

Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie  
Klinikum Passau  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München  
(Direktor.: apl. Prof. Dr. A. Atzinger)

Behandlungsergebnisse beim Larynxkarzinom nach primärer und  
postoperativer Bestrahlung, dargestellt am Patientengut  
der Radioonkologie des Klinikums Passau

Hans Thomas Doebl

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. A. Atzinger  
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 24.03.2003 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.10.2003  
angenommen.

Diese Arbeit widme ich  
in Dankbarkeit  
meinen Eltern  
und meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	I
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	V
<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>1.1. Geschichte</b> .....	1
<b>1.2. Epidemiologie</b> .....	1
<b>1.3. Ätiologie und Risikofaktoren</b> .....	2
<b>1.4. Anatomie, Tumorausbreitung</b> .....	3
<b>1.5. Diagnostik</b> .....	5
<b>1.6. Stadieneinteilung nach dem TNM-System</b> .....	5
<b>2. Problemstellung</b> .....	8
<b>3. Material und Methode</b> .....	9
<b>3.1. Gewinnung des Patientengutes</b> .....	9
3.1.1. Methodik bei der Datenerfassung.....	9
3.1.2. Aufklärung des weiteren Krankheitsverlaufs nach Abschluss der Primärtherapie.....	10
3.1.3. Dokumentation und Datenverarbeitung.....	10
3.1.4. Statistische Methoden.....	10
<b>3.2. Behandlungsmodalitäten</b> .....	12
3.2.1. Chirurgische Therapie.....	12
3.2.1.1. Allgemeines.....	12
3.2.1.2. Lokale chirurgische Therapie.....	12
3.2.1.3. Chirurgie der Lymphabflusswege.....	13
3.2.1.4. Überblick über lokale und regionäre Operationsverfahren.....	14
3.2.1.5. Operationsradikalität (R-Situation).....	15
3.2.2. Strahlentherapie.....	15
3.2.2.1. Allgemeines.....	15
3.2.2.2. Grundlagen der Bestrahlungstechnik und Dosisbegriffe.....	16
3.2.2.3. Bestrahlungstechnik primär bei frühen glottischen Tumoren.....	18
3.2.2.4. Bestrahlungstechnik postoperativ und primär bei fortgeschrittenen glottischen und allen supraglottischen und subglottischen Tumoren.....	19
3.2.2.5. Überblick über die Bestrahlungstechniken.....	20
3.2.2.6. Fraktionierung, Bestrahlungsdosen, Feldgrößen.....	20

3.2.2.7.	Bestrahlungsdauer.....	22
3.2.2.8.	Bestrahlungsindikation.....	22
<b>3.3.</b>	<b>Beschreibung des Datenmaterials</b> .....	<b>24</b>
3.3.1.	Häufigkeitsverteilung der Larynxkarzinome von 1970-1995.....	24
3.3.2.	Geschlechtsverteilung.....	24
3.3.3.	Altersverteilung.....	25
3.3.4.	Allgemeinzustand der Patienten (Karnofsky-Index).....	26
3.3.5.	Risikofaktoren.....	27
3.3.6.	Erstsymptomatik.....	28
3.3.7.	Diagnostik.....	29
3.3.8.	Histologie.....	29
3.3.9.	Histopathologisches Grading.....	30
3.3.10.	Stadieneinteilung.....	30
3.3.10.1.	TNM-System und Klassifizierungsrichtlinien.....	30
3.3.10.2.	Verteilung nach dem TNM-System.....	31
3.3.10.3.	Verteilung nach der Tumorlokalisation im Larynx.....	33
<b>4.</b>	<b>Therapieergebnisse</b> .....	<b>36</b>
<b>4.1.</b>	<b>Patientenstatus am Stichtag</b> .....	<b>36</b>
<b>4.2.</b>	<b>Auftreten von Rezidiven</b> .....	<b>36</b>
4.2.1.	Rezidivhäufigkeit.....	36
4.2.2.	Zeitdauer bis zum Auftreten der Rezidive.....	39
4.2.3.	Lokoregionäre Erstrezidive.....	39
4.2.4.	Auftreten von Fernmetastasen.....	44
4.2.5.	Erstrezidive in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.....	46
4.2.6.	Lokalrezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik.....	47
4.2.7.	Lokalrezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Gesamtherddosis.....	49
<b>4.3.</b>	<b>Therapie von Erstrezidiven</b> .....	<b>50</b>
<b>4.4.</b>	<b>Auftreten von Zweittumoren</b> .....	<b>52</b>
<b>4.5.</b>	<b>Nebenwirkungen der Strahlentherapie</b> .....	<b>54</b>
4.5.1.	Allgemeines.....	54
4.5.2.	Akute Nebenwirkungen.....	55
4.5.3.	Späte Nebenwirkungen.....	56
<b>4.6.</b>	<b>Berechnete Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten</b> .....	<b>57</b>
4.6.1.	Allgemeines.....	57
4.6.2.	Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs.....	58
4.6.3.	Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.....	58
4.6.4.	Abhängigkeit von der Tumorausdehnung (T-Stadium).....	59
4.6.4.1.	Carcinoma in situ.....	59
4.6.4.2.	Primäre Bestrahlungsgruppe.....	60
4.6.4.3.	Postoperative Bestrahlungsgruppe.....	64
4.6.5.	Abhängigkeit von der N-Kategorie.....	67
4.6.6.	Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik.....	71

4.6.7.	Abhängigkeit von der Verhornung.....	72
4.6.8.	Vergleich zwischen primärer und postoperativer Bestrahlung bei fortgeschrittenen Tumoren.....	74
4.6.9.	Endgültige lokale Kontrollraten nach Salvage-Therapie.....	76
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>77</b>
<b>5.1.</b>	<b>Häufigkeitsverteilung der Tumoren von 1970-1995</b> .....	<b>77</b>
<b>5.2.</b>	<b>Geschlechts- und Altersverteilung</b> .....	<b>77</b>
<b>5.3.</b>	<b>Allgemeinzustand der Patienten</b> .....	<b>78</b>
<b>5.4.</b>	<b>Risikofaktoren</b> .....	<b>78</b>
<b>5.5.</b>	<b>Erstsymptomatik</b> .....	<b>78</b>
<b>5.6.</b>	<b>Diagnostik</b> .....	<b>79</b>
<b>5.7.</b>	<b>Histologie</b> .....	<b>80</b>
<b>5.8.</b>	<b>Tumordifferenzierungsgrad</b> .....	<b>80</b>
<b>5.9.</b>	<b>Stadieneinteilung</b> .....	<b>81</b>
5.9.1.	Verteilung nach T-Kategorien.....	82
5.9.2.	Verteilung nach regionären Metastasen.....	82
5.9.3.	Verteilung nach der Larynxetage.....	83
<b>5.10.</b>	<b>Rezidivverhalten</b> .....	<b>83</b>
5.10.1.	Allgemeines.....	83
5.10.2.	Rezidivraten im Gesamtkollektiv und in den Bestrahlungsgruppen.....	83
5.10.3.	Lokale Rezidive und lokale Kontrolle.....	84
5.10.4.	Lymphknotenrezidive und regionäre Kontrolle.....	86
5.10.5.	Einfluss des Lymphknotenbefalls bei Erstdiagnose auf die Prognose.....	86
5.10.6.	Fernmetastasen.....	87
5.10.7.	Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation.....	88
5.10.8.	Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik.....	88
5.10.9.	Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der Gesamtherddosis.....	89
<b>5.11.</b>	<b>Rezidivtherapie</b> .....	<b>90</b>
<b>5.12.</b>	<b>Überlebens- und Rezidivraten nach T-Stadium und Tumorsitz</b> .....	<b>91</b>
5.12.1.	Gesamtkollektiv.....	91
5.12.2.	Carcinoma in situ.....	92
5.12.3.	Primär bestrahlte glottische T <sub>1</sub> -Tumore.....	92
5.12.4.	Primär bestrahlte glottische T <sub>2</sub> -Tumore.....	94
5.12.5.	Salvage-Therapie bei glottischen T <sub>1</sub> - und T <sub>2</sub> -Tumoren.....	95
5.12.6.	Primär bestrahlte glottische T <sub>3</sub> - und T <sub>4</sub> -Tumore.....	96
5.12.7.	Zusammenfassung primäre Bestrahlung glottischer Tumore.....	97

5.12.8.	Primär bestrahlte supraglottische T <sub>1</sub> -Tumore	97
5.12.9.	Primär bestrahlte supraglottische T <sub>2</sub> -Tumore	98
5.12.10.	Primär bestrahlte supraglottische T <sub>3/4</sub> -Tumore	99
5.12.11.	Zusammenfassung primäre Bestrahlung supraglottischer Tumore	99
5.12.12.	Postoperative Bestrahlung	99
5.12.13.	Postoperative Bestrahlung glottischer T <sub>1/2</sub> -Tumore	100
5.12.14.	Postoperative Bestrahlung glottischer T <sub>3/4</sub> -Tumore	100
5.12.15.	Postoperative Bestrahlung supraglottischer T <sub>1/2</sub> -Tumore	101
5.12.16.	Postoperative Bestrahlung supraglottischer T <sub>3/4</sub> -Tumore	101
5.12.17.	Zusammenfassung postoperative Bestrahlung	101
<b>5.13.</b>	<b>Zweittumore</b>	<b>102</b>
<b>5.14.</b>	<b>Nebenwirkungen der Bestrahlung</b>	<b>103</b>
5.14.1.	Akute Nebenwirkungen	103
5.14.2.	Späte Nebenwirkungen	104
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>106</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>110</b>
<b>8.</b>	<b>Verzeichnis der Seitenangaben zitierter Textstellen</b>	<b>125</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>130</b>
<b>10.</b>	<b>Anhang</b>	<b>132</b>
	Erhebungsbogen	132
	Fragebogen	133

