabhängigkeiten für kategoriale Merkmale (z.B. Tumorlokalisierung, Geschlecht etc.) wurden anhand des Chi-Quadrat Tests und des exakten Fisher-Tests ermittelt. Für kontinuierliche Variablen (z.B. Alter) wurde der ungepaarte T-Test angewendet. Überlebensraten und die dazu gehörigen Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und illustriert. Ihre Analyse erfolgte durch den log-rank Test. Anschließend konnten mit der Cox Regression Variablen analysiert werden, die einen prognostischen Effekt auf das Outcome vermuten ließen. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

3.4 Literaturreview

Die selektive Literaturrecherche wurde im PubMed durchgeführt. Dort wurden anhand folgender Schlüsselwörter die relevanten Paper und Arbeiten herausgesucht: „pharyngotomy“, “head and neck squamous cell carcinoma”, “outcome”, “videofluoroscopy” und “function”.

4 Ergebnisse und Auswertung

4.1 Patienten und Tumorcharakteristiken

4.1.1 Alter- und Geschlechtsverteilung

Es wurden im Zeitraum von 2004 bis 2014 insgesamt 73 Patienten mit oro- und hypopharygealen sowie supraglottischen Karzinomen via Pharyngotomie operiert. Hierbei erhielten 50 Patienten eine LP, 18 eine LT und fünf Patienten eine MP. Das Alter der Patienten variierte zwischen 57 und 63 Jahren, wobei das Durchschnittsalter unabhängig vom Eingriff bei 60 Jahren (LP: 60 ± 9 ; LT: 58 ± 7 ; MP: 64 ± 7) lag (Tab. 8). Das gesamte Kollektiv bestand etwa zu 75 % aus männlichen Patienten und zu 25 % aus weiblichen Patienten. Tabelle 8 zeigt ferner die Geschlechtsverteilung im LP, LT und MP- Kollektiv. Der TNM Status unterschied sich in den Gruppen der unterschiedlichen operativen Verfahren nicht. Wie Tabelle 11 zeigt, wurde in den meisten Fällen eine Pharyngotomie bei T1/2 Status durchgeführt (LP: 92 %; LT: 66 %; MP: 80 %; $p = 0,12$).

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
Alter				0,6
Median	61	57	63	
Durchschnitt \pm Sd	60 ± 9	58 ± 7	64 ± 7	
Geschlecht, n (%)				0,23
Männlich	35 (70)	15 (83)	5 (100)	
Weiblich	15 (30)	3 (17)	0	

Tabelle 8: Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der unterschiedlichen OP- Methoden

4.1.2 Tumorlokalisierung und Zugangsweg

Mit 61 % waren die Primärtumoren am häufigsten im Oropharynx lokalisiert, gefolgt von den Hypopharynx Tumoren mit 32 %. Der Anteil der Supraglottistumore war mit 7 % am geringsten (Tab.9). Tumoren des Hypopharynx und der Supraglottis wurden vorwiegend über die LP reseziert. Bei Oropharynxkarzinomen hingegen kamen alle drei Zugangswege zur Anwendung.

Bestimmt wurde dabei das operative Vorgehen von der betroffenen Region. Den Zusammenhang zwischen der Tumorregion und dem Zugangsweg zeigt Tabelle 10.

	LP	LT	MP
n = 73	50	18	5
Lokalisation, n (%)			
Oropharynx 45 (61)	25 (50)	17 (94)	3 (60)
Hypopharynx 23 (32)	20 (40)	1 (6)	2 (40)
Supraglottis 5 (7)	5 (10)	0	0

Tabelle 9: Verteilung der Tumorlokalisation und Zugangswege

	LP	LT	MP
n = 45	25	17	3
Lokalisation, n (%)			
Tonsilla Palatina 4 (9)	3 (12)	1 (6)	0
Tonsilla Lingualis 21 (46)	12 (48)	6 (35)	3 (100)
Laterale Oropharynxwand 17 (38)	7 (28)	10 (59)	0
Dorsale Oropharynxwand 3 (7)	3 (12)	0	0

Tabelle 10: Oropharynxbezirke und Zugangsweg

4.1.3 Tumorklassifikation und Zugangsweg

Unabhängig von der Tumorlokalisation war mit 84 % ein T1/2 Stadium am häufigsten im gesamten Tumorkollektiv vorzufinden. Wesentlich geringer war der Anteil großer Tumore (T3/4) mit 16 %. Bei diesen wurden am häufigsten (33 %) die laterale Pharyngotomie mit einem transoralen Zugang kombiniert (Tab. 11).

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
T- Stadium, n (%)				0,12
T1	22 (44)	6 (33)	0	
T2	24 (48)	6 (33)	4 (80)	
T3	2 (4)	5 (28)	1 (20)	
T4	2 (4)	1 (6)	0	

Tabelle 11: T-Stadium und Zugangsweg

Im Gesamtkollektiv waren in 80 % der Fälle Lymphknotenmetastasen nachweisbar. Lediglich bei 14 Patienten lag ein N0-Stadium vor.

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
N- Stadium, n (%)				0,55
N0	10 (20)	3 (17)	1 (20)	
N1	6 (12)	2 (11)	2 (40)	
N2a	13 (26)	1 (6)	0	
N2b	12 (24)	10 (56)	0	
N3	9 (18)	2 (11)	2 (40)	

Tabelle 12: N-Stadium und Zugangsweg

In die Studie wurde ein Patient mit einer Fernmetastasierung aufgenommen (Tab. 13). Der Eingriff erfolgte über eine LP und oraler Resektion und galt der lokalen Tumorkontrolle sowie der Verbesserung der Lebensqualität.

	LP	LT	MP	p-wert
n = 1				
M- Stadium, n (%)				0,86
M1	0	1(6)	0	

Tabelle13: Fernmetastasierung

4.1.4 Grading und UICC- Stadien

Die histologische Tumordifferenzierung wies in über 60 % der Fälle G3 Tumore auf. Diese Information ist zwar irrelevant für die operative Herangehensweise, zeigt aber dennoch die Aggressivität der HNSCC.

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
Grading, n (%)				0,74
G1	1 (2)	0	0	
G2	17 (34)	6 (33)	1 (20)	
G3	32 (64)	12 (67)	4 (80)	

Tabelle 14: Grading

Aufgrund der hohen Rate an Lymphknotenmetastasen wurden 80-84 % (LP: 84 %; LT: 83 %; MP: 80 %) des Tumorkollektivs in das UICC IV Stadium eingestuft.

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
UICC Stadien, n (%)				0,83
UICC I	5 (10)	1 (6)	0	
UICC II	3 (6)	2 (11)	1 (20)	
UICC III	7 (14)	2 (11)	2 (40)	
UICC IV	35 (70)	13 (72)	2 (40)	

Tabelle 15: UICC- Stadien

4.1.5 Resektionsränder und extrakapsulärer Lymphknotenbefall

Bei 38 % der Patienten wurde histologisch ein extrakapsulärer Lymphknotenbefall (ECE+) gesichert (Tab. 16). Da ein positives ECE als negativer Prognosefaktor für die Entstehung von Rezidiven oder Fernmetastasen gilt, ist sein Vorhandensein ein hartes Kriterium für eine anschließende adjuvante Radiochemotherapie.

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
Resektionsrand, n (%)				0,1
R0	41 (82)	18(100)	5 (100)	
R1	9 (18)	0	0	
R2	0	0	0	
ECE, n (%)				0,13
Positiv	17 (34)	7(39)	4 (80)	

Tabelle 16: R- Status und ECE

4.2 Therapiemodalitäten

4.2.1 Neck Dissection

Wie bereits aus Tabelle 16 hervorgeht, wurden 88 % der Patienten ($p = 0,1$) R0- reseziert. Bei allen Tumorresektionen wurde eine ND durchgeführt (Tab. 17). In etwa der Hälfte der Fälle (47 %) war diese bilateral. Wurde die ND mit einer MP kombiniert, war sie sogar in 80 % bilateral. Im Rahmen von LP und LT waren es 46 %, beziehungsweise 44 % ($p = 0,34$). Der Großteil der ND wurde, wegen des begrenzten Lymphknotenbefalls, selektiv durchgeführt. In jeweils 30 %, 28 % und 20 % ($p = 0,83$) im Falle von LP, LT, beziehungsweise MP, musste jedoch durch großflächige Tumordinfiltration bedingt, eine modifiziert radikale, beziehungsweise vollständig radikale ND veranlasst werden.

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
Neck Dissection, n (%)				0,34
ipsilateral	27 (54)	10 (56)	1 (20)	
bilateral	23 (46)	8 (44)	4 (80)	
Neck Radikalität				0,83
selektiv	35 (70)	13 (72)	4 (80)	
modifiziert radikal	12 (24)	3 (17)	1 (20)	
radikal	3 (6)	2(11)	0	

Tabelle 17: Neck Dissection

Lediglich drei der Patienten erhielten eine Operation ohne anschließende adjuvante R(C)Tx (Tab. 18). Die große Mehrheit (70 Patienten) wurde im Anschluss an die OP bestrahlt oder radiochemotherapiert ($p = 0,85$).

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
Behandlung, n (%)				0,85
nur OP	1 (2)	1 (6)	1 (20)	
OP + RTX	23 (46)	6 (33)	1 (20)	
OP + RCTX	25 (50)	11 (61)	3 (60)	

Tabelle 18: Behandlungsansatz

4.2.2 Schonung am Schluckakt beteiligter Nerven

In Abhängigkeit des Zugangsweges war in 89-100 % eine Schonung des N. hypoglossus möglich. Die Erhaltung des N. laryngeus superior gelang unabhängig vom Zugangsweg in 100 % der Fälle ($p = 0,23$).

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
N. Hypoglossus Schonung, n (%)				0,23
Ja	49 (98)	16 (89)	5 (100)	
Nein	1 (2)	2 (11)	0	
N. Laryngeus Schonung, n (%)				
Ja	50 (100)	18 (100)	5 (100)	
Nein	0	0	0	

Tabelle 19: Intraoperative Nervenschonung

4.3 Onkologisches Outcome

4.3.1 Oropharynxkarzinome

4.3.1.1 Rezidivfreies Überleben

Zur Beurteilung des onkologischen Outcomes wurden 78 Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Oropharynx, die eine Operation mit anschließender adjuvanter R(C)Tx erhielten, mit 100 UICC- gematchten Patienten verglichen, die eine primär konservative Therapie erhielten (Abb. 14).