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
alt 2	alternierende Bestrahlungstechnik mit 2 Gy Maximaldosis
alt 2,5	alternierende Bestrahlungstechnik mit 2,5 Gy Maximaldosis
bds.	beiderseits
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
Chemo.	Chemotherapie
chron.	chronisch
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
Co-60	Kobalt 60
CT	Computertomographie
cTNM	klinisches (clinical) TNM-System
cT-Stadium	klinisches (clinical) T-Stadium
d.h.	das heißt
EDV	elektronische Datenverarbeitung
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
et al.	und andere
etc.	und weitere
f./ff.	folgend(e)
fern.freie	fernmetastasenfreie
Fernmet.	Fernmetastase(n)
fkt.erh.OP	funktionserhaltende Operation
FM	Fernmetastase(n)
ges.rezfr.	gesamtrezidivfrei
ggf.	gegebenenfalls
gH	großes Halsfeld
gl.	glottisch(e)
Gy	Gray, Einheit der Energiedosis einer ionisierenden Strahlung
HD	Herddosis
histolog.	histologisch
HNO	Hals-Nasen-Ohren
J	Jahre
keV	Kiloelektronenvolt
Konf.	Konfidenzintervall
kumul.	kumulativ
LENT-SOMA-Score	Late Effects of Normal Tissues: Klassifikation von Spätwirkungen an Normalgeweben in 4 Schweregrade und 4 Kategorien (SOMA-Kriterien)
Lig.	Ligamentum
LK	Lymphknoten
lok.	lokal
lokoreg.	lokoregionär
Lok.rez.	Lokalrezidiv
lok.rezfr.	lokalrezidivfrei
M.	Musculus
männl.	männlich
mediast.	mediastinal
MeV	Megaelektronenvolt

mm	Millimeter
MR	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
N <sub>+</sub>	lymphknotenpositiv (mit befallenen Lymphknoten)
Neck diss.	Neck dissection
OP	Operation
ov.	overall
po.	postoperativ
Pat.	Patient
postop.	postoperativ
pr.	primär
Proc.	Processus
pTNM	histopathologisches TNM-System
pT-Stadium	histopathologisches T-Stadium
pulm.	pulmonal
Rad.	Radiatio
reg.	regionär
Rez.	Rezidiv
rezfr.	rezidivfrei
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
S.	Seite(n)
S.E.	Standardfehler
7-F	7-Feldertechnik
sog.	sogenannte
subgl.	subglottisch(e)
supragl.	supraglottisch(e)
Tab.	Tabelle
TNM	Tumorklassifikationssystem
u. a.	unter anderem
ÜLR	Überlebensrate
UICC	Union Internationale contre le Cancer
V.	Vena
vgl.	vergleiche
vs.	versus
wg.	wegen
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
z.Zt.	zur Zeit



# 1. Einleitung

## 1.1. Geschichte

Manuel GARCIA, einem Pariser Gesangslehrer, werden Mitte des 19. Jahrhunderts die ersten Beobachtungen des Kehlkopfes mit Hilfe eines Zahnarztspiegels zugeschrieben (144).

1873 führte Theodor BILLROTH die erste erfolgreiche Laryngektomie wegen eines Kehlkopfkrebsses durch (86). CRILE beschrieb 1906 erstmals eine systematische en bloc-Entfernung von Lymphknoten im Halsbereich, die als radikale Neck dissection bekannt wurde (93).

Die erste Karzinombestrahlung erfolgte möglicherweise durch William SCHEPPGRELL 1902 in New Orleans mit dem Erfolg, dass sich der Stimmbandtumor für einige Monate zurückbildete (8).

1932 konnte Henri COUTARD dann Dauererfolge mit einer Röntgenbestrahlung von Kehlkopftumoren veröffentlichen. Seine Methode der Langzeitbestrahlung enthielt bereits alle wesentlichen Faktoren der heutigen Bestrahlungstechnik: günstige Strahlenqualität durch entsprechende Filter, starke Fraktionierung, genügend hohe Herddosen und Schonung der Haut (123).

In den vierziger und fünfziger Jahren wurden Telekobaltgeräte und Beschleuniger entwickelt und die Bestrahlung mit operativen Methoden kombiniert. Mit der Einführung der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie und dem Einsatz von schnellen Rechnern zur Bestrahlungsplanung mit inzwischen dreidimensionalen Dosisberechnungen gelang in jüngerer Zeit eine weitere Verbesserung in der Behandlung von Kehlkopfkarcinomen (8).

## 1.2. Epidemiologie

Das Kehlkopfkarcinom repräsentiert etwa 2 % aller organbezogenen bösartigen Tumore und ist mit Ausnahme von Hauttumoren in diesem Bereich der häufigste Kopf-Hals-Tumor (96).

1995 lag die Inzidenz in den USA ungefähr bei 4,6/100.000 (161), im Saarland wird sie 1997 bei Männern mit 6,9/100.000 und bei Frauen mit 1,1/100.000 angegeben (77).

Weltweit gibt es hinsichtlich der Inzidenz geographische Unterschiede, wobei in einzelnen Ländern die Zahlen bei der Stadt- und Landbevölkerung schwanken sowie religiöse, ethnische, soziale, alimentäre und wirtschaftliche Einflüsse beobachtet werden (59).

In der Mehrzahl aller Fälle sind Männer betroffen, wobei in den USA das Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten in den letzten 40 Jahren von 15:1 auf weniger als 4:1 im Jahre 1996 abgenommen hat (2). Dies wird insbesondere durch die Zunahme der Anzahl rauchender Frauen erklärt (72).

Kehlkopfkrebse werden bei allen Rassen (72) und in jeder Altersstufe (72,174) beobachtet. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt im 5. bis 7. Lebensjahrzehnt (35,78).

### 1.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Bei der Karzinogenese im Bereich des Larynx handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen:

#### a) Exogene Einflussfaktoren

Exogene Einflüsse scheinen eine überragende Rolle zu spielen. An erster Stelle steht hier der Tabakrauch mit den darin enthaltenen kanzerogenen Teerstoffen (59,72,85,127).

Auch der chronische Alkoholkonsum ist für die Tumorentstehung ein wichtiger Risikofaktor, der für sich die Karzinominzidenz steigern kann und kombiniert mit dem Tabakkonsum hier eine potenzierende Wirkung zeigt. Z. Zt. geht man davon aus, dass der Alkohol nicht als Karzinogen, sondern als Kokarzinogen wirkt, die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind bislang aber noch nicht definitiv geklärt (59,72,85).

Unter den chemischen und physikalischen Einflüssen in Umwelt und Beruf werden u. a. Wärmestrahlung, Exposition gegenüber organischen Verbindungen wie z. B. Farben, Lacken, Korrosionsschutzmitteln, Benzindämpfen, gegenüber Holz- und Zementstäuben, Bitumen und anderen Teerprodukten und vor allem Asbestfasern diskutiert (26,51,72,84,85).

Durch eine therapeutische Bestrahlung von Kehlkopfkarzinomen mit ionisierenden Strahlen können wiederum neue Karzinome induziert werden (59,72).

#### b) Endogene Einflussfaktoren

Unter den endogenen Einflüssen wird der Einfluss von hormonellen Faktoren (63,71,117) und von Vitamin-A- und -C-Mangel (59,72,144) diskutiert.

#### c) Genetische Einflussfaktoren

Von diesen Faktoren ist das Enzym Arylhydrokarbonhydroxylase, dessen Bildung genetisch gesteuert zu werden scheint, von Interesse. Es baut im Tabakrauch enthaltene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe zu den eigentlichen karzinogenen Epoxiden ab (147). Andere Arbeiten machen eine möglicherweise genetisch vorgegebene Störung des mukoziliaren Transportes im subglottischen Raum für die Entstehung des Kehlkopfkarzinoms verantwortlich (25).

Die Pathogenese der Kehlkopfkarzinome auf molekularer Ebene wird z. Zt. nur teilweise verstanden. Genetische Veränderungen wurden z. B. häufig beim Tumor-Suppressor-Gen p53 oder beim Onkogen bcl-2 gefunden (36,46,58,75). Diese Gene bzw. deren Produkte sind an der Kontrolle des Zellzyklus und der Regulation der Apoptose (programmierter Zelltod) beteiligt.

#### d) Sonstige Einflussfaktoren

Möglicherweise spielt auch Human-Papilloma-Virus Typ 16 durch die Möglichkeit der Veränderung der Zellproliferation eine Rolle (149).

Eine chronische hyperplastische Laryngitis tritt häufiger mit einem Larynxkarzinom zusammen auf, für dessen Entstehung sie aber lediglich als begünstigender Faktor anzusehen ist (59,169).

## 1.4. Anatomie, Tumorausbreitung

### a) Kehlkopfreionen

Der Kehlkopf wird anatomisch in drei Etagen eingeteilt (151):

Die supraglottische Region, die Glottis und die subglottische Region.

Zum supraglottischen Bezirk werden die Epiglottis (einschließlich freiem Epiglottisrand, lingualer (vorderer) und laryngealer Oberfläche), die Taschenbänder, die Ventrikel (seitliche Ausbuchtungen zwischen Stimm- und Taschenbändern), die aryepiglottischen Falten (Schleimhautfalten von den Stellknorpelspitzen bis zu den seitlichen Kehildeckelrändern) und die Arytaenoid- (Stellknorpel-) gegend gerechnet.

Der glottische Bezirk umfasst die Stimmlippen mit Proc. vocalis (Fortsatz zur Stimmbandbefestigung am jeweiligen Aryknorpel) und die vordere und hintere Kommissur (59).

Über die anatomischen Grenzen der Glottis zur subglottischen Region bestehen keine einheitlichen Meinungen (40). Nach einigen Autoren (35,40,88,161) beginnt die Subglottis 5 mm unterhalb des kaudalen Stimmbandrandes und reicht bis an den Unterrand des Ringknorpels.

### b) Lymphgefäßsystem und Lymphabfluss des Kehlkopfes

Die Kehlkopfschleimhaut ist von zwei miteinander kommunizierenden Lymphgefäßnetzen durchzogen, einem engmaschigen oberflächlichen und einem grobmaschigen tiefergelegenen. Beide Gefäßnetze stehen mit denjenigen von Pharynx und Trachea ohne Unterbrechung in Verbindung.

Es gibt im Kehlkopf nach neueren Untersuchungen (168) also keine Barriere, die das laryngeale Lymphgefäßnetz in eine obere und eine untere oder in eine linke und rechte Hälfte trennt. Mittellinienüberschreitungen (im oberflächlichen häufiger als im tiefen Lymphgefäßsystem) kommen in allen Abschnitten des Larynx vor, was die Bildung von bi- bzw. kontralateralen Lymphknotenmetastasen erklärt.

Die laryngealen Lymphgefäße zeigen regionäre Dichteunterschiede. So findet man in der supraglottischen Region die höchste Lymphgefäßdichte. Subglottisch ist das Lymphgefäßsystem weniger dicht, aber dennoch stark ausgeprägt. Demgegenüber besitzt die Stimmbandoberfläche nur einen geringen Anschluss an das Lymphgefäßsystem. Dieses ist im Bereich des vorderen Stimmlippendrittels am spärlichsten ausgebildet (168).

Der laryngeale Lymphabfluss ist durch eine große Variabilität gekennzeichnet, insbesondere können Richtung und Ausmaß der Lymphdrainage u. a. durch Tumoren, Entzündungen, Radiotherapie und Chirurgie beeinflusst werden.

Die Lymphe aus der supraglottischen Region und aus dem größten Bereich der Glottis fließt gemeinsam mit der Lymphe des kranialen Hypopharynxabschnittes vorwiegend zu den oberen und mittleren Jugularis-Lymphknoten.

Aus dem subglottischen Raum wird die Lymphe nach ventral vorwiegend durch den Conus elasticus (Abb.1, S.4) und nach dorsal durch das Ligamentum cricotracheale (elastische Membran zwischen Ringknorpel und erstem Trachealknorpel) geleitet. Die subglottische Lymphe fließt zu den mittleren und unteren Jugularis-Lymphknoten, zu den paratrachealen Lymphknoten der Rekurrenskette sowie vereinzelt auch über die prä-laryngealen Lymphknoten zu den prätrachealen und supraclaviculären Lymphknoten (59, 168).

### c) Tumorausbreitung

Das Knorpelskelett des Kehlkopfes grenzt das Wachstum maligner Tumoren für eine gewisse Zeit ein. Die Tumorausbreitung folgt vorzugsweise bestimmten Richtungen, die durch die Räume und die Durchtrittsstellen des Kehlkopfes vorgegeben sind. Die wichtigsten Räume sind der präepiglottische Raum und der paraglottische Raum, die beidseits des Epiglottisstiels ineinander übergehen (Abb.1):

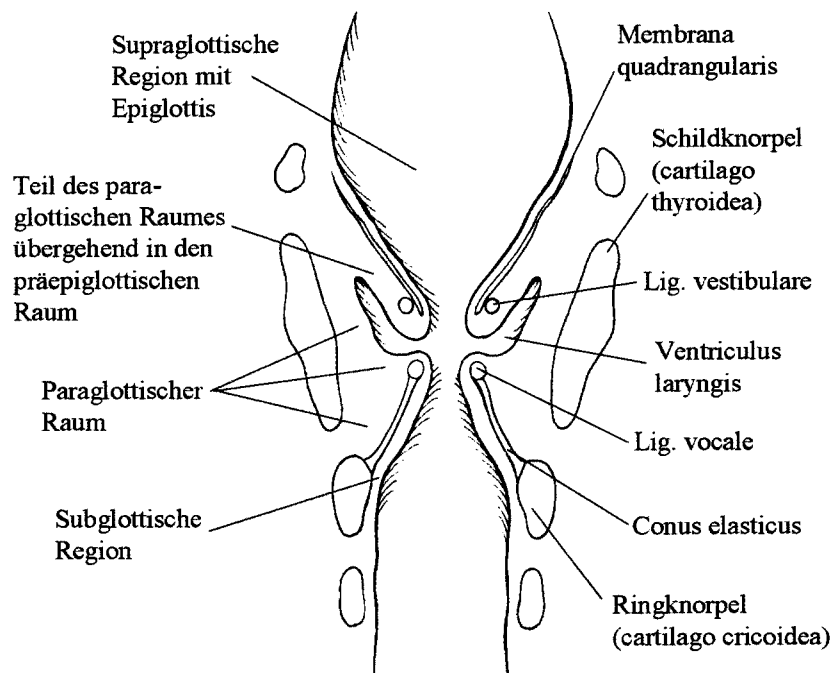


Abb. 1: Frontalschnitt durch den Kehlkopf mit Darstellung des paraglottischen Raumes

Durchtrittsstellen für eine extralaryngeale Tumorausbreitung bestehen zwischen Schild- und Ringknorpel für die seitliche Ausbreitung glottischer Karzinome, außerdem am Schildknorpelunterrand median, der vom Karzinom der vorderen Kommissur umwachsen werden kann, und am Schildknorpeloberrand, über den supraglottische Karzinome z.B. in die Halsweichteile gelangen können. Dorsal können Tumoren um die Stellknorpel (Aryknorpel) in den Hypopharynx (Sinus piriformis) wachsen. Die subglottische Ausbreitung kann bis in die Trachea reichen. Kranial kann ein Karzinom über den freien Rand des Kehlkopfeinganges in den Hypo- und Oropharynx wachsen.

Ein frisches Tracheostoma kann von einem voluminösen stenosierenden und somit oft subglottisch reichenden Larynxkarzinom besiedelt werden.

Verknöcherte Abschnitte der Kehlkopfknorpel widerstehen einer Tumorerkrankung weniger leicht als die knorpeligen. Die Tumorausbreitung in einem arrodiierten Kehlkopfknorpel kann unregelmäßig sein und ist ein Zeichen weitreichender Tumorexpansion (6,141).

Der Begriff transglottische Karzinome, der zuerst von Mc GAVRAN 1961 (92) verwendet wurde, beschrieb anfänglich Tumoren, die den Ventrikel kreuzen und die Stimm- und Taschenbänder mit einbeziehen, ohne einen sicheren Rückschluss auf ihren Ursprung zuzulassen (78). Andere Autoren zählen jetzt auch allgemein supraglottische Tumoren, die nach kaudal gewachsen sind (72), Ventrikelkarzinome (40), oder jeden Tumor, der Supraglottis, Glottis und Subglottis einschließt, im Sinne eines 3-Etagenkarzinoms oder panlaryngealen Karzinoms dazu (72).

## 1.5. Diagnostik

Mit der indirekten Kehlkopfspiegelung und der Lupenlaryngoskopie können Kehlkopfkarcinome bereits im Frühstadium gut lokalisiert und in ihrer Ausdehnung beurteilt werden.

Die Mikrolaryngoskopie (mit einem starren, über einen Hebelarm auf dem Brustbein des Patienten abgestütztem Rohrlaryngoskop mit zusätzlicher Verwendung eines Auflichtmikroskopes) erlaubt in Narkose eine exakte Beurteilung der Tumorausdehnung und die Entnahme einer gezielten Probeexzision.

In nahezu allen Fällen wird heute zum Ausschluss von Zweittumoren eine zusätzliche Endoskopie von Rachen und Speiseröhre, ggf. auch des Bronchialbaumes als sog. Panendoskopie durchgeführt (10,141,169).

Von den radiologischen Methoden, deren wichtigste Aussage die Feststellung der Eindringtiefe des Tumors und seiner Ausbreitung in das submuköse Gewebe ist, stehen z. Zt. die Computertomographie und die Kernspintomographie im Vordergrund. Letztere erlaubt eine multiplanare Bildgebung, die beste Weichteilgewebsdefinition und die beste Darstellung von Knorpeldestruktionen (2,15,28,59,138).

Zum Nachweis oder Ausschluss von Halslymphknotenmetastasen dient die Inspektion und Palpation der Halsweichteile, ebenso die Sonographie, die Computertomographie und die Kernspintomographie (10,139,140).

Zum Ausschluss von Lungenmetastasen sollte routinemäßig eine Röntgen-Thoraxaufnahme zur Anwendung kommen (10).

## 1.6. Stadieneinteilung nach dem TNM-System

Um Organumoren weltweit nach einheitlichen Bedingungen zu klassifizieren und dadurch vergleichbarer zu machen, wurde von der UICC das TNM-System eingeführt.

Dabei gibt das T-Stadium die lokale Ausbreitung, das N-Stadium die regionäre und das M-Stadium die Ausbreitung durch Fernmetastasen an.

Die prätherapeutische klinische Klassifikation (cTNM) ergibt sich aufgrund von klinischen Untersuchungen, bildgebenden Verfahren, Endoskopie, Biopsie und chirurgischer Exploration.

Bei einem sog. pTNM-Stadium handelt es sich dagegen um eine histopathologische Klassifikation. Dabei wird der vor der Behandlung festgestellte klinische Befund ergänzt oder abgeändert durch Erkenntnisse, die bei einem chirurgischen Eingriff und durch die pathologische Untersuchung gewonnen werden. Dies erfordert in der Regel eine Resektion des Primärtumors (151).

Nachfolgend sind die Richtlinien des TNM-Systems für Larynxtumoren gemäß der augenblicklich gültigen 5. Auflage von 1997 (151) angegeben:

## T-Kategorien

### *Supraglottis*

T <sub>cis</sub>	Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmbandbeweglichkeit
T <sub>2</sub>	Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (z.B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), ohne Fixation des Larynx
T <sub>3</sub>	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmbandfixation, und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks oder des präepiglottischen Gewebes
T <sub>4</sub>	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich in die Weichteile des Halses, die Schilddrüse und/oder den Ösophagus aus

### *Glottis*

T <sub>cis</sub>	Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>	Tumor auf Stimmband (Stimmbänder) begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit
	T <sub>1a</sub> Tumor auf Stimmband begrenzt
	T <sub>1b</sub> Tumorbefall beider Stimmbänder
T <sub>2</sub>	Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmbandbeweglichkeit
T <sub>3</sub>	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmbandfixation
T <sub>4</sub>	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich auf andere Gewebe außerhalb des Larynx aus

### *Subglottis*

T <sub>cis</sub>	Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>	Tumor auf die Subglottis begrenzt
T <sub>2</sub>	Tumor breitet sich auf Stimmband (Stimmbänder) aus, mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
T <sub>3</sub>	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmbandfixation
T <sub>4</sub>	Tumor infiltriert durch Ring- oder Schildknorpel und/oder breitet sich auf andere Gebiete außerhalb des Larynx aus

## N-Kategorien

N <sub>0</sub>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N <sub>1</sub>	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung

N <sub>2a</sub>	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N <sub>2b</sub>	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N <sub>2c</sub>	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N <sub>3</sub>	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

### M-Kategorien

M <sub>0</sub>	keine Fernmetastasen
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen

Nach den Richtlinien der UICC (151) wird das Ausmaß der Differenzierung der Kehlkopfkarzinome von den Pathologen nach den mikroskopischen Untersuchungsbefunden in 4 Grade eingeteilt (Grading):

G <sub>1</sub>	hoher Differenzierungsgrad
G <sub>2</sub>	mäßiger Differenzierungsgrad
G <sub>3</sub>	geringer Differenzierungsgrad
G <sub>4</sub>	anaplastisches (entdifferenziertes) Karzinom
G <sub>x</sub>	unbekannter Differenzierungsgrad

Die Operationsradikalität wird mit dem sog. Residualtumor-(R-) Stadium klassifiziert (151):

R <sub>0</sub>	kein Residualtumor
R <sub>1</sub>	mikroskopischer Residualtumor
R <sub>2</sub>	makroskopischer Residualtumor
R <sub>x</sub>	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

## 2. Problemstellung

In der vorliegenden Dissertationsschrift sollen retrospektiv die Daten von 382 Patienten analysiert werden, die mit einem Kehlkopfkarzinom oder Carcinoma in situ des Kehlkopfes an der Radioonkologie des Klinikums Passau in kurativer Absicht primär oder postoperativ bestrahlt wurden.