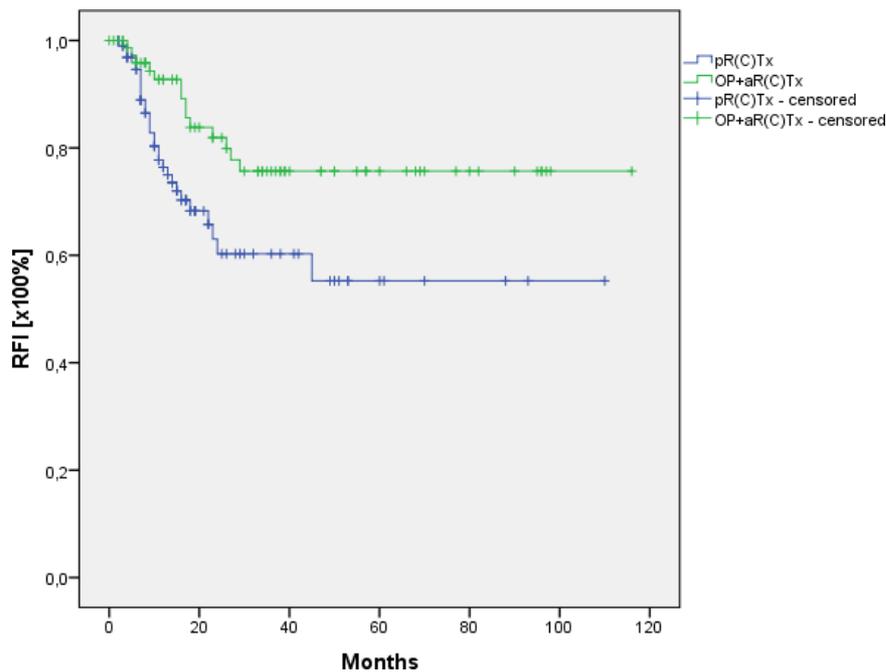


Abbildung 14: RFI: Konservativ vs. Chirurgie bei OPSCC

Im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren war das RFS der operierten und anschließend adjuvant therapierten Patienten (80 %; mean RFI: 92 months; 95 % CI: 81;103) deutlich besser als das RFS der rein konservativ behandelten Patienten (68 %; mean RFI: 68 months; 95 % CI: 55;81; $p = 0,011$).

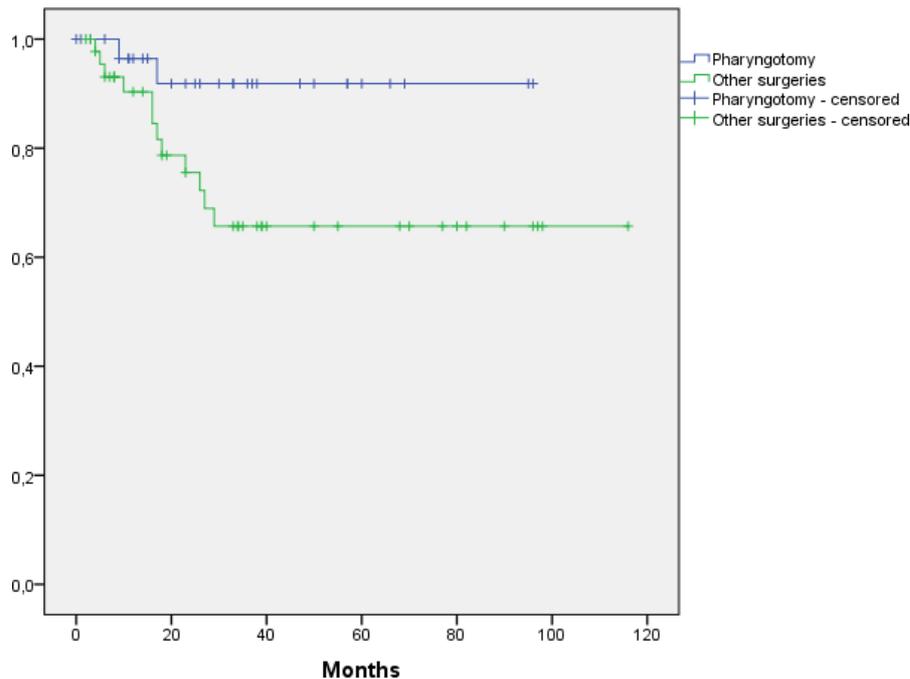


Abbildung 15: RFI: Pharyngotomie vs. operative Alternativen bei OPSCC

Es erfolgte zusätzlich eine Subgruppenanalyse der 78 operierten Patienten im Stadium UICC IV (Abb. 15). Hierbei wurden 32 pharyngotomierte Patienten mit 46 Patienten verglichen, die über einen anderen Zugangsweg operiert wurden (Mandibulasplit, transorale Laser/ Radiofrequenz Resektion).

Nach Eingriffen über einen pharyngealen Zugangsweg zeigten die Patienten ein signifikant höheres 5- Jahres RFS (92 %; mean RFI: 89 months; 95 % CI: 80;98), als die anderweitig operierten Patienten (66 %; mean RFI: 82 months; 95 % CI: 66;98; $p = 0,035$). Ein möglicher Einfluss des T- Status auf das RFS wurde über eine Cox Regression ausgeschlossen ($p = 0,38$; HR: 1,29).

4.3.1.2 5- Jahres- Überlebensrate

Das bessere RFS der primär operierten Patienten spiegelte sich auch in einem dementsprechend besseren OS wieder (Abb. 16). So war die 5-JÜR dieser Patientengruppe (71 %; mean RFI: 86 months; 95 % CI: 74;98) deutlich höher, als die der primären R(C)Tx-Patientengruppe (54 %; mean RFI: 44 months; 95 % CI: 34;53; $p < 0,0001$).

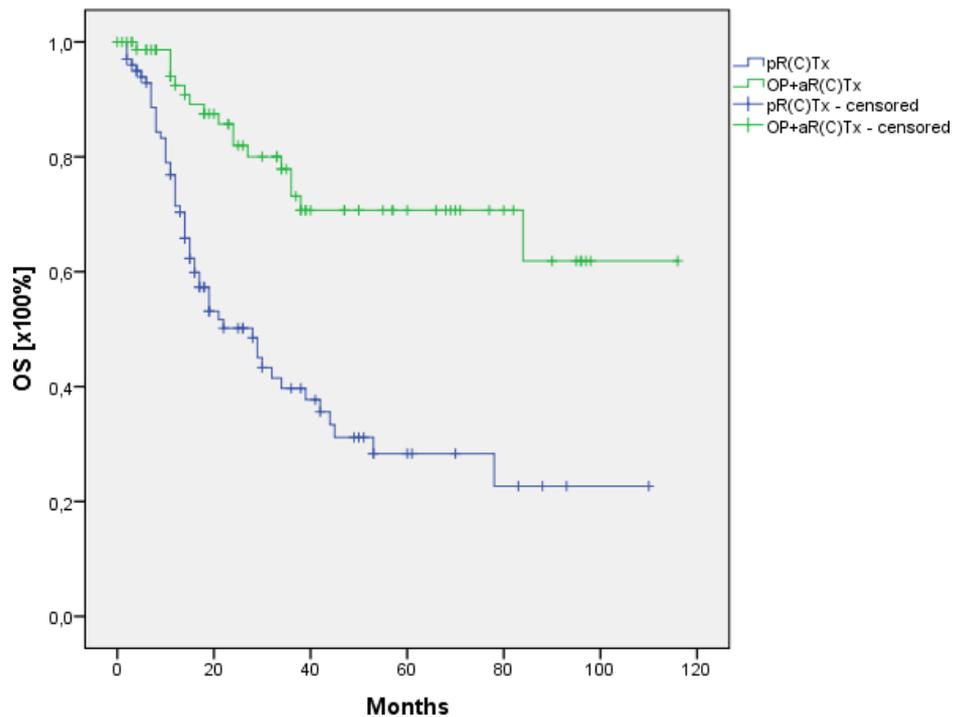


Abbildung 16: OS: Konservativ vs. Chirurgie bei OPSCC

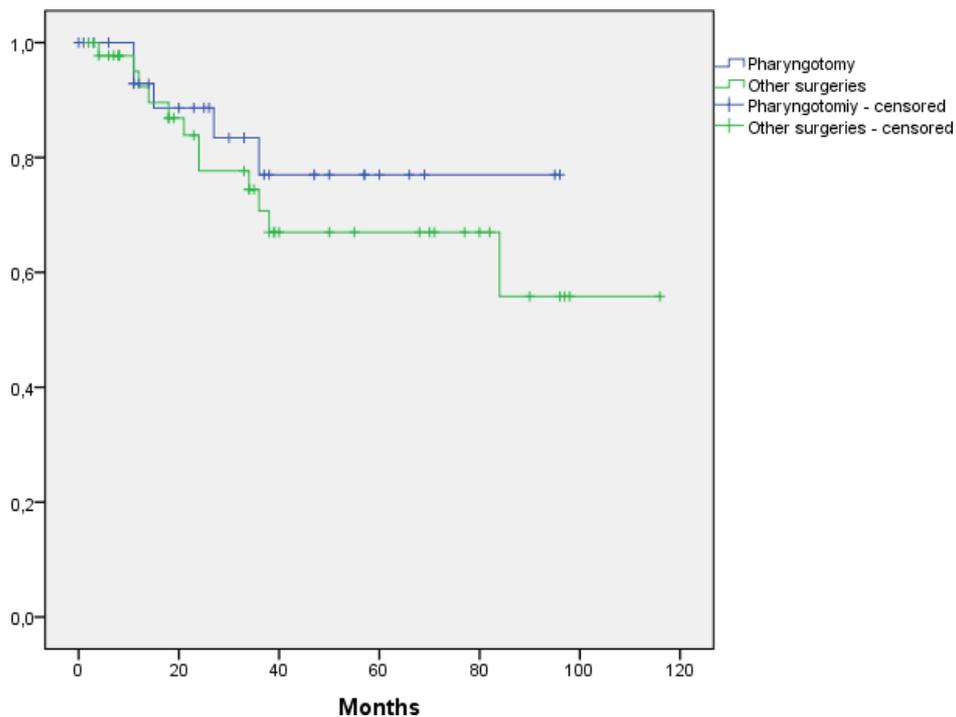


Abbildung 17: OS: Pharyngotomie vs. operative Alternativen bei OPSCC

Wie Abbildung 17 zeigt, konnte kein Unterschied in Bezug auf das OS zwischen den transpharyngealen Zugangswegen und den restlichen Operationsansätzen festgestellt werden. Das durchschnittliche OS lag bei etwa 79, beziehungsweise 82 Monaten.