Berücksichtigt wurde dabei der Zeitraum von 1970 bis 1995.

Die Auswertung erfolgte hinsichtlich Epidemiologie, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapieverfahren einschließlich der Nebenwirkungen, Rezidivverhalten und Überlebenswahrscheinlichkeiten. Dabei kamen neben der deskriptiven Darstellung mittels Tabellen und Graphiken auch statistische Verfahren zur Berechnung der tumorspezifischen Überlebensraten und des rezidivfreien Überlebens zur Anwendung.

Anschließend wurden die ermittelten Ergebnisse mit der aktuellen Literatur verglichen und diskutiert. Dabei wurde im Sinne der Qualitätssicherung an der eigenen Institution überprüft, ob die durchgeführten Behandlungen dem allgemeinen Standard entsprachen.



### 3. Material und Methode

#### 3.1. Gewinnung des Patientengutes

##### 3.1.1. Methodik bei der Datenerfassung

Zur Erfassung des Patientengutes wurden alle in der Strahlentherapieabteilung des Klinikum Passau archivierten Bestrahlungsakten im Hinblick auf eine Kehlkopfkrebsbehandlung durchgesehen. Ab etwa 1980 half dabei eine EDV-unterstützte Liste, in der die Primärtumorlokalisationen erfasst waren.

In die hier vorgelegte Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die in einem kurativen Ansatz wegen eines Kehlkopfkrebses oder eines Carcinoma in situ des Kehlkopfs primär (alleinig) oder postoperativ strahlentherapeutisch behandelt wurden. Dabei wurde ein Erfassungszeitraum vom 01.01.1970 bis zum 31.12.1995 berücksichtigt. Der Beobachtungszeitraum reichte bis zum 31.12.1999. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug somit 4 Jahre.

Es fanden sich 442 Patienten mit Larynxkarzinomen. 60 der Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, so dass insgesamt 382 Patienten bei der Auswertung berücksichtigt werden konnten.

Ein Ausschluss erfolgte, wenn

- von vornherein nur eine palliative Behandlung möglich war, also z.B. bei Erstdiagnose Fernmetastasen vorlagen
- eine zusätzliche Chemotherapie durchgeführt wurde
- eine histologische Sicherung nicht erreicht werden konnte
- Tumoren vom Oro- oder Hypopharynx ausgingen und auf den Larynx übergriffen bzw. wenn in diesem Fall die größte Tumormasse nicht im Larynx lag. Dazu mussten alle Oro- und Hypopharynxkarzinome die im entsprechenden Zeitraum am Klinikum Passau bestrahlt wurden unter diesem Gesichtspunkt überprüft werden.
- ein frühzeitiger Abbruch der Behandlung erfolgte (Herddosen kleiner 50 Gy in der primären, kleiner 40 Gy in der postoperativen Bestrahlungssituation)

Schwerpunktmäßig (in etwa 70 %) wurden die Patienten von der HNO-Abteilung im Klinikum St. Elisabeth in Straubing nach Diagnostik, Staging und ggf. Operation überwiesen. Die übrigen Patienten wurden, besonders vor 1976, meist von den umliegenden niedergelassenen HNO-Ärzten in der strahlentherapeutischen Abteilung vorgestellt. Größere operative Eingriffe am Kehlkopf erfolgten dabei meist an der HNO-Klinik im Klinikum Rechts der Isar in München.

Die pathohistologischen Befunde stammten im wesentlichen aus den Instituten in Straubing, Deggendorf, Passau oder München (Klinikum Rechts der Isar).

### 3.1.2. Aufklärung des weiteren Krankheitsverlaufs nach Abschluss der Primärtherapie

Die Nachsorge der Patienten fand im wesentlichen in der HNO-Klinik in Straubing, bei den niedergelassenen HNO-Ärzten mit Schwerpunkt im Passauer Raum und in der Passauer Strahlentherapie statt. Bis 1976 wurden einzelne Patienten auch in der HNO-Klinik im Klinikum Rechts der Isar betreut.

Um den Krankheitsverlauf der Patienten möglichst exakt nachvollziehen zu können, wurden sehr zeitaufwendige Recherchen vorgenommen:

Um einen Überblick zu erlangen, wurden zunächst die entsprechenden Hausärzte, HNO-Ärzte und HNO-Kliniken gebeten, einen Fragebogen (siehe Anhang) auszufüllen. Dabei interessierten Informationen über den Krankheitsverlauf sowie eventuelles Sterbedatum einschließlich Todesursache. Eine Legitimierung wurde dabei durch ein offizielles Anschreiben erreicht. Bei erstaunlich hohem Rücklauf konnten dennoch bei vielen Patienten keine ausreichend exakten Angaben gemacht werden. Durch telefonische Anfragen wurden Unklarheiten beseitigt, Informationen präzisiert und Zusatzinformationen erlangt.

Einen entscheidenden Informationsgewinn im Hinblick auf alle Daten konnte dann aber durch die Möglichkeit der Auswertung der Patientenakten in den Archiven der HNO-Klinik Straubing, der HNO-Klinik am Klinikum Rechts der Isar in München und der Patientenkarteen von niedergelassenen Passauer HNO-Ärzten erzielt werden.

War bis dahin das Schicksal des Patienten unklar, wurden weiterführende Informationen über die zuständigen Einwohnermeldeämter, Standesämter, Gemeindeverwaltungen und Krankenkassen eingeholt. Hier konnten Todestag und Sterbeort oder auch eventuelle Umzüge in Erfahrung gebracht werden. Zuletzt wurde in einzelnen Fällen telefonisch die Hilfe des Patienten selbst, dessen Angehöriger oder Nachbarn in Anspruch genommen.

Da die Patienten in der Regel im Krankenhaus verstarben, konnte der präfinale Verlauf der Erkrankung und die Todesursache anhand der jeweiligen Arztbriefe dargestellt werden. Obduktionen wurden in 3 Fällen in Erfahrung gebracht.

In 18 Fällen mit letztlich unklarer Todesursache konnte zumindest präfinal eine Beteiligung des Kehlkopfkarcinoms durch eine kurz zuvor erfolgte HNO-ärztliche Kontrolluntersuchung oder durch konsiliarisch hinzugezogene HNO-Ärzte und Bildgebung im Bereich der Lunge und Leber mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

### 3.1.3. Dokumentation und Datenverarbeitung

Um alle Daten einheitlich und übersichtlich zu erfassen, wurde für die Dokumentation ein Erhebungsbogen (siehe Anhang) erstellt. Das enorme Datenmaterial aus diesen Erhebungsbögen wurde dann tabellarisch in das Datenbanksystem des Statistikprogramms SPSS (Version 7.5) übertragen und einer statistischen Auswertung zugänglich gemacht.

### 3.1.4. Statistische Methoden

Zur Auswertung der Patientendaten und Therapiemodalitäten wurden neben der deskriptiven Darstellung mittels Tabellen und Graphiken auch statistische Größen wie Mittelwert und Median verwendet.

Wurden insbesondere in Tabellen einzelne prozentuale Raten aufsummiert, ergab die Summe gelegentlich aufgrund von Rundungen nicht genau 100 %.

Endet nach einer Therapie die Beobachtungszeit einer Überlebenszeitstudie, die zu Beginn festgelegt wird, mit dem Tod des Patienten durch den untersuchten Tumor, wird die gesamte Überlebenszeit überblickt. Ist dagegen die Studiendauer zu Ende, das Schicksal des Patienten ungeklärt oder der Patient an einer anderen Ursache verstorben, wird nur ein Teil der Überlebenszeit im Hinblick auf den Tumor beobachtet. Solche Beobachtungen nennt man zensiert (7,76).

Um diese Patienten mit unvollständiger Nachbeobachtungsperiode rechnerisch bei der Analyse von Überlebenszeiten zu berücksichtigen, wurde die Methode der kumulativ ermittelten Überlebenswahrscheinlichkeiten nach KAPLAN und MEIER (65) unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS angewendet. Diese wird am häufigsten eingesetzt (54), von der UICC empfohlen (101) und ist auch bei der Berechnung von lokalen Kontrollraten wohl die akzeptabelste Methode (112).

Als statistisches Testverfahren zum Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurde der ebenfalls von der UICC (101) empfohlene logrank-Test im SPSS-Programm in der Version von Cox-Mantel angewendet. Er erlaubt die Verarbeitung von zensierten Beobachtungen und untersucht, ob die Überlebenszeiten in beiden Stichproben der gleichen Verteilung folgen. Im Unterschied zu anderen Testverfahren vergleicht er nicht einzelne Überlebensraten, sondern die Kaplan-Meier-Kurven in ihrer ganzen Länge (45,87).

Ein Ergebnis wurde als signifikant bezeichnet, wenn  $p < 0,05$  war.

Da es sich bei den nach Kaplan und Meier berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten um Schätzwerte handelt, wurde zusätzlich der vom Computerprogramm über die Greenwoodsche Formel berechnete Standardfehler angeführt.

Sinnvoll erschien es, um die Präzision der Schätzung zu verdeutlichen, ein 95 %-Vertrauensintervall (Konfidenzintervall) anzugeben. Es erlaubt die Aussage, dass die wahre Überlebensrate zu einem bestimmten Zeitpunkt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % in diesem Intervall liegt.

Als Anfangspunkt der Beobachtung der Patienten wurde in dieser Untersuchung grundsätzlich das Ende der Strahlentherapie gewählt, als Endpunkt der Tod des Patienten durch den Kehlkopftumor. Daraus wurden tumorspezifische Überlebensraten (disease-specific survival) in der Regel nach 5, in einigen Fällen auch nach 10 Jahren, errechnet.

Gelegentlich wurde auch das Gesamtüberleben (overall survival) nach 5 Jahren aufgeführt, wenn in der Literatur nur solche Überlebensraten angegeben waren. Dabei galt als Endpunkt der Tod eines Patienten unabhängig von der Ursache.

Ein weiteres Ziel bildete die Ermittlung des rezidivfreien Überlebens. Dabei wurde als Endpunkt das Auftreten eines Lokalrezidivs, eines lokoregionären Rezidivs oder eines Rezidivs jeglicher Lokalisation (also einschließlich Fernmetastasierung) festgesetzt. Zusätzlich wurde auch in einigen Fällen die Wahrscheinlichkeit, nach 5 Jahren frei von einem Lymphknotenrezidiv oder einer Fernmetastasierung zu bleiben, berechnet. Endpunkte dabei waren das Auftreten eines Lymphknotenrezidivs oder einer Fernmetastasierung.

Schließlich wurde noch die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren nach einer Rezidivtherapie mit kurativem Ansatz angegeben. Als Endpunkt wurde das Auftreten eines erneuten Lokalrezidivs gewertet.

## 3.2. Behandlungsmodalitäten

### 3.2.1. Chirurgische Therapie

#### 3.2.1.1. Allgemeines

Die operationstechnischen Möglichkeiten bei Larynxkarzinomen reichen, je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors, von den stimmfunktionserhaltenden endolaryngealen mikrochirurgischen Eingriffen am Stimmband über die verschiedenen ebenfalls stimmfunktionserhaltenden Kehlkopfteilresektionen bis hin zur Laryngektomie mit Verlust des Kehlkopfes. Gegebenenfalls können diese Verfahren mit einer operativen Behandlung der abführenden Lymphabflussgebiete, meistens in Form einer ein- oder beidseitigen Neck dissection, kombiniert werden (59).

Im Verlaufe des Erfassungszeitraumes der Studie von 26 Jahren wandelte sich das chirurgische Verfahren zur Behandlung des Lymphabflusses kontinuierlich. Anfangs überwog die radikale Neck dissection mit Resektion des N. accessorius, der V. jugularis interna und der M. sternocleidomastoideus. Später wurde, wo immer dies möglich war, die funktionelle Neck dissection mit Erhaltung dieser Strukturen angestrebt.

Bei den lokalen Operationsverfahren kamen zuletzt vermehrt stimmfunktionserhaltende Eingriffe und der Laser zum Einsatz.

#### 3.2.1.2. Lokale chirurgische Therapie

In 78,7 % (155/197) aller operierten Fälle verloren die Patienten durch eine Laryngektomie ihren Kehlkopf, während bei 21,3 % (42/197) der Patienten eine stimmfunktionserhaltende Operation durchgeführt werden konnte.

##### a) Nicht stimmfunktionserhaltende Operationen

Die Indikation für eine Laryngektomie beim Glottiskarzinom ( $T_{cis/1}$  1 x,  $T_2$  18 x,  $T_3$  31 x,  $T_4$  15 x) bestand bei fortgeschrittenen Tumoren mit Stimmlippenfixation, Beteiligung der hinteren Kommissur, sowie Überschreiten des Larynx. Auch bei mittelgroßen Tumoren mit subglottischer Ausdehnung über die Grenzen einer Teilresektion hinaus, bei transglottischen Tumoren (3-Etagenkarzinomen) und bei Residualtumoren nach vorangegangener Teilresektion erfolgte eine Laryngektomie.

Bei supraglottischen Tumoren ( $T_{cis/1}$  3 x,  $T_2$  36 x,  $T_3$  15 x,  $T_4$  28 x) erfolgte grundsätzlich die Laryngektomie, wenn in Folge der Ausdehnung und Lokalisation des Tumors keine Heilung durch eine funktionserhaltende Kehlkopfoperation zu erwarten war.

Bei subglottischen Tumoren (T<sub>1</sub> bis T<sub>4</sub> jeweils 2 x) bestand ebenfalls prinzipiell die Indikation zur Laryngektomie.

Die Laryngektomie erfolgte unter Mitnahme des Zungenbeins, des präepiglottischen Fettkörpers und der präalaryngealen Muskulatur. In 10 Fällen wurde eine Erweiterung, insbesondere im Bereich des Zungengrundes und des Hypopharynx durchgeführt.

#### b) Stimmfunktionserhaltende Operationen

Bei 22 Patienten konnte der Tumor endolaryngeal mikrochirurgisch (18 Fälle) oder mit dem CO<sub>2</sub>-Laser (4 Fälle) entfernt werden. In einem Fall erfolgte eine laserchirurgische Chordektomie (59), d.h. Stimmlippenresektion.

Dieses Vorgehen war bei Stimmbandtumoren möglich, welche die vordere Kommissur noch nicht überschritten hatten und betraf ausschließlich die T<sub>cis</sub>- und T<sub>1a</sub>-Kategorie.

Eine frontolaterale Teilresektion nach Leroux-Robert (59) wurde bei einem glottischen T<sub>1b</sub>-Karzinom und in erweiterter Form versuchsweise bei einem glottischen T<sub>3</sub>-Tumor durchgeführt. Üblicherweise war die frontolaterale Teilresektion bei relativ kleinen, vorwiegend einseitigen Stimmlippenkarzinomen vorgesehen, die die vordere Kommissur befallen und nur wenig auf die Gegenseite übergreifen hatten.

Klassische Hemilaryngektomien (Halbseitenextirpationen) nach Gluck und Soerensen (59) wurden bei vorwiegend einseitiger Tumorausdehnung teilweise mit Erweiterungen bei einem glottischen T<sub>2</sub>-Tumor, drei glottischen T<sub>3</sub>-Tumoren und zwei T<sub>4</sub>-Tumoren (1 x glottisch und 1 x subglottisch) durchgeführt.

Bei Tumoren, die auf die epiglottische Region und den präepiglottischen Raum begrenzt waren, war eine supraglottische Teilresektion (59) möglich.

### 3.2.1.3. Chirurgie der Lymphabflusswege

Eine chirurgische Therapie der Lymphabflusswege erhielten 75,1 % (148/197) der postoperativ bestrahlten Patienten.

Von den 197 Patienten erhielten 95 (48,2 %) eine ipsilaterale Neck dissection, 53 Patienten (26,9 %) eine bilaterale Neck dissection, wenn der Tumor die Mittellinie erreicht oder überschritten hatte.

Die insgesamt durchgeführten 201 Neck dissections unterteilten sich in 147 konservative und 54 radikale Formen.

Bei 49 Patienten (24,9 %) wurde entweder wegen fehlender Indikation bei niedrigen glottischen T-Stadien (16 Fälle) oder wegen eines erhöhten Operationsrisikos (33 Fälle) keine Neck dissection durchgeführt.

In 12 Fällen erfolgte zusätzlich zur Neck dissection noch die Entfernung der submentalen und submandibulären Lymphknoten im Sinne einer supraomohyoidalen Neck dissection.

### 3.2.1.4. Überblick über lokale und regionäre Operationsverfahren

Tabelle 1 gibt einen stadienabhängigen Gesamtüberblick über die lokalen und regionären Operationsverfahren von anschließend bestrahlten Patienten.

<b>OP-Verfahren lokal</b>	T <sub>cis/1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	Summe	%
endolaryngeale Chirurgie	22	-	-	-	22	<b>11,2</b>
Chordektomie	1	-	-	-	1	<b>0,5</b>
frontolaterale Teilresektion	1	-	1	-	2	<b>1,0</b>
Hemilaryngektomie	-	1	3	2	6	<b>3,0</b>
supraglottische Teilresektionen	2	5	1	3	11	<b>5,6</b>
Laryngektomie	6	56	48	45	155	<b>78,7</b>
Summe	32	62	53	50	197	<b>100</b>
%	16,2	31,5	26,9	25,4	100	
<b>OP-Verfahren regionär</b>						
homolaterale Neck diss.	6	32	29	28	95	<b>48,2</b>
bilaterale Neck diss.	3	20	16	14	53	<b>26,9</b>
keine	23	10	8	8	49	<b>24,9</b>
Summe	32	62	53	50	197	<b>100</b>
%	16,2	31,5	26,9	25,4	100	
funktionelle Neck dissection	10	51	47	39	147	<b>73,1</b>
radikale Neck dissection	2	21	14	17	54	<b>26,9</b>
Summe	12	72	61	56	201	<b>100</b>
%	6,0	35,8	30,3	27,9	100	

Tab. 1: Lokale und regionäre OP-Verfahren in der postoperativen Bestrahlungsgruppe in Abhängigkeit von der T-Kategorie (n = 197 Patienten bzw. 201 Neck dissections)

### 3.2.1.5. Operationsradikalität (R-Situation)

Insgesamt lagen lokal 14 R<sub>1</sub>-Fälle (7,1 % der 197 operierten Fälle) vor.

Bei 21 Patienten (10,7 %) war aus den histopathologischen Befunden keine klare Aussage zur R-Situation (tumorfreen Schnitträndern) zu erhalten, wobei man bei den 10 darunter befindlichen Laryngektomien anhand der verfügbaren Beschreibungen von einer R<sub>0</sub>-Situation ausgehen kann.

Bei den 155 Laryngektomien erfolgte in 3 Fällen eine Tumorentfernung mit mikroskopischen Resten (supraglottisches T<sub>4</sub>-Karzinom und 2 supraglottische T<sub>2</sub>-Karzinome).

Bei funktionserhaltenden Operationen lagen insgesamt 11 R<sub>1</sub>-Resektionen vor. Dies betraf bei den endolaryngealen Eingriffen jeweils 4 Fälle eines Carcinoma in situ und eines T<sub>1a</sub>-Tumors. Bei einer frontolateralen Teilresektion (T<sub>1b</sub>), einer Hemilaryngektomie (glottisches T<sub>4</sub>-Karzinom) und einer supraglottischen Teilresektionen bei einem T<sub>2</sub>-Karzinom verblieb ebenfalls ein mikroskopischer Tumorrest.