4.3.2 Hypopharynxkarzinome

4.3.2.1 Rezidivfreies Überleben

Auch die Patienten mit Hypopharynxkarzinomen im UICC Stadium IV wurden analog zu den Oropharynxkarzinomen verglichen. Im Kollektiv der primären Chirurgie waren es 38 Patienten, im konservativen Kollektiv befanden sich 74 Patienten. Auf das RFS bezogen, gab es zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied. Primär operierte Patienten hatten im Mittel ein RFS von 40 Monaten (95 % CI: 30;49), konservativ mit R(C)Tx behandelte Patienten hatten eine mittlere RFS von 41 Monaten (95 % CI: 31;52) ($p = 0,25$).

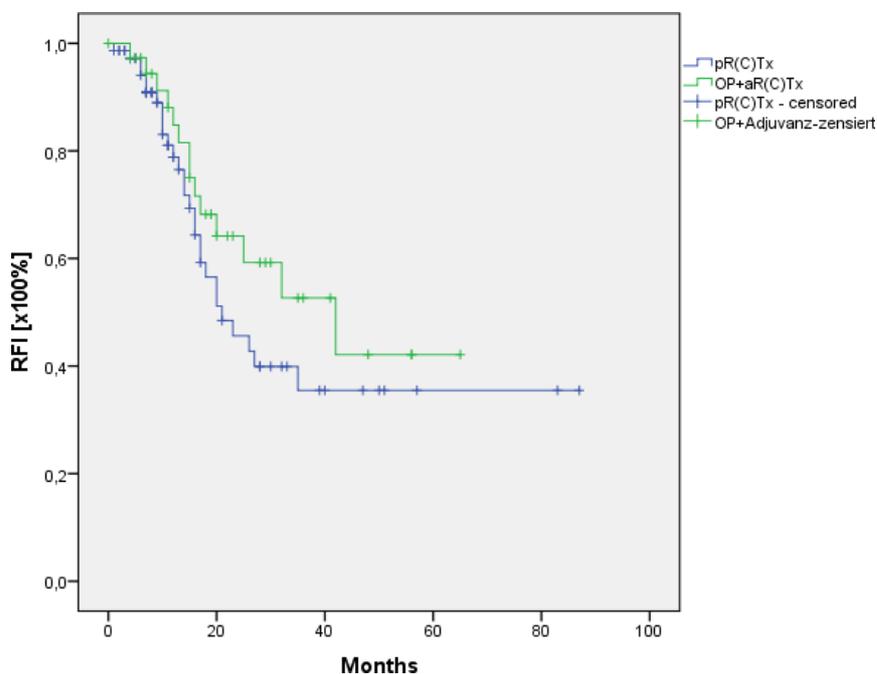


Abbildung 18: RFI: Konservativ vs. Chirurgie bei HPSCC

Die Subgruppenanalyse aller chirurgisch behandelter Patienten ergab keinen Unterschied im RFS zwischen den transpharyngealen Zugängen und den operativen Alternativen (transoral, totale Laryngektomie): im Mittel lebten die Pharyngotomie- Patienten 32 Monate rezidivfrei ($n = 14$; mean RFI: 32 months; 95 % CI: 23;41), die Vergleichs Kohorte 39 Monate ($n = 24$; mean 39; 95 % CI: 27;51; $p = 0,87$).

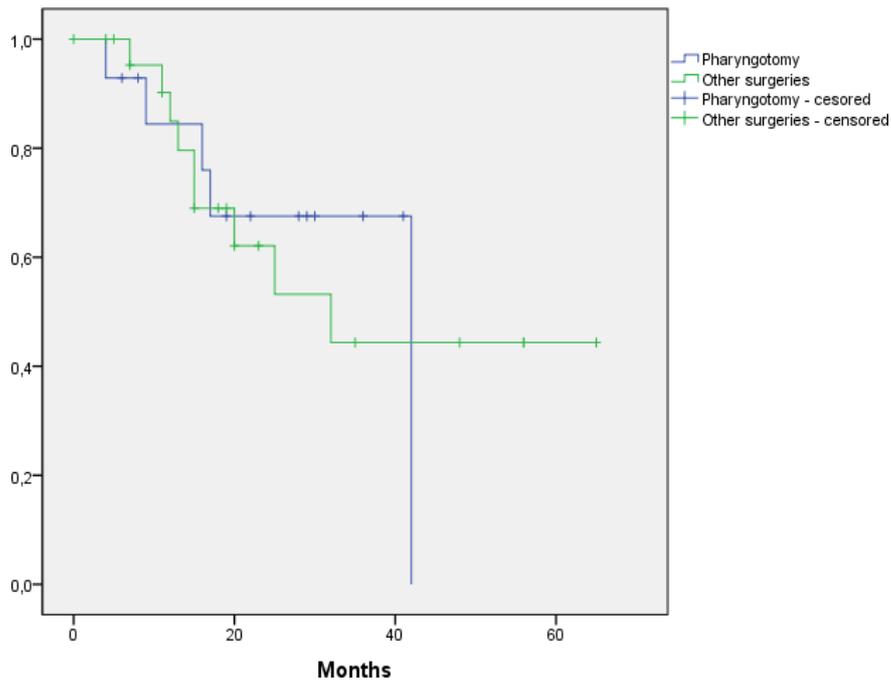


Abbildung 19: RFI: Pharyngotomie vs. operative Alternativen bei HPSCC

4.3.2.2 5-Jahres-Überlebensrate

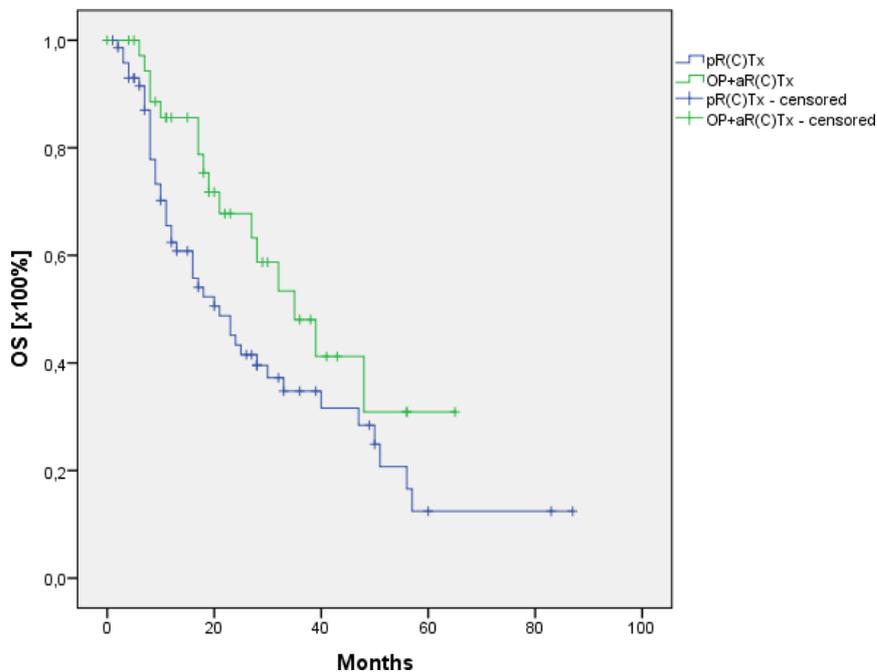


Abbildung 20: OS: Konservativ vs. Chirurgie bei HPSCC

Abbildung 20 zeigt das OS der Patienten mit UICC IV gematchten Hypopharynxkarzinomen im Hinblick auf die unterschiedlichen Behandlungsansätze. Der Vergleich des OS primär

chirurgisch therapierter Patienten mit primär konservativ behandelten Patienten zeigt eine leichte Tendenz zum besseren OS nach primärer Operation (mean OS: 38 months; 95 % CI: 30;47). Im R(C)Tx- Kollektiv betrug das mittlere OS 31 Monate (95 % CI: 24;39) ($p = 0,053$).

Der Vergleich des OS zwischen den Gruppen der unterschiedlich operativen Therapiemodalitäten ergab ebenfalls keinen Unterschied (Abb. 8). So lag das OS nach transzervikalem Eingriff bei 57 % und nach den optionalen Verfahren (vorrangig Laryngektomie) bei 58 %.

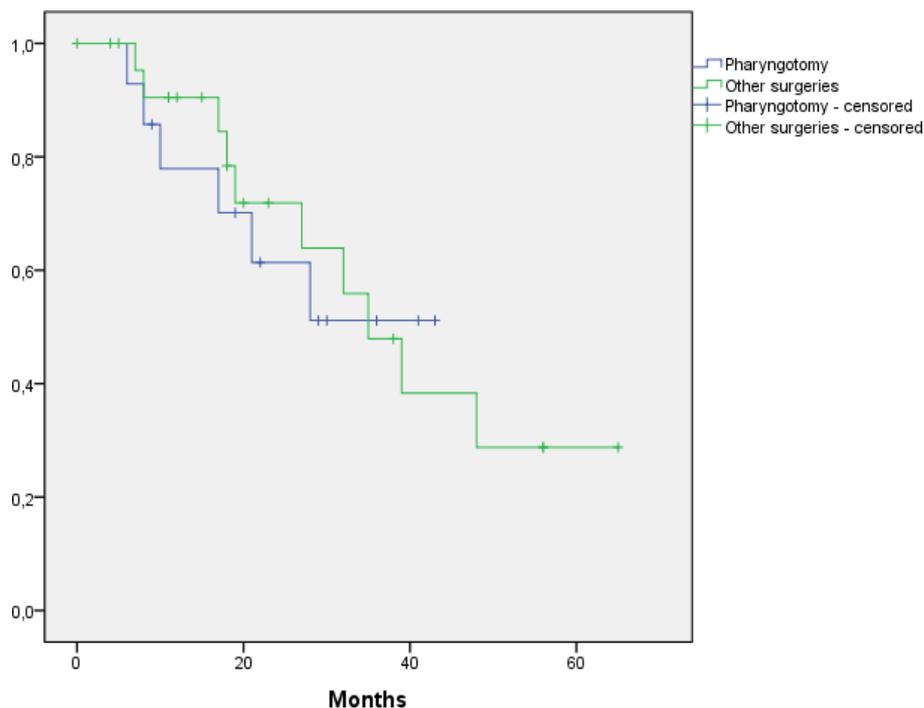


Abbildung 21: OS: Pharyngotomie vs. operative Alternativen bei HPSCC

4.4 Funktionelles Outcome

4.4.1 Notwendigkeit einer Tracheostomaversorgung

In der LP- und MP- Gruppe wurden 82 %, beziehungsweise 80 % der Patienten tracheotomiert. Nach einem Zugang über eine LT waren es 56 % ($p = 0,08$).

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
Tracheotomie, n (%)				0,08
Ja	41 (82)	10 (56)	4 (80)	
Nein	9 (18)	8 (44)	1 (20)	

Tabelle 20: Tracheostomaversorgung

4.4.2 Postoperative Funktionsanalyse

Die erste postoperative Funktionsdiagnostik in Form eines Röntgen- Breischlucks erfolgte im Durchschnitt zwischen 10 und 11 Tagen postoperativ (Tab. 21). Bei drei Patienten (4 %) zeigte sich eine Stenosierung des Pharynx. Die Stenosen betrafen LP- (1 Patient) und LT- Patienten (2 Patienten). In 10 % der Fälle entstand eine postoperative Fistel im Bereich des Pharynx (7 Patienten).

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
Breischluck				
Zeitpunkt Nach Op				0,79
Median	10	10	11	
Mittel ± Sd	17 ± 44	10 ± 3	11 ± 4	
Orale Boluskontrolle				0,74
Minimale Einschränkung	0	1 (6)	0	
Maximale Einschränkung	3 (6)	1 (6)	0	
Aspiration	42 (84)	11 (61)	5 (100)	0,17
Prädeglutitiv	1 (2)	1 (6)	0	0,64
Intradeglutitiv	19 (38)	6 (33)	4 (80)	0,2
Postdeglutitiv	24 (48)	4 (22)	1 (20)	0,25
Passagehinderniss	1 (2)	2 (11)	0	0,18
Fistel	4 (8)	2 (11)	1 (20)	0,29

Tabelle 21: Postoperative Diagnostik

Eine orale Boluskontrolle konnte bei 93 % der Patienten unmittelbar postoperativ erzielt werden. In der ersten Breischluckuntersuchung klagten jedoch 79 % der Patienten über eine Aspiration.

4.4.2.1 Verweildauer der Trachealkanüle

Die mittlere Verweildauer der Trachealkanüle unterschied sich signifikant in Bezug auf die jeweilige Operationsmethode: sie betrug sieben Tage nach einer LT, 13 Tage nach LP und sogar 43 Tage nach der MP ($p = 0,025$). Eine rückwärtsgerichtete Cox Regression schloss das Diagnosealter, die Tumorlokalisation und das T- Stadium als beeinflussende Faktoren aus.

4.4.2.2 Klinikverweildauer

	LP	LT	MP	p-wert
n = 73	50	18	5	
Hospitalisierungszeit				0,31
Median [25 %; 75 %]	24	10	29	
Mittel ± Sd	27 ± 14	17 ± 44	34 ± 18	

Tabelle 22: Klinikverweildauer

Die mittlere Klinikverweildauer betrug 10 Tage nach LT, 24 Tage nach LP und 29 Tage nach MP ($p = 0,31$) (Tab. 22). Zwischen den einzelnen Gruppen zeigten sich wesentliche Unterschiede

in Bezug auf die Tracheostomaversorgung zum Zeitpunkt der Entlassung. So waren lediglich 6 % der LT- Patienten noch tracheotomiert aber 20 % der LP- Patienten und sogar 40 % der MP- Patienten, aufgrund verlängerter Aspirationsproblematiken ($p < 0,0001$). Diese funktionellen Beschwerden, besonders in der Gruppe der MP Patienten, wurden auch in der Notwendigkeit einer PEG Versorgung deutlich: 80 % der MP- Patienten mussten mit einer Magensonde entlassen werden, während nur 12 % der LP- und keiner der LT- Patienten eine PEG bei Entlassung hatten ($p < 0,0001$).

5 Diskussion

5.1 Epidemiologische und funktionelle Aspekte

Der Zugang zu malignen HNSCC über eine Pharyngotomie wurde bereits 1826 von De Cassis beschrieben (Luckhaupt, 2000). Mehr als hundert Jahre später wurde die laterale Pharyngotomie von George B. Ferguson als guter Zugang zu laryngealen und hypopharyngealen Tumoren bestätigt (Ferguson, 1976). Danach ermöglicht dieses Verfahren eine gute intraoperative Übersicht und kann Schäden der Luftwege sowie an Stimm- und Schluckapparat vermeiden. Über viele Jahrzehnte konnte sich diese chirurgische Methode als Goldstandard in der Behandlung bösartiger HNO- Tumore durchsetzen.

Eine tendenzielle Abkehr von der radikalen Tumorresektion hin zu Verfahren wie der TLS, der CCRT oder TORS zeichnet sich seit circa 25 Jahren ausgehend von den USA ab (Belcher et al., 2014; Haigentz et al., 2009; Holsinger, 2008; Silver et al., 2009). Nicht- operative Therapieansätze, wie Bestrahlung und Chemotherapie, kommen sogar bei großen Tumoren alleinig zum Einsatz (Chen et al., 2007; Cooper et al., 2009; Gourin & Johnson, 2009; Hoffman et al., 2006; Shah et al., 1997). Diese Entwicklung ist, insbesondere bei der Behandlung maligner Kehlkopftumore aber auch unter dem Vorsatz des Organerhalts bei den OPSCC und HPSCC, zu beobachten.

Der entscheidende Anstoß für diesen Therapiewandel wurde unter anderem durch die Veterans Affairs (VA) Laryngeal Cancer Study Group im Jahre 1991 gegeben (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study, 1991). Wenn auch weitere Studien in den Folgejahren die Effektivität einer alleinigen RTx belegt haben, zeigen aktuelle Untersuchungen aus dem Jahr 2017 eine Überlegenheit der Chirurgie speziell bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen (Sanabria et al., 2017). Darüber hinaus sind toxische Spätfolgen der RCTx nachweisbar und von funktioneller Bedeutung. (Gourin & Johnson, 2009; Machtay et al., 2008). Das Ausmaß lässt sich derzeit allerdings nur erahnen und muss Inhalt zukünftiger Studien sein.

Generell lassen sich die oben beschriebenen, miteinander konkurrierenden Verfahren (chirurgisch, laserchirurgisch, RCTx) hinsichtlich ihrer Effektivität nur im Kontext von onkologischen und funktionellen Ergebnissen miteinander vergleichen.

Besonders die dünne Datenlage zum Thema der primären Chirurgie, speziell zur Fragestellung der funktionellen und onkologischen Ergebnisse im Vergleich zur RCTx und minimalinvasiver transoraler Laserchirurgie, haben zur Anfertigung der vorliegenden Arbeit geführt. Es soll anhand einer veritablen Anzahl an Patienten die onkologische Effizienz und das funktionelle Outcome des chirurgischen Therapieansatzes über die Zugänge der LP, LT und MP untersucht werden.

Einflussnehmende Parameter sind danach neben dem UICC-Stadium, Grading und TNM Klassifikation, vor allem tumorfreie Resektionsränder, ECE, das Ausmaß der ND, der Zugangsweg und die Schonung funktionell wichtiger, nervaler Strukturen. Darüber hinaus nehmen auch Faktoren wie Alter und Geschlecht, die Tumorlokalisierung und Kombinationstherapien Einfluss auf die Überlebensrate und die posttherapeutische Lebensqualität.

Im Hinblick auf die Altersverteilung ergeben sich mit einem Durchschnittsalter von 57 bis 63 Jahren keine nennenswerten Unterschiede zur vorhandenen Literatur (Laccourreye et al., 2013). Wenn auch frühere Studien eine starke Zunahme weiblicher Patienten durch vermehrten Alkohol- und Nikotingenuss vorausgesagt haben, zeigt die vorliegende Arbeit nach wie vor eine deutlich höhere Inzidenz unter der männlichen Bevölkerung (Belcher et al., 2014).

In dieser Arbeit wurden ausschließlich die verschiedenen Formen der Pharyngotomie mit oder ohne Kombination eines transoralen Zugangs zur Resektion von Tumoren des Oropharynx, Hypopharynx und der Supraglottis untersucht. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass über transpharyngeale Zugänge eine sehr gute und sichere Tumorsektion möglich ist. Diese muss histologisch kontrolliert erfolgen, zum Beispiel mittels intraoperativer Gefrierschnitte, um im Ersteingriff möglichst eine R0- Resektion zu gewährleisten (Laccourreye et al., 2005).

Die hohe R0- Resektionsrate der vorliegenden Studie ist entscheidend für die guten Ergebnisse bezüglich des RFS. Eine R1- Situation lag lediglich bei 12 % der Patienten vor, während Diaz Molina et al eine R1- Rate von über 20 % nach chirurgischer Resektion oropharyngealer Tumoren berichten. Aus diesem R1- Status ergab sich eine Rezidivrate von 60 % (Diaz-Molina et al., 2011). Diese Ergebnisse sind kongruent zu einer aktuelleren Studie aus dem Jahr 2017. Backes et al deklarieren R1- Resektionen und ein positives ECE als Hauptrisikofaktoren für ein

vermindertes OS und RFS. Da das ECE therapeutisch nicht beeinflussbar ist, sind negative Resektionsränder von entscheidender Bedeutung (Backes, Bier, & Knopf, 2017).

Generell werden Pharyngotomien transzervikal über eine Eröffnung der Gefäßscheide durchgeführt. Inwieweit dabei einzelne oder alle Lymphknotenstationen ausgeräumt werden, hängt vom Lymphknotenstatus, der Tumorlokalisation und Tumorgöße ab. Vor dem Hintergrund einer hohen Inzidenz okkulten Metastasen beim Oropharynxkarzinom (> 20 %) mit bevorzugtem Befall des Level II können mit einer elektiven ND im Rahmen der Zugangsprozedur Mikrometastasen reseziert werden (Kowalski & Sanabria, 2007). Dies erklärt, dass 100 % unserer Patienten eine ND erhielten, wobei in 19 % (14/73) ein N0-Status bestätigt wurde. Duvvuri et al. demonstrierten in einer retrospektiven Analyse von 359 unbehandelten Oropharynxkarzinom-Patienten den Effekt einer elektiven ND auf die lokalregionäre Rezidivkontrolle (Duvvuri et al., 2004). Von den 179 Patienten, die eine elektive ND erhielten, zeigte sich lediglich bei 17 (9 %) ein Lymphknotenrezidiv. In der Gruppe des „watchful waiting“ kam es im Verlauf bei 26 % (48/179) zu einem Lymphknotenrezidiv. Auch Kligerman et al. beobachteten eine deutlich geringere Rezidivrate (24 %) in der Gruppe der elektiven ND, als in der Beobachtungsgruppe (42 %). Außerdem war das krankheitsspezifische Überleben (3,5 Jahre) in der Gruppe der elektiven ND mit 72 %, im Gegensatz zur Vergleichsgruppe mit 49 %, signifikant erhöht (Kligerman et al., 1994).