Bei einer erweiterten Neck dissection eines supraglottischen T<sub>4</sub> N<sub>3</sub>-Tumors fand sich regionär ein mikroskopischer Tumorrest.

Bei den 15 Fällen, die als primär bestrahltes Carcinoma in situ gewertet wurden, erfolgte nur eine Probeexzision zur Diagnosesicherung, aber keine onkologisch ausreichende Resektion. In 11 Fällen war der Randbereich der Biopsiepartikel nicht tumorfrei, also nicht zufälligerweise eine komplette Entfernung des Tumors durch die Probeexzision erfolgt. In 4 Fällen fanden sich hierzu vom Pathologen keine klaren Angaben. Nach dem HNO-ärztlichen Spiegelbefund war aber in allen 15 Fällen von noch vorhandenem Tumor auszugehen.

### 3.2.2. Strahlentherapie

#### 3.2.2.1. Allgemeines

Innerhalb des Erfassungszeitraums von 26 Jahren erfolgte bei allen Patienten die Anwendung einer Megavolttherapie, d.h. einer Behandlung mit Strahlen, deren Energie mindestens 1 MeV beträgt.

Im Prinzip lassen sich Megavoltanlagen in zwei Klassen einteilen: Bestrahlungsanlagen mit künstlichen radioaktiven Quellen (z.B. Kobalt-60-Anlagen) und sich immer mehr durchsetzende Beschleunigeranlagen (Kreis- und Linearbeschleuniger). In beiden Fällen werden hochenergetische Photonenstrahlen erzeugt. Die höherenergetischen Beschleunigerphotonen haben allerdings u.a. den Vorteil des größeren Eindringvermögens der Strahlen und der höheren Dosisleistung und dadurch kürzeren Bestrahlungszeit. Außerdem besteht bei den Beschleunigern die Möglichkeit der Verwendung von ebenfalls dort erzeugten hochenergetischen Elektronen, die in Abhängigkeit von ihrer Energie eine Begrenzung ihrer Tiefenreichweite gestatten (123).

Zu Beginn der Studie erfolgte die Strahlentherapie ausschließlich mit Kobalt-60-Geräten, ab 1982 ermöglichte erstmals der Einsatz eines Linearbeschleunigers die zusätzliche Verwendung von Elektronen, ab 1989 wurde die Radiatio auch ausschließlich mit dem Linearbeschleuniger durchgeführt.

Allein mit dem Kobaltgerät wurden 203 Patienten (53,1 %) und allein mit dem Linearbeschleuniger 70 Patienten (18,3 %) bestrahlt. Eine Kombinationsbehandlung erfolgte in 109 Fällen (28,5 %).

Die Linearbeschleuniger (MEVATRON, LINAC) arbeiteten mit Photonen einer Energie von 6 MeV und Elektronenenergien bis 18 MeV.

Bereits ab 1976 konnte zunehmend auf eine EDV-gestützte zweidimensionale Bestrahlungsplanung auf der Basis der Datensätze computertomographischer Schichtaufnahmen zurückgegriffen werden. Bis 1988 war dabei das Planungssystem SIDOS U, danach das System MEVAPLAN im Einsatz. Dreidimensionale Bestrahlungsplanungen waren nicht möglich.

Ab etwa 1989 wurde der Kopf des Patienten mit einer Bestrahlungsmaske fixiert, vorher lag dieser in einer geeigneten Schale. Ein Therapiesimulator (Röntgendurchleuchtungs- und Aufnahmegerät für die Bestrahlungsplanung) kam etwa ab 1988 zum Einsatz.

### 3.2.2.2. Grundlagen der Bestrahlungstechnik und Dosisbegriffe

Im wesentlichen wurden zwei große Gruppen von Bestrahlungstechniken angewandt:

Im ersten Drittel des Erfassungszeitraumes wurden Bestrahlungen häufig über Stehfelder durchgeführt. Die zu bestrahlende Region im Kehlkopfbereich wurde dabei im täglichen Wechsel einmal von links und einmal von rechts behandelt (= alt(ernierend).

Später verließ man dieses Vorgehen und bestrahlte alle Felder immer täglich. Häufig erfolgte jetzt eine am Rechner geplante isozentrische Bestrahlung über seitliche Gegenfelder oder schräge seitliche Felder.

Das Isozentrum ist der Punkt, wo sich die Drehachse des Bestrahlungsgerätes mit den Zentralstrahlen aller Felder bei Drehung der Gantry (Tragarm des Bestrahlungsgerätes) schneidet. Bei einer isozentrischen Bestrahlung liegt das Zielvolumen in diesem Punkt (123).

Aber auch Stehfeldtechniken wurden in bestimmten Fällen weiter eingesetzt.

Folgende Dosisbegriffe wurden verwendet:

**Herddosis:** Die an einem definiertem Herd in der Körpertiefe applizierte Dosis, wobei wegen seiner räumlichen Ausdehnung eine minimale und maximale Herddosis angegeben werden kann. Bei computergestützten Bestrahlungsplanungen wurde auf die 80-%ige oder 90-%ige-Isodose in der Zentralstrahlebene dosiert, entsprechend der minimalen Herddosis auf der jeweils das Tumorbett umschließenden Dosislinie. Bei nicht geplanten Gegenfeldern wurde die Herddosis auf den halben Körperdurchmesser in der Zentralstrahlachse berechnet, was tendenziell höhere Dosiswerte in Körpermitte (also in diesem Fall im Larynx) bedeutet.

**Maximaldosis:** Der größte Wert der Dosis innerhalb einer räumlichen Dosisverteilung. Für Stehfelder unterhalb einer Energie von 300 keV fällt sie mit der Dosis an der Körperoberfläche (Oberflächendosis) zusammen. Bei Stehfeldern mit höherer Photonenenergie, wie in dieser Studie, liegt sie tiefer (z.B. bei Kobalt-60-Strahlen in der Tiefe von 5 mm unter der Körperoberfläche). Da der zu bestrahlende Tumor oder das Tumorbett noch tiefer (z.B. in 6 cm Tiefe) liegen, ergibt sich eine dort ankommende Herddosis aus der Tiefendosiskurve in Prozent der Maximaldosis.



Um schließlich zu vergleichbaren Herddosen zu gelangen, wurde die über Stehfelder verabreichte Maximaldosis anhand von Tiefendosiskurven und Tiefendosisfaktoren, die für entsprechende Feldgrößen und Eindringtiefen am Wasserphantom aufgelistet waren, umgerechnet. Dies gelang bei seitlichen Stehfeldern, wenn der Halsdurchmesser des Patienten bekannt war und dann auf Körpermitte (also auf den Larynx) dosiert wurde oder wenn bei ventralen Stehfeldern die Herdtiefe indirekt aus der Elektronenenergie einer zusätzlich verwendeten Elektronenbestrahlung errechnet werden konnte.

Beim Vergleich aller Herddosisangaben muss berücksichtigt werden, dass die entsprechenden Werte aus unterschiedlichen Dosierungskonzepten resultieren.

Abb.2 zeigt zur Verdeutlichung einen Ausschnitt des Verlaufs einer Tiefendosiskurve für Co-60-Strahlung:

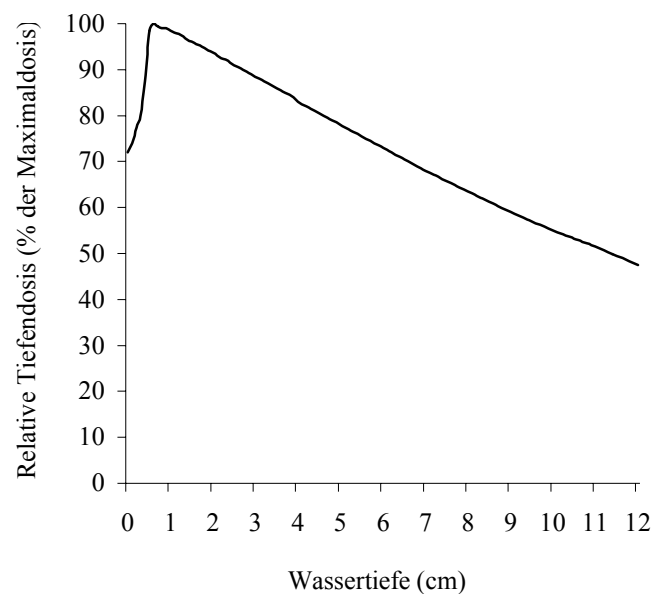


Abb. 2: Tiefendosiskurve für Co-60-Strahlung (Feldgröße 10x10 cm, Fokus-Oberflächen-Abstand 75 cm) am Wasserphantom des Klinikums Passau mit Darstellung der Oberflächendosis (Wassertiefe = 0 cm) und Maximaldosis (Wassertiefe = 0,5 cm)

Bei der Bestrahlung mit einem Stehfeld entspricht die Dosisverteilung im wesentlichen der Tiefendosiskurve der verwendeten Strahlung, d.h. aber, dass die gewünschte homogene Durchstrahlung eines Tumors in der Tiefe nicht erreicht werden kann. Dies verdeutlicht Abbildung 3 (S.18, links). Im Zielvolumen (Rundherd) schwankt die Dosis zwischen der 50 %- und 70 %-Isodose. Mit der Gegenfeldbestrahlung lassen sich Zielvolumina homogener bestrahlen. Die Dosis im Rundherd schwankt hier nur zwischen der 70 %- und 80 %- Isodose (Abb.3, S.18, rechts).