Die histologische Aufarbeitung der ND-Präparate erbrachte einen hohen Prozentsatz ECE positiver Metastasen. Dies steht im Gegensatz zur häufig geringen Tumorgöße (T1/T2) und verdeutlicht die biologische Aggressivität dieser Tumore. Ein positives ECE stellt eine harte Indikation zur adjuvanten RCTx dar. Die hohe Metastasierungsrate, die Anzahl fortgeschrittener Tumorstadien und die hohe Inzidenz positiver ECE von Oropharynxkarzinomen macht in der Mehrzahl der Fälle eine RTx oder RCTx erforderlich. Vor dem Hintergrund der damit verbundenen posttherapeutischen Funktionsstörungen ist bei der Resektion dieser Tumore besonders auf die Schonung funktionell wichtiger Strukturen zu achten.

Die Sicherung des N. laryngeus superior ist dabei von übergeordnetem klinischen Wert, um die Sensibilität der Kehlkopfschleimhaut zu erhalten und somit die Schluckfunktion triggern zu können und Aspirationen zu verhindern. In unserer Studie konnte eine intraoperative Sicherung des N. laryngeus superior in 100 % der Fälle erreicht werden. Im Gegensatz dazu, konnte der N. hypoglossus nur in 96 % der Fälle (70/73) geschont werden. Die prozentuale Schädigung beider Nerven beträgt somit circa 4 % und ist vergleichbar mit Lacourreye et al mit 3 % Nervenschädigung (Lacourreye et al., 2013). Aufgrund der Nähe des

Zugangsweges und der Lokalisation des Tumordefektes zum Larynx, postoperativer Ödembildung und Nachblutungsgefahr, ist trotz der geringen Inzidenz von Nervenschäden bei 55 Patienten (75 %) eine Tracheotomie im Sinne einer Aspirationsprophylaxe durchgeführt worden.

Neben der Aspiration sind vor allem die Notwendigkeit und Dauer einer Schutztracheotomie und einer PEG- Versorgung sowie das Auftreten postoperativer Fisteln und Stenosen und die damit verbundene Dauer des Krankenhausaufenthaltes für das funktionelle Ergebnis und die Lebensqualität der Betroffenen von Bedeutung (El-Deiry et al., 2005; Metreau et al., 2014).

In der vorliegenden Arbeit sind 55 Patienten zum Zeitpunkt der Tumorresektion tracheotomiert worden. Dies entspricht einer Rate von 75 % und ist interessanterweise beinahe deckungsgleich mit der Anzahl postoperativ, durch Breischluckuntersuchung nachgewiesener Aspirationen (79 %). Die Tatsache der hohen Aspirationsrate kann die längere Hospitalisierungszeit von durchschnittlich 21 Tagen erklären. Verglichen mit Laccourreye et al., deren mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer bei 16 Tagen lag (Laccourreye et al., 2013), betragen unsere Daten 24, 10 und 29 Tage für LP, LT, beziehungsweise MP.

Die in dieser Studie längerfristig beobachteten Schluckprobleme lassen sich dadurch erklären, dass Laccourreye et al. lediglich OPSCC Patienten untersuchten, während die vorliegende Kohorte 34 % (25/73) HPSCC Patienten einschließt, die generell ein vermindertes, funktionelles Outcome zeigen. Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit beider Studien erschwert.

Zum Zeitpunkt der Entlassung waren in der LP/LT- Gruppe 16 % (11/68), in der MP- Gruppe 40 % (2/5) tracheotomiert. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die MP- Patienten in 100 % der Fälle aspirierten und über keine suffiziente orale Boluskontrolle verfügten. Da die Kontrollzeitpunkte hinsichtlich der Dauer des Tracheostomas in der gesichteten Literatur sehr stark divergieren, kann keine konkrete Aussage bezüglich des Zeitpunktes und der generellen Möglichkeit eines Tracheostomaverschlusses getroffen werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit eines Tracheostomaverschlusses mit der Länge des postoperativen Verlaufs steigt, wie die Studie von Lacourreye et al mit 0 % permanentem Tracheostoma in einem Untersuchungszeitraum von 31 Jahren belegt. Im Vergleich dazu konnten Metreau et.al. nachweisen, dass es nach primärer RCTx in 9,5 % zu einer bleibenden Tracheostoma- Abhängigkeit kommt (Metreau et al., 2014).

Dieselbe Studie untersuchte das funktionelle Outcome nach chirurgischer und organerhaltender Therapie von HPSCC- und LSCC- Patienten (Metreau et al., 2014). Zwischen den beiden

Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Notwendigkeit einer Ernährungssonde bei Entlassung (19,2 %; 19,1 %), einer oralen Ernährungsergänzung (26,9 %; 28,6 %) oder der Pneumonierate nach einem Jahr (0 %; 0 %). Nach Laryngektomie traten bei insgesamt 7 % der Patienten Stenosen des Pharynx auf, nach RCTx war diese Komplikation nicht nachweisbar. Obwohl der Pharynxverschluss nach Laryngektomie (LE) nur annähernd mit dem nach Pharyngotomie verglichen werden kann, ist die Stenoserate der vorliegenden Studie mit 4 % als gering zu betrachten. Die Fistelrate liegt mit 9 % deutlich über der Stenoserate. Dieses Ergebnis ist verglichen mit anderen Studien (Diaz Molina: 19%; Lacourreye: 4,3%) zufriedenstellend.

Unabhängig von der Ursache, Aspiration, Fistel oder Stenose benötigten lediglich 13 % unserer Patienten eine postoperative Gastrostomie. Im Gegensatz zu Wax und Kollegen, die einen PEG-Bedarf von 50 % beschrieben, sind diese Ergebnisse erfreulich (Shiley et al., 2006). Im Hinblick auf die Notwendigkeit einer PEG- Anlage zeigen sich auffallende Unterschiede zwischen den einzelnen Zugangswegen. Während 9 % der LP/LT- Patienten eine PEG benötigten, waren es bei den MP- Patienten 80 % die auf eine Magensonde angewiesen waren. Auch wenn andere Studien die funktionellen Aspekte nach einer MP häufig nicht beleuchten, müssen wir das funktionelle Outcome von Tumoren der Zungenbasis und der hinteren Rachenwand, die häufig nur über eine MP reseziert werden können, als limitiert beschreiben.

5.2 Onkologische Aspekte

5.2.1 Oropharynx

In der vorliegenden Arbeit kann eine deutliche Überlegenheit der primären Resektion gegenüber der primären RCTx im OPSCC- Kollektiv nachgewiesen werden. Mit einer 5- JÜR von 71 % und einem mittleren RFI von 86 Monaten nach chirurgischer Resektion, liegt das Ergebnis deutlich über denen, der primären RCTx- Patientengruppe. Hier beträgt die 5- JÜR 54 % mit einem mittleren RFI von 44 Monaten. Eine ähnliche Überlebensrate von 69,9 % verzeichnete Lacourreye mit einem Gesamtkollektiv von 91 Patienten. Die Unterlegenheit der RCTx wurde durch eine Arbeit von Adelstein et. al., die ihre Patienten primär mit einer hyperfraktionierten Bestrahlung und gleichzeitiger Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin und Fluorouracil, behandelten und eine 5- JÜR von 59 % bestätigt (Adelstein et al., 2002).

Auch das RFS ist im Beobachtungszeitraum von fünf Jahren in der Gruppe der operierten und anschließend adjuvant therapierten Patienten (80 %; mean RFI: 92 months; 95 % CI: 81;103) deutlich besser, als das RFS der organerhaltend behandelten Patienten (68 %; mean RFI: 68 months; 95 % CI: 55;81; $p = 0,011$). Eine Verbesserung des RFS nach chirurgischer Resektion konnten auch Gourin und Johnson (Gourin & Johnson, 2001) registrieren. Lediglich 19 % der Patienten entwickelten ein Rezidiv im Verlauf. Konvergent dazu verhält es sich bei Lacourreye et al. mit 18 % Rezidiven (Laccourreye et al., 2013).

Die zusätzliche Gegenüberstellung des RFS nach Pharyngotomie und den alternativen Zugangswegen zeigt ein signifikant höheres 5- Jahres RFS für pharyngotomierte Patienten (92 % versus 66 %). Unabhängig von der jeweiligen Größe des Tumors, kann hier ein deutlicher Vorteil der primären Chirurgie gegenüber der primären RCTx nachgewiesen werden.

Kongruent zu Lacourreye et. al. (70 %) und Udoff et. al. (91 %) befindet sich der Großteil der OPSCC Patienten (83 %) bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (UICC III-IV) (Laccourreye et al., 2013; Udoff, Elam, & Gourin, 2010). Insbesondere der ausgedehnte Lymphknotenbefall ist für diese Einstufung entscheidend und weniger die Tumorausdehnung. So gibt es im gesamten Tumorkollektiv lediglich 11 Patienten (15 %) mit einem T3 oder T4 Tumor, aber 49 Patienten (67 %) mit einem N- Status $> 2a$.

5.2.2 Hypopharynx

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht den Unterschied zwischen OPSCC und den biologisch deutlich aggressiveren HPSCC und damit auch deren deutlich reduzierte Überlebensraten. Schätzungsweise 80 % der HPSCC Patienten befinden sich bei Erstvorstellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium und etwa 20 % der Patienten sind zu diesem Zeitpunkt bereits inoperabel (Hall et al., 2008; Hoffman et al., 1997; Kraus et al., 1997). Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung variiert in der Literatur von 65-80 % (Hall et al., 2008; Koo et al., 2006).