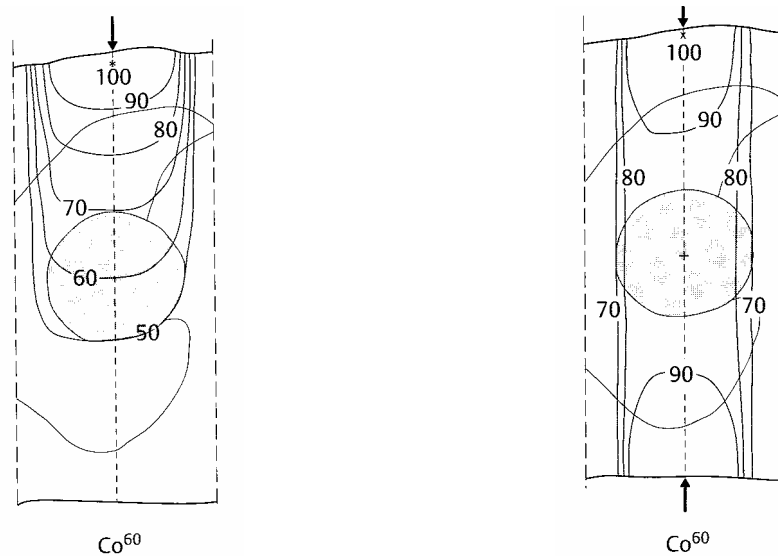


Abb. 3: Gegenüberstellung der Dosisverteilungen bei Bestrahlung eines angenommenen Rundherdes mit einem Einzelstehfeld (links) und Gegenfeldern (rechts) bei Kobaltstrahlung (Erklärung im Text)

### 3.2.2.3. Bestrahlungstechnik primär bei frühen glottischen Tumoren

Bei den 101 primär bestrahlten frühen glottischen Tumoren ( $T_{cis}, T_{1a}, T_{1b}, T_2$ ) erfolgte die Bestrahlung in 62 Fällen kleinvolumig isozentrisch über seitliche Gegenfelder (in den Tabellen 2 und 3 "seitlich"). Darunter waren 8 Patienten, die einen kurzen oder dicken Hals aufwiesen und deshalb isozentrisch über zwei vordere schräge Felder bestrahlt wurden. Dosierte wurde dabei in der Regel nach Rechnerplanung auf die 80-%-ige oder 90-%-ige Isodose oder in einigen Fällen auch auf den halben Körperdurchmesser in Zentralstrahlebene. Teilweise kamen sogenannte Keilfilter (keilförmige Platten aus absorbierendem Material im Strahlengang) zur Kompensation von unterschiedlichen Gewebedicken zur Anwendung.

Von 1970 bis Ende der 70-er Jahre wurden diese Tumoren bei 34 Patienten in der Regel über ein leicht nach dorsal gekipptes beidseitiges Stehfeld täglich alternierend bestrahlt. Dabei wurden Maximaldosen von anfänglich 2 Gy ("alt 2") oder später 2,5 Gy ("alt 2,5") verwendet.

Bei 3  $T_2$ -Patienten wurde eine sogenannte 7-Feldertechnik ("7-F"), die im folgenden Kapitel erklärt wird, unter Einschluss des gesamten Lymphabflusses angewandt.

Bei 2  $T_{1a}$ -Tumoren erfolgte eine Pendelbestrahlung ("andere"), also eine Bestrahlung mit bewegter Strahlenquelle.

Die Feldausdehnung reichte je nach Tumorgröße vom Oberrand des Schildknorpels oder Zungenbeins bis zum Unterrand des Ringknorpels und lag ventral in Höhe der Stimmbandebene vor der Haut, dorsal war die Pharynxhinterwand mit eingeschlossen. Der regionäre Lymphabfluss wurde außer bei der 7-Feldertechnik nur in unmittelbarer Tumornähe mitbestrahlt.

### 3.2.2.4. Bestrahlungstechnik postoperativ und primär bei fortgeschrittenen glottischen und allen supraglottischen und subglottischen Tumoren

Bei fortgeschrittenen Tumoren der Glottis ( $T_3, T_4$ ) und supraglottischen und subglottischen Tumoren aller Stadien wurde bei der primären und postoperativen Bestrahlungstechnik in der Regel neben dem Tumor oder Tumorbett der regionäre Lymphabfluss miterfasst:

#### a) 7-Feldertechnik

Bei der sogenannten 7-Feldertechnik (in Tabelle 3 "7-F") wurde meist nach computergestützter Bestrahlungsplanung unter Verwendung der shrinking-field-Technik (Verkleinerung des Zielvolumens entsprechend der Tumorausdehnung ab einer bestimmten Dosis) der Tumor oder das Tumorbett und der regionäre Lymphabfluss über seitliche Gegenfelder bestrahlt. In der Regel ab 30 Gy Herddosis erfolgte zur Schonung des Rückenmarks eine Felderteilung. Die in Projektion auf den Spinalkanal liegenden Feldanteile wurden mit Elektronen einer entsprechenden Energie weiterbestrahlt, die sich davor projizierenden mit Photonen. Die Behandlung des unteren zervikalen Halslymphabflusses und der Supraklavikularregion erfolgte meistens über ein unmittelbar nach kaudal angeschlossenes ventrales Stehfeld. Ab etwa 40 Gy Maximaldosis wurde hierbei das Rückenmark schmal ausgeblockt und die entsprechende Region mit Elektronen aufgesättigt.

#### b) Großes Halsfeld

Wenn aus anatomischen Gründen (z. B. bei Kurzhalsigkeit), bei Feldanschlüssen im Bereich des ehemaligen Tumorbettes oder zur Erfassung von prätrachealen Lymphknoten die 7-Feldertechnik nicht sinnvoll erschien, wurde bei postoperativ bestrahlten Patienten über ein großes ventrales Halsstehfeld ("gH") das Tumorbett und der regionäre Lymphabfluss erfasst. Dieses Feld reichte vom Jugulum bis zu den Mastoidspitzen. Ab etwa 40 Gy Maximaldosis wurde das Rückenmark schmal ausgeblockt und diese Region mit Elektronen aufgesättigt. Anschließend erfolgte noch eine Bestrahlung auf das Tumorbett (Boost) mit Elektronen.

#### c) Weitere Techniken

Eine weitere Technik ("andere"), die gelegentlich am Kobaltgerät Anfang der 80-er Jahre, insbesondere bei supraglottischen  $T_2$ -Tumoren angewandt wurde, bestand in großen ventralen und dorsalen Gegenfeldern, die von den Mastoiden bis zum Jugulum reichten. Dabei war das dorsale Feld zur Schonung des empfindlicheren Halsmarks etwas kürzer. Ab einer Herddosis von gewöhnlich 30 Gy wurden nach dorsal gekippte, seitliche Felder gewählt, so dass das Rückenmark geschont wurde, andererseits die Halsgefäßscheiden bis ziemlich weit nach dorsal miterfasst wurden.

Besonders zu Beginn der Studie wurden bei täglich alternierender Gabe von 2 oder 2,5 Gy Maximaldosis auch nur nach dorsal gekippte seitliche Felder verwendet ("alt 2" bzw. "alt 2,5"). Bei vermutetem oder nachgewiesenem Befall des Zungengrundes bei supraglottischen Tumoren wurde das Bestrahlungsfeld entsprechend nach kranial verlängert

Bei einigen Patienten in schlechterem Allgemeinzustand wurde die Bestrahlung aber auch täglich beidseitig über geplante Gegenfelder durchgeführt ("seitlich") ohne Erfassung des kompletten Lymphabflusses.

Die Behandlung des Tracheostomas erfolgte recht unterschiedlich. In der Anfangszeit der Studie war es in der Regel durch die nach dorsal gekippten seitlichen Felder miterfasst, später lag es meist im Bereich des kaudalen Halsfeldes bei der 7-Feldertechnik oder im Bereich des großen ventralen Halsstehfeldes, wurde dann aber nicht gesondert weiterbehandelt.

### 3.2.2.5. Überblick über die Bestrahlungstechniken

Einen Überblick über die Verteilung der Bestrahlungstechniken in der primären und postoperativen Bestrahlungsgruppe gibt Tabelle 2 und 3. Die verwendeten Abkürzungen finden sich in Abschnitt 3.2.2.3. und 3.2.2.4.

	7-F	seitlich	alt 2	alt 2,5	andere	Summe
T <sub>cis/1</sub>	4/0/1	4/45/2	1/16/1	1/10/0	0/2/0	87
T <sub>2</sub>	10/3/0	5/17/0	4/3/1	7/5/1	3/0/0	59
T <sub>3</sub>	5/5/0	3/3/0	2/8/0	1/1/0	1/1/0	30
T <sub>4</sub>	1/0/0	5/0/0	0/1/0	0/1/0	1/0/0	9
Gesamtzahl	29	84	37	27	8	185

Tab. 2: Bestrahlungstechnik in Abhängigkeit vom T-Stadium in der primären Bestrahlungsgruppe (supraglottisch/glottisch/subglottisch)

	gH	7-F	seitlich	alt 2	alt 2,5	andere	Summe
T <sub>cis/1</sub>	3/0/2	2/0/0	1/13/0	0/8/0	0/3/0	0/0/0	32
T <sub>2</sub>	9/7/2	11/4/0	7/0/0	7/5/0	2/1/0	6/1/0	62
T <sub>3</sub>	6/16/2	2/10/0	2/0/0	2/7/0	3/2/0	1/0/0	53
T <sub>4</sub>	13/5/0	6/8/3	6/1/0	4/1/0	1/1/0	1/0/0	50
Gesamtzahl	65	46	30	34	13	9	197

Tab. 3: Bestrahlungstechnik in Abhängigkeit vom T-Stadium in der postoperativen Bestrahlungsgruppe (supraglottisch/glottisch/subglottisch)

### 3.2.2.6. Fraktionierung, Bestrahlungsdosen, Feldgrößen

In der Regel erfolgte die Bestrahlung 1 x täglich 5 x pro Woche (Fraktionierung). In 311 Fällen (81,4 %) wurde eine tägliche Herddosis von etwa 2 Gy appliziert. In 71 Fällen (18,6 %), bei denen eine tägliche Maximaldosis von 2 Gy über ein Stehfeld gegeben wurde, lag die Herddosis lokal, je nach Patientendurchmesser, zwischen etwa 1,4 und 1,8 Gy je Fraktion.

Tabelle 4 führt die medianen Herddosen mit den entsprechenden Spannweiten bei den verschiedenen Bestrahlungsgruppen bzw. -techniken auf. Dabei wurden die Bestrahlungstechniken ("7-F", "gH", "seitlich", "andere"), bei denen täglich eine Herddosis von 2 Gy verabreicht wurde, unter dem Begriff "2 Gy HD" zusammengefasst.