Mit einem OS von 57 % für UICC IV klassifizierte Patienten liegen die Ergebnisse unserer Arbeit weitaus höher als in der aktuellen Literatur. Hier variieren die Ergebnisse zwischen 14-22 % für das Stadium UICC IV, beziehungsweise bei 30-35 % stadienunabhängig (Cooper et al., 2009; Gourin & Terris, 2004; Hall et al., 2008). Zusätzlich lässt sich, jedoch ohne Signifikanz, eine Tendenz zu einem verbesserten OS in der chirurgisch behandelten HPSCC Gruppe gegenüber der RCTx Vergleichsgruppe mit einem OS von 37 % verzeichnen.

Eine prospektive, randomisierte Phase III Studie untersuchte Outcome Daten zur Behandlung von HPSCC mit primärer RCTx im Vergleich zur primären Resektion. Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) unterteilte Patienten mit T2-T4 Tumoren des Sinus piriformis in zwei Therapiearme. Der eine Therapiearm umfasste die LE mit anschließender Bestrahlung, während der andere Arm eine Induktionschemotherapie mit Cisplatin und 5-FU und anschließender Bestrahlung vorsah. Es konnte mit 25 % in der RCTx-Gruppe, beziehungsweise 27 % in der LE-Gruppe kein signifikanter Unterschied im OS dieser beiden Ansätze festgestellt werden (Lefebvre et al., 1996).

Der Vergleich der transpharyngealen Zugangswege (LP, MP, LT) mit anderen chirurgischen Prozeduren (TLS, TORS, LE) ergibt keine Unterschiede bezüglich der Überlebenskurven. So liegt das OS nach LP bei 57 %, das OS nach der Anwendung anderer Techniken bei 58 %. Dabei ist zu erwähnen, dass für ausgedehnte T3/T4 HPSCC eine komplette LE mit anschließender plastischer Rekonstruktion die einzige operative Alternative mit adäquater onkologischer Effektivität darstellt.

Bezüglich der Rezidivkontrolle kann kein Unterschied zwischen der RCTx und der primären Chirurgie festgestellt werden. Im Mittel liegt das RFS jeweils bei etwa 40 Monaten ($p = 0,25$). Die EORTC Studie konnte ebenfalls keine Divergenz im RFS zwischen den beiden Gruppen ausmachen und verzeichnete in 19 % und 23 % der Fälle regionale Rezidive nach primärer Chirurgie, beziehungsweise nach RCTx. Aus einem Review von Gourin et al. ging hervor, dass die 1-Jahres-Rezidivrate der HPSCC bei 50 % liegt (Cooper et al., 2009; Gourin & Terris, 2004; Hall et al., 2008).

6 Zusammenfassung

Sowohl die LT, als auch die LP stellen sichere Zugangsmethoden in der Tumorchirurgie von HNSCC dar. Sie ermöglichen eine gute Übersicht und somit eine hohe Absicherung tumorfreier Resektionsränder mittels Schnellschnittdiagnostik. Für Frühstadien (T1/T2) ist in der Regel die LP ausreichend, bei fortgeschrittenen Stadien (T3/T4) sollte diese mit einem transoralen Zugang kombiniert werden. Mit beiden Methoden resultieren gute onkologische Ergebnisse mit weitgehendem Erhalt der wichtigen Funktionen des Sprechens und Schluckens.

Insbesondere Patienten mit OPSCC im Stadium UICC IV profitieren sowohl onkologisch als auch funktionell von einer LP, beziehungsweise LT. Im Hinblick auf OS und RFS sind diese operativen Ansätze gegenüber konservativen Methoden zu bevorzugen. Das funktionelle Outcome von Patienten, welche über eine MP reseziert werden, scheint nicht zufriedenstellend.

Unter den biologisch hoch aggressiven HPSCC existiert lediglich ein kleiner nicht signifikanter Vorteil der primären Resektion gegenüber der primären RCTx. In diesen Fällen müssen für die Therapiewahl die akuten funktionellen Beschwerden nach operativer Defektentstehung gegenüber den späten toxischen Schäden nach einer RCTx abgewogen werden. Darüber hinaus spielen individuelle Faktoren, wie Komorbiditäten des Patienten und persönliche Erfahrungen des Operateurs, eine bedeutende Rolle bei der Planung des therapeutischen Vorgehens.

7 Literaturverzeichnis

- Adelstein, D. J., Saxton, J. P., Lavertu, P., Rybicki, L. A., Esclamado, L. M., Wood, B. G., Strome, M., Carroll, M. A. (2002). Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer With hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy. *J Clin Oncol*, 20(5), 1405-1410. doi: 10.1200/jco.2002.20.5.1405
- Aguilar, N. V., Olson, M. L., & Shedd, D. P. (1979). Rehabilitation of deglutition problems in patients with head and neck cancer. *Am J Surg*, 138(4), 501-507.
- Ambrosch, P. (1996). Epidemiology of oropharyngeal carcinoma. *HNO*, 44(1), 2-3.
- Argiris, A., Karamouzis, M. V., Raben, D., & Ferris, R. L. (2008). Head and neck cancer. *Lancet*, 371(9625), 1695-1709. doi:10.1016/S0140-6736(08)60728-X
- Auluck, A., Hislop, G., Bajdik, C., Poh, C., Zhang, L., & Rosin, M. (2010). Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. *Cancer*, 116(11), 2635-2644. doi:10.1002/cncr.25087
- Backes, C., Bier, H., & Knopf, A. (2017). Therapeutic implications of tumor free margins in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 8(48), 84320-84328. doi:10.18632/oncotarget.21035
- Barnes, L., & Johnson, J. T. (1986). Pathologic and clinical considerations in the evaluation of major head and neck specimens resected for cancer. Part I. *Pathol Annu*, 21 Pt 1, 173-250.
- Baxi, S. S., Pinheiro, L. C., Patil, S. M., Pfister, D. G., Oeffinger, K. C., & Elkin, E. B. (2014). Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer*, 120(10), 1507-1513. doi:10.1002/cncr.28588
- Belcher, R., Hayes, K., Fedewa, S., & Chen, A. Y. (2014). Current treatment of head and neck squamous cell cancer. *J Surg Oncol*, 110(5), 551-574. doi:10.1002/jso.23724
- Bernier, J., Cooper, J. S., Pajak, T. F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E. M., Jacobs, J. R., Jassem, J., Ang, K. K., Lefebvre, J. L. (2005). Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*, 27(10), 843-850. doi:10.1002/hed.20279
- Bier, H. (1997). Therapeutic decisions in advanced malignomas of the oropharynx. *Laryngorhinootologie*, 76(11), 645-647. doi:10.1055/s-2007-997496
- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., Jones, C. U., Sur, R., Raben, D., Jassem, J., Ove, R., Kies, M. S., Baselga, J., Youssoufian, H., Amellal, N., Rowinsky, E. K., Ang, K. K. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 354(6), 567-578. doi:10.1056/NEJMoa053422
- Bootz, F., Howaldt, H.P. (2006). *Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes*. München, Wien, New York: Zuckerschwendt Verlag.
- Chen, A. Y., Schrag, N., Hao, Y., Stewart, A., & Ward, E. (2007). Changes in treatment of advanced oropharyngeal cancer, 1985-2001. *Laryngoscope*, 117(1), 16-21. doi:10.1097/01.mlg.0000240182.61922.31
- Colangelo, L. A., Logemann, J. A., Pauloski, B. R., Pelzer, J. R., & Rademaker, A. W. (1996). T stage and functional outcome in oral and oropharyngeal cancer patients. *Head Neck*, 18(3), 259-268. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199605/06)18:3<259::AID-HED8>3.0.CO;2-Z
- Conley, J. J. (1960). Swallowing dysfunctions associated with radical surgery of the head and neck. *Arch Surg*, 80, 602-612.
- Conway, D. I., Stockton, D. L., Warnakulasuriya, K. A., Ogden, G., & Macpherson, L. M.

- (2006). Incidence of oral and oropharyngeal cancer in United Kingdom (1990-1999) - recent trends and regional variation. *Oral Oncol*, 42(6), 586-592. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.10.018
- Cooper, J. S., Porter, K., Mallin, K., Hoffman, H. T., Weber, R. S., Ang, K. K., Gay, E. G., Langer, C. J. (2009). National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*, 31(6), 748-758. doi:10.1002/hed.21022
- Corvo, R. (2007). Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*, 85(1), 156-170. doi:10.1016/j.radonc.2007.04.002
- Crespo, A. N., Chone, C. T., Gripp, F. M., Spina, A. L., & Altemani, A. (2006). Role of margin status in recurrence after CO2 laser endoscopic resection of early glottic cancer. *Acta Otolaryngol*, 126(3), 306-310. doi:10.1080/00016480500316985
- De Cassia Braga Ribeiro, K., Kowalski, L. P., & Latorre Mdo, R. (2003). Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 129(2), 219-228.
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study, G., Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K., Hillman, R., Spaulding, M., Laramore, G E., Endicott, J. W., McClatchey, K., Henderson, W. G. (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 324(24), 1685-1690. doi:10.1056/NEJM199106133242402
- Diaz- Molina, J. P., Rodrigo, J. P., Alvarez- Marcos, C., Llorente, J. L., Costales, M., Suarez, C. (2011). Oncological results after surgical treatment of squamous cell cancer of the lateral wall of the oropharynx. *Laryngoscope*, 121(7), 1449-1454. doi: 10.1002/lary.21787
- Duvvuri, U., Simental, A. A., Jr., D'Angelo, G., Johnson, J. T., Ferris, R. L., Gooding, W., & Myers, E. N. (2004). Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope*, 114(12), 2228-2234. doi:10.1097/01.mlg.0000149464.73080.20
- Eckel, H. E., Staar, S., Volling, P., Sittel, C., Damm, M., & Jungehueling, M. (2001). Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 124(5), 561-569. doi:10.1067/mhn.2001.115060
- El-Deiry, M., Funk, G. F., Nalwa, S., Karnell, L. H., Smith, R. B., Buatti, J. M., Hoffman, A. T., Clamon, G. H., Graham, S. M., Trask, D. K., Dornfeld, K. J., Yao, M. (2005). Long-term quality of life for surgical and nonsurgical treatment of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131(10), 879-885. doi:10.1001/archotol.131.10.879
- Ferguson, G. B. (1976). Experiences in lateral pharyngotomy. *Laryngoscope*, 86(11), 1626-1632. doi:10.1288/00005537-197611000-00003
- Ferlay, J. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. 2893-2917.
- Fu, K. K., Pajak, T. F., Trotti, A., Jones, C. U., Spencer, S. A., Phillips, T. L., Garden, A. S., Ridge, J. A., Cooper, J. S., Ang, K. K. (2000). A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48(1), 7-16.
- Fuller, C. D., Wang, S. J., Thomas, C. R., Jr., Hoffman, H. T., Weber, R. S., & Rosenthal, D. I. (2007). Conditional survival in head and neck squamous cell carcinoma: results from the SEER dataset 1973-1998. *Cancer*, 109(7), 1331-1343. doi:10.1002/cncr.22563
- Gart, M. S., & Gosain, A. K. (2014). Surgical management of velopharyngeal insufficiency. *Clin Plast Surg*, 41(2), 253-270. doi:10.1016/j.cps.2013.12.010
- Gourin, C. G., Conger, B. T., Sheils, W. C., Bilodeau, P. A., Coleman, T. A., & Porubsky, E.

- S. (2009). The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*, *119*(7), 1312-1317. doi:10.1002/lary.20477
- Gourin, C. G., & Johnson, J. T. (2001). Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Head Neck*, *23*(8), 653-660.
- Gourin, C. G., & Johnson, J. T. (2009). A contemporary review of indications for primary surgical care of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*, *119*(11), 2124-2134. doi:10.1002/lary.20619
- Gourin, C. G., & Terris, D. J. (2004). Carcinoma of the hypopharynx. *Surg Oncol Clin N Am*, *13*(1), 81-98. doi:10.1016/S1055-3207(03)00122-4
- Gupta, B., Johnson, N. W., & Kumar, N. (2016). Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology*, *91*(1), 13-23. doi:10.1159/000446117
- Gupta, T., Chopra, S., Agarwal, J. P., Laskar, S. G., D'Cruz A, K., Shrivastava, S. K., & Dinshaw, K. A. (2009). Squamous cell carcinoma of the hypopharynx: single-institution outcome analysis of a large cohort of patients treated with primary non-surgical approaches. *Acta Oncol*, *48*(4), 541-548. doi:10.1080/02841860802488839
- Haigentz, M., Jr., Silver, C. E., Corry, J., Genden, E. M., Takes, R. P., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2009). Current trends in initial management of oropharyngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *266*(12), 1845-1855.
- Hall, S. F., Groome, P. A., Irish, J., & O'Sullivan, B. (2008). The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope*, *118*(8), 1362-1371. doi:10.1097/MLG.0b013e318173dc4a
- Hauser, U., Hoffmann, T. K., Ballo, H., & Bier, H. (2002). Argon plasma coagulation (APC) in palliative surgery of head and neck malignancies. *Laryngoscope*, *112*(7 Pt 1), 1275-1280. doi:10.1097/00005537-200207000-00025
- Hennemann, B. (2006). Palliative chemotherapy of head and neck cancer: present status and future development. *Laryngorhinotologie*, *85*(3), 172-178. doi:10.1055/s-2005-921107
- Herberhold, S., & Bootz, F. (2013). Oropharynx reconstruction. Use of free and pedicled flaps. *HNO*, *61*(7), 580-583. doi:10.1007/s00106-013-2703-6
- Hermanek, P., Sobin, L.H. (1992). *International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumors* (4 ed.). Berlin: Springer Verlag.
- Hoffman, H. T., Karnell, L. H., Shah, J. P., Ariyan, S., Brown, G. S., Fee, W. E., Glass, A. G., Goepfert, H., Ossoff, R. H., Fremgen, A. M. (1997). Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. *Laryngoscope*, *107*(8), 1005-1017.
- Hoffman, H. T., Porter, K., Karnell, L. H., Cooper, J. S., Weber, R. S., Langer, C. J., Ang, K. K., Gay, G., Stewart, A., Robinson, R. A. (2006). Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope*, *116*(9 Pt 2 Suppl 111), 1-13. doi:10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26
- Holsinger, F. C. (2008). Swing of the pendulum: optimizing functional outcomes in larynx cancer. *Curr Oncol Rep*, *10*(2), 170-175.
- Horiot, J. C., Bontemps, P., van den Bogaert, W., Le Fur, R., van den Weijngaert, D., Bolla, M., Bernier, J., Lusinchi, A., Stuschke, M., Lopez-Torrecilla, J., Begg, A. C., Pierart, M., Collette, L. (1997). Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol*, *44*(2), 111-121.
- Jones, R. F. (1961). The Paterson-Brown Kelly syndrome. Its relationship to iron deficiency and postcricoid carcinoma. I. *J Laryngol Otol*, *75*, 529-543.
- Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S. (2015). *"Krebs in Deutschland 2011/2012"*. Robert Koch- Institut, Berlin, 10. Ausgabe
- Kligerman, J., Lima, R. A., Soares, J. R., Prado, L., Dias, F. L., Freitas, E. Q., Olivatto, L.

- O. (1994). Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg*, 168(5), 391-394.
- Knopf, A., Mansour, N., Hofauer, B., Bier, H., Scherer, E. Q. (2016). Outcome after pharyngeal reconstruction using pectoralis major and radial forearm flap after resection of pharyngeal and laryngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273(9), 2637-2642. doi:10.1007/s00405-015-3766-7
- Koo, B. S., Lim, Y. C., Lee, J. S., & Choi, E. C. (2006). Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 28(10), 896-901. doi:10.1002/hed.20423
- Kowalski, L. P., & Sanabria, A. (2007). Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 27(3), 113-117.
- Kraus, D. H., Zelefsky, M. J., Brock, H. A., Huo, J., Harrison, L. B., & Shah, J. P. (1997). Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 116(6 Pt 1), 637-641. doi:10.1016/S0194-59989770240-7
- Krengli, M., Policarpo, M., Manfreda, I., Aluffi, P., Gambaro, G., Panella, M., & Pia, F. (2004). Voice quality after treatment for T1a glottic carcinoma--radiotherapy versus laser cordectomy. *Acta Oncol*, 43(3), 284-289.
- Krstevska, V. (2015). Evolution of treatment and high-risk features in resectable locally advanced Head and Neck squamous cell carcinoma with special reference to extracapsular extension of nodal disease. *J BUON*, 20(4), 943-953.
- Kwok, P., Gleich, O., Hubner, G., Strutz, J. (2010). Prognostic importance of "clear versus revised margins" in oral and pharyngeal cancer. *Head Neck*, 32(11), 1479-1484. doi:10.1002/hed.21349
- Laccourreye, O., Benito, J., Garcia, D., Menard, M., Bonfils, P., Holsinger, C. (2013). Lateral pharyngotomy for selected invasive squamous cell carcinoma of the lateral oropharynx. Part II: when and why. *Laryngoscope*, 123(11), 2718-2722. doi:10.1002/lary.24246
- Laccourreye, O., Benito, J., Menard, M., Garcia, D., Malinvaud, D., Holsinger, C. (2013). Lateral pharyngotomy for selected invasive squamous cell carcinoma of the lateral oropharynx--part I: how. *Laryngoscope*, 123(11), 2712-2717.
- Laccourreye, O., Hans, S., Menard, M., Garcia, D., Brasnu, D., & Holsinger, F. C. (2005). Transoral lateral oropharyngectomy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: II. An analysis of the incidence, related variables, and consequences of local recurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131(7), 592-599. doi:10.1001/archotol.131.7.592
- Lang, S., Wollenberg, B., Dellian, M., Steuer-Vogt, M. K., Schwenzer, K., Sautier, W., Chucholowski, M., Eckel, R., Faas, I., Wilmes, E., Ehrenfeld, M., Arnold, W., Kastenbauer, E., Holzel, D. (2002). Clinical and epidemiological data of patients with malignomas of the head and neck. *Laryngorhinootologie*, 81(7), 499-508. doi:10.1055/s-2002-33285
- Lefebvre, J. L., Chevalier, D., Luboinski, B., Kirkpatrick, A., Collette, L., & Sahnoud, T. (1996). Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*, 88(13), 890-899.
- Licitra, L., Storkel, S., Kerr, K. M., Van Cutsem, E., Pirker, R., Hirsch, F. R., Vermorken, J. B., von Heydebreck, A., Esser, R., Celik, I., Ciardiello, F. (2013). Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies. *Eur J Cancer*, 49(6), 1161-1168. doi:10.1016/j.ejca.2012.11.018
- Logemann, J. A., & Bytoll, D. E. (1979). Swallowing disorders in three types of head and neck

- surgical patients. *Cancer*, 44(3), 1095-1105.
- Luckhaupt, H. (2000). History of laryngeal and tracheal surgery in the 19th century. *Laryngorhinootologie*, 79(11), 657-658. doi:10.1055/s-2000-8292
- Machtay, M., Moughan, J., Trotti, A., Garden, A. S., Weber, R. S., Cooper, J. S., Forastiere, A., Ang, K. K. (2008). Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*, 26(21), 3582-3589. doi:10.1200/JCO.2007.14.8841
- Mak-Kregar, S., Hilgers, F. J., Levendag, P. C., Manni, J. J., Hart, A. A., Visser, O., Knegt, P. P., Marres, H. A., Ten Broek, F. W., Burlage, F. R., Van der Beek, J. M., Baatenburg de Jong, R. J. (1996). Disease-specific survival and locoregional control in tonsillar carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 21(6), 550-556.
- Martins, E. B., Chojniak, R., Kowalski, L. P., Nicolau, U. R., Lima, E. N., & Bitencourt, A. G. (2015). Diffusion-Weighted MRI in the Assessment of Early Treatment Response in Patients with Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck: Comparison with Morphological and PET/CT Findings. *PLoS One*, 10(11), e0140009. doi:10.1371/journal.pone.0140009
- Maurer, J., Hipp, M., Schafer, C., & Kolbl, O. (2011). Dysphagia. Impact on quality of life after radio(chemo)therapy of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol*, 187(11), 744-749. doi:10.1007/s00066-011-2275-x
- McGuirt, W. F., Blalock, D., Koufman, J. A., Feehs, R. S., Hilliard, A. J., Greven, K., & Randall, M. (1994). Comparative voice results after laser resection or irradiation of T1 vocal cord carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 120(9), 951-955.
- Meier, J. D., Oliver, D. A., & Varvares, M. A. (2005). Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck*, 27(11), 952-958. doi:10.1002/hed.20269
- Mendenhall, W. M., Amdur, R. J., Morris, C. G., & Hinerman, R. W. (2001). T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol*, 19(20), 4029-4036.
- Metreau, A., Louvel, G., Godey, B., Le Clech, G., & Jegoux, F. (2014). Long-term functional and quality of life evaluation after treatment for advanced pharyngolaryngeal carcinoma. *Head Neck*, 36(11), 1604-1610. doi:10.1002/hed.23503
- Muir, C., & Weiland, L. (1995). Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer*, 75(1 Suppl), 147-153.
- Nagar, Y. S., Singh, S., & Datta, N. R. (2004). Chemo-reirradiation in persistent/recurrent head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol*, 34(2), 61-68.
- Pauloski, B. R., Logemann, J. A., Rademaker, A. W., McConnel, F. M., Stein, D., Beery, Q., Johnson, J., Heiser, M. A., Cardinale, S., Shedd, D. (1994). Speech and swallowing function after oral and oropharyngeal resections: one-year follow-up. *Head Neck*, 16(4), 313-322.
- Peller, M., Katalinic, A., Wollenberg, B., Teudt, I. U., & Meyer, J. E. (2016). Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998-2011. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273(6), 1481-1487. doi:10.1007/s00405-016-3922-8
- Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C., & Designe, L. (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*, 355(9208), 949-955.
- Pingree, T. F., Davis, R. K., Reichman, O., & Derrick, L. (1987). Treatment of hypopharyngeal carcinoma: a 10-year review of 1,362 cases. *Laryngoscope*, 97(8 Pt 1), 901-904.
- Plesko, I., Obsitnikova, A., & Vlasak, V. (1997). Increasing occurrence of oropharyngeal cancers among males in Slovakia. *Neoplasma*, 44(2), 77-83.
- Prabhu, R. S., Hanasoge, S., Magliocca, K. R., Moeller, B. J., Milas, Z. L., Hall, W. A., El-

- Deiry, M., Wadsworth, J. T., Higgins, K. A., Beitler, J. J., Beitler, J. J. (2014). Extent of pathologic extracapsular extension and outcomes in patients with nonoropharyngeal head and neck cancer treated with initial surgical resection. *Cancer*, *120*(10), 1499-1506. doi:10.1002/cncr.28596
- Pulte, D., & Brenner, H. (2010). Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist*, *15*(9), 994-1001. doi:10.1634/theoncologist.2009-0289
- Remmert, S. (2018). *Funktionelle Wiederherstellung der oberen Luft- und Speisewege*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Rydell, R., Schalen, L., Fex, S., & Elner, A. (1995). Voice evaluation before and after laser excision vs. radiotherapy of T1A glottic carcinoma. *Acta Otolaryngol*, *115*(4), 560-565.
- Sanabria, A., Chaves, A. L. F., Kowalski, L. P., Wolf, G. T., Saba, N. F., Forastiere, A. A., Beitler, J. J., Nibu, K. I., Bradford, C. R., Suarez, C., Rodrigo, J. P., Strojjan, P., Rinaldo, A., de Bree, R., Haigentz, M., Jr., Takes, R. P., Ferlito, A. (2017). Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx*, *44*(1), 18-25. doi:10.1016/j.anl.2016.06.005
- Seiwert, T. Y., & Cohen, E. E. (2005). State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer*, *92*(8), 1341-1348. doi:10.1038/sj.bjc.6602510
- Sessions, D. G., Lenox, J., Spector, G. J., Newland, D., Simpson, J., Haughey, B. H., & Chao, K. S. (2002). Management of T3N0M0 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*, *112*(7 Pt 1), 1281-1288. doi:10.1097/00005537-200207000-00026
- Shah, J. P., Karnell, L. H., Hoffman, H. T., Ariyan, S., Brown, G. S., Fee, W. E., Glass, A. G., Goepfert, H., Ossoff, R. H., Fremgen, A. (1997). Patterns of care for cancer of the larynx in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *123*(5), 475-483.
- Shiley, S. G., Hargunani, C. A., Skoner, J. M., Holland, J. M., & Wax, M. K. (2006). Swallowing function after chemoradiation for advanced stage oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *134*(3), 455-459. doi:10.1016/j.otohns.2005.10.054
- Silver, C. E., Beitler, J. J., Shaha, A. R., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2009). Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *266*(9), 1333-1352. doi:10.1007/s00405-009-1028-2
- Slootweg, P. J., Hordijk, G. J., Schade, Y., van Es, R. J., & Koole, R. (2002). Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncol*, *38*(5), 500-503.
- Steiner, W. (1994). Therapy of hypopharyngeal cancer. Part III: The concept of minimally invasive therapy of cancers of the upper aerodigestive tract with special reference to hypopharyngeal cancer and trans-oral laser microsurgery. *HNO*, *42*(2), 104-112.
- Takaoka, S., Iwase, M., Uchida, M., Yoshida, S., Kondo, G., Watanabe, H., Ohashi, M., Nagumo, M., Shintani, S. (2007). Effect of combining epidermal growth factor receptor inhibitors and cisplatin on proliferation and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells. *Int J Oncol*, *30*(6), 1469-1476.
- Takes, R. P., Strojjan, P., Silver, C. E., Bradley, P. J., Haigentz, M., Jr., Wolf, G. T., Shaha, A. R., Hartl, D. M., Olofsson, J., Langendijk, J. A., Rinaldo, A., Ferlito, A., International Head Neck Scientific Group. (2012). Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: the declining use of open surgery. *Head Neck*, *34*(2), 270-281. doi:10.1002/hed.21613
- Udoff, R. A., Elam, J. C., & Gourin, C. G. (2010). Primary surgery for oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *143*(5), 644-649. doi:10.1016/j.otohns.2010.06.922
- Van der Schroeff, M. P., van de Schans, S. A., Piccirillo, J. F., Langeveld, T. P., Baatenburg

- de Jong, R. J., & Janssen-Heijnen, M. L. (2010). Conditional relative survival in head and neck squamous cell carcinoma: Permanent excess mortality risk for long-term survivors. *Head Neck*, 32(12), 1613-1618. doi:10.1002/hed.21369
- Vermorken, J. B., Trigo, J., Hitt, R., Koralewski, P., Diaz-Rubio, E., Rolland, F., Knecht, R., Amellal, N., Schueler, A., Baselga, J. (2007). Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol*, 25(16), 2171-2177. doi:10.1200/JCO.2006.06.7447
- Wreesmann, V. B., Katabi, N., Palmer, F. L., Montero, P. H., Migliacci, J. C., Gonen, M., Carlson, D., Ganly, I., Shah, J. P., Ghossein, R., Patel, S. G. (2015). Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. doi:10.1002/hed.24190
- Wycliffe, N. D., Grover, R. S., Kim, P. D., & Simental, A., Jr. (2007). Hypopharyngeal cancer. *Top Magn Reson Imaging*, 18(4), 243-258. doi:10.1097/RMR.0b013e3181570c3f
- Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). (2010) Krebs in Deutschland 2009- 2010. Ausgabe. Berlin, 2013

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Transoraler Zugang (Remmert, 2018).....	18
Abbildung 2: Transmandibulärer Zugang.....	19
Abbildung 3: Kombination aus lateraler und suprahyoidaler Pharyngotomie (Remmert, 2018)	20
Abbildung 4: Transzervikaler Zugang über eine laterale Pharyngotomie (Remmert, 2018).....	20
Abbildung 5: Level IA und IB (Remmert).....	23
Abbildung 6: Level IIA und IIB (Remmert)	23
Abbildung 7: Level III (Remmert)	24
Abbildung 8: Level IV (Remmert).....	24
Abbildung 9: Level VA und VB (Remmert).....	25
Abbildung 10: Level VI (Remmert).....	25
Abbildung 11: Präparation des Level I bei modifiziert radikaler Neck Dissection (Remmert, 2018) ...	26
Abbildung 12: Mc Fee Hautschnitt (Remmert).....	27
Abbildung 13: Y- förmiger Schnitt (Remmert).....	27
Abbildung 14: RFI: Konservativ vs. Chirurgie bei OPSCC	41
Abbildung 15: RFI: Pharyngotomie vs. operative Alternativen bei OPSCC.....	42
Abbildung 16: OS: Konservativ vs. Chirurgie bei OPSCC	43
Abbildung 17: OS: Pharyngotomie vs. operative Alternativen bei OPSCC	43
Abbildung 18: RFI: Konservativ vs. Chirurgie bei HPSCC	44
Abbildung 19: RFI: Pharyngotomie vs. operative Alternativen bei HPSCC.....	45
Abbildung 20: OS: Konservativ vs. Chirurgie bei HPSCC	45
Abbildung 21: OS: Pharyngotomie vs. operative Alternativen bei HPSCC	46

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation von Oropharynxtumoren (nach UICC, siebte Auflage).....	9
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Oropharynxtumore (nach UICC, siebte Auflage).....	10
Tabelle 3: Klassifikation von Hypopharynxtumoren (nach UICC, siebte Auflage)	11
Tabelle 4: Stadieneinteilung von Hypopharynxtumoren (nach UICC, siebte Auflage).....	12
Tabelle 5: Klassifikation supraglottischer Tumoren (nach UICC, siebte Auflage)	13
Tabelle 6: Stadieneinteilung supraglottischer Tumoren (nach UICC, siebte Auflage).....	14
Tabelle 7: Übersicht der Zugangswege und ihrer Indikation, sowie Vor- und Nachteilen.....	17

Tabelle 8: Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der unterschiedlichen OP- Methoden	36
Tabelle 9: Verteilung der Tumorlokalisationen	37
Tabelle 10: Oropharynxbezirke und Zugangsweg	37
Tabelle 11: T- Stadium und Zugangsweg	37
Tabelle 12: N- Stadium und Zugangsweg.....	38
Tabelle 13: Fernmetastasierung	38
Tabelle 14: Grading.....	38
Tabelle 15: UICC- Stadien.....	39
Tabelle 16: R- Status und ECE	39
Tabelle 17: Neck Dissection	40
Tabelle 18: Behandlungsansatz.....	40
Tabelle 19: Intraoperative Nervenschonung	40
Tabelle 20: Tracheostomaversorgung	46
Tabelle 21: Postoperative Diagnostik	47
Tabelle 22: Klinikverweildauer.....	47

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Andreas Knopf, Ärztlichem Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität Freiburg, sowohl für die Themastellung, als auch für die hervorragende Betreuung und ständige Hilfsbereitschaft bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre geduldige, tatkräftige und liebevolle Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit und für ihre ständige Bereitschaft, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Meinem Vater möchte ich gesondert danken für seine wertvolle Expertise auf dem Gebiet der HNO Tumorchirurgie, sowie für die Möglichkeit ihn an einigen Stellen dieser Arbeit zitieren zu dürfen.

Ein weiterer Dank gilt Claudia Lueg, Alexandra Semmelweis und Andreas Birkenfeld, für ihre freundschaftliche Unterstützung.