Bestrahlungsgruppe	mediane Herddosis
primär	64 (50 - 84)
postoperativ	56 (45 - 68)
mit R <sub>1</sub> -Situation	61 (56 - 68)
primär alt 2	60 (50 - 76)
primär alt 2,5	63 (59 - 84)
primär 2 Gy HD	64 (60 - 76)
postoperativ alt 2	60 (51 - 54)
postoperativ alt 2,5	60 (50 - 68)
postoperativ 2 Gy HD	55 (45 - 66)

Tab. 4: Mediane Herddosen in Gy bei verschiedenen Bestrahlungsgruppen (Spannweite)

Tabelle 5 zeigt die medianen Herddosen mit ihren Spannweiten bei den beiden Bestrahlungsgruppen in Abhängigkeit von Tumorsitz und T-Stadium:

	primär		postoperativ	
	glottisch	supraglottisch	glottisch	supraglottisch
T <sub>cis</sub>	62,0 (60-64)	-	62,0 (60-64)	-
T <sub>1</sub>	63,8 (60-70)	66,0 (60-74)	62,0 (52-68)	56,0 (46-60)
T <sub>1a</sub>	62,0 (60-70)	-	62,0 (52-68)	-
T <sub>1b</sub>	64,0 (60-66)	-	-	-
T <sub>2</sub>	64,0 (60-72)	65,0 (60-76)	56,0 (47-61)	56,5 (45-64)
T <sub>3</sub>	64,0 (50-70)	65,0 (60-75)	55,0 (47-60)	56,0 (51-61)
T <sub>4</sub>	64,0 (64-68)	64,0 (62-77)	57,0 (45-66)	56,0 (46-60)

Tab. 5: Mediane Herddosen in Gy in Abhängigkeit von Bestrahlungsgruppe, Tumorsitz und T-Stadium (Spannweite)

Bei den subglottischen Tumoren wurde eine mediane Herddosis von 60,0 Gy (Spannweite 47-84 Gy) verabreicht, wobei die beiden Bestrahlungsgruppen zusammengefasst wurden.

Die auf den Lymphabfluss gegebene Herddosis war teilweise uneinheitlich und retrospektiv nur unsicher zu bestimmen, was u. a. auch von der gewählten Bestrahlungstechnik und Patientenanatomie abhing.

Der in der Nähe des Tumors bzw. Tumorbettes liegende zervikale Lymphabfluss erhielt in etwa die entsprechende Herddosis des Primärtumors bzw. Tumorbettes. In der primären Bestrahlungssituation waren dies also median 64,0 Gy und in der postoperativen Bestrahlungssituation median 56,0 Gy. Diese Werte sind allerdings bei der shrinking-field-Technik von der zuletzt verwendeten Feldlänge abhängig. Der hintere zervikale Lymphabfluss bei der 7-Feldertechnik wurde in der adjuvanten Situation in der Regel mit 50 Gy Herddosis belastet. Der untere Halslymphabfluss und die Supraklavikularregion erhielten in der Regel eine Maximaldosis von 50 oder 55 Gy.

Befallene Lymphknotenstationen wurden in der primären Bestrahlungssituation in der Regel bis in die Höhe des Primärtumors belastet.

Bei den für die primäre Bestrahlungstherapie besonders interessanten T-Stadien ergaben sich folgende durchschnittliche Feldgrößen: T<sub>cis</sub> 7,0 cm x 6,9 cm, T<sub>1a</sub> 7,2 cm x 6,8 cm, T<sub>1b</sub> 7,0 cm x 7,2 cm und T<sub>2</sub> 8,8 cm x 8,0 cm.

### 3.2.2.7. Bestrahlungsdauer

Insgesamt betrug die mediane Bestrahlungsdauer unter Mitrechnung der bestrahlungsfreien Wochenenden 48,0 Tage bei einer Spannweite von 30 bis 212 Tagen. In der postoperativen Bestrahlungsgruppe war sie mit median 43,0 Tage bei einer Spannweite von 30 bis 101 Tagen kürzer als in der primären Bestrahlungsgruppe mit median 50,0 Tagen bei einer Spannweite von 33 bis 212 Tagen.

Bis Anfang der 80-er Jahre war es üblich, wenn am Ende der primären Bestrahlung noch ein Resttumor bestand, nach einer Schrumpfphase von 5 bis 6 Wochen (in Einzelfällen auch länger) noch eine Aufsättigungsbestrahlung durchzuführen. Bei den 8 Fällen wurde die so entstehende Pause zur Gesamtbestrahlungszeit hinzugerechnet, wodurch sich die teilweise extrem langen Zeiten bis 212 Tage erklären lassen.

Ansonsten musste in insgesamt 23 Fällen die Bestrahlungen länger als 5 Tage unterbrochen werden (durchschnittlich 13,4 Tage). Dies war 5 x wegen interkurrenter Erkrankungen, 14 x wegen therapiebedingter Nebenwirkungen und in 4 Fällen aus gerätetechnischen Gründen notwendig.

### 3.2.2.8. Bestrahlungsindikation

#### a) Primäre Bestrahlungssituation

Bei den 185 primär bestrahlten Patienten bestand die Indikation zur Bestrahlung mehrheitlich, weil eine vorgesehene Operation nicht durchgeführt werden konnte.

Hierzu lagen Angaben in 118 Fällen (63,8 %) vor, wobei die Operation von 56 Patienten abgelehnt wurde oder bei 62 Patienten aus Gründen des Alters bzw. des Allgemeinzustandes oder wegen Begleiterkrankungen nicht möglich war.

In 12 Fällen (6,5 %) lagen diesbezüglich keine Angaben vor. Bei den restlichen 55 Patienten (29,7%) erfolgte die Überweisung zur primären Strahlentherapie im Sinne eines gleichwertigen Behandlungsverfahren. Dies betraf hauptsächlich T<sub>cis</sub>- und T<sub>1a</sub>-Tumore.

Die Indikation zur Lymphabflussbestrahlung bestand

- ab glottischen T<sub>3</sub>-Tumoren
- bei allen supraglottischen und subglottischen Tumoren
- bei einzelnen glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren mit deutlicher subglottischer oder supraglottischer Ausdehnung

Bei T<sub>cis</sub>-Tumoren, T<sub>1a</sub>-, T<sub>1b</sub>- und den übrigen glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren wurde gewöhnlich keine zusätzliche Behandlung der Lymphabflusswege durchgeführt.

#### b) Postoperative Bestrahlungssituation

In der postoperativen Bestrahlungssituation bestand eine lokale Bestrahlungsindikation

- nach dem Versuch einer funktionserhaltende Operation bei höheren T-Stadien
- bei ausgedehnteren glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren, insbesondere wenn sie eine deutliche subglottische oder supraglottische Ausbreitung zeigten
- bei allen subglottischen und supraglottischen Tumoren und bei allen glottischen T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-Stadien
- grundsätzlich bei nicht eindeutig tumorfreien Schnittträgern

Grundsätzlich wurde der Lymphabfluss nachbestrahlt

- wenn bei der Neck dissection Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden
- wenn bei unauffälliger Neck dissection eine regionäre Lymphknotenmetastasierung wahrscheinlich erschien (bei allen subglottischen und supraglottischen Tumoren, bei allen glottischen T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-Stadien und glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren mit deutlicher supra- oder subglottischer Ausdehnung)
- wenn eine Neck dissection vorgesehen war, aber nicht durchgeführt werden konnte

Bei einzelnen kleinen, komplett entfernten glottischen Tumoren wurde in der Anfangszeit der Studie bei sehr jungen Patienten zur Sicherheit nachbestrahlt.

Bei einem Tumor, der aufgrund der verfügbaren Angaben als T<sub>1a</sub>-Tumor klassifiziert werden musste, konnte nicht nachvollzogen werden, warum eine Laryngektomie und postoperative Radiatio durchgeführt wurde. Es ist aber nicht auszuschließen, dass bei diesem Tumor doch eine höhere T-Kategorie vorgelegen hat.

### 3.3. Beschreibung des Datenmaterials

#### 3.3.1. Häufigkeitsverteilung der Larynxkarzinome von 1970-1995

In der nachfolgenden Abbildung ist die Häufigkeitsverteilung der 382 Kehlkopfkarzinome im Untersuchungszeitraum von 26 Jahren dargestellt:

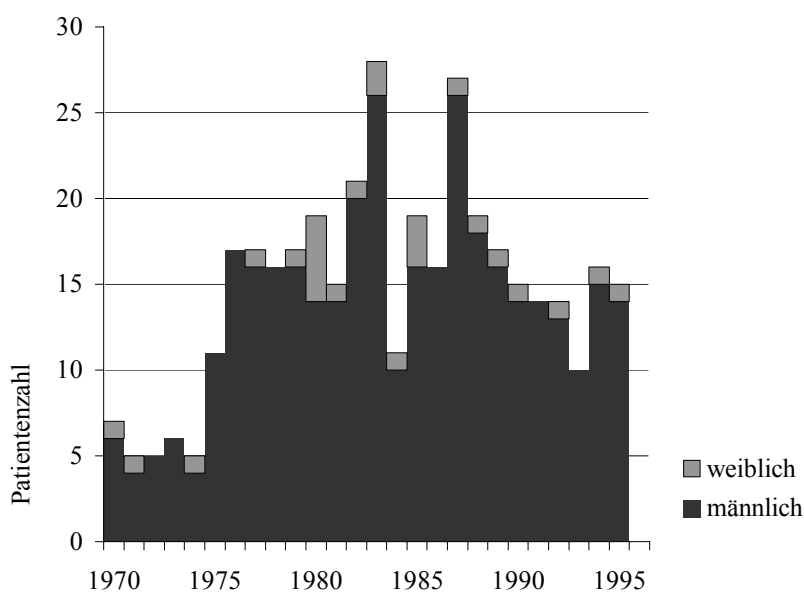


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Larynxtumore 1970-1995

Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen in den Jahren 1975 und 1976, der durch die erhebliche Zunahme der Überweisungen des neuen Chefs der HNO-Abteilung im Elisabeth Krankenhaus Straubing bedingt war. Im weiteren Verlauf ist ein eindeutiger Trend der Häufigkeiten nach oben oder unten nicht zu erkennen. Auch eine Zunahme der Häufigkeit einer Kehlkopfkarzinomerkrankung bei Frauen lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten.

#### 3.3.2. Geschlechtsverteilung

Bei Männern traten mit 357 Fällen (93,5 %) wesentlich häufiger Kehlkopftumore auf als bei Frauen mit 25 Fällen (6,5 %). Das Geschlechterverhältnis betrug 15,3:1.

Bei den 185 primär bestrahlten Patienten fanden sich 167 Männer (90,3 %) und 18 Frauen (9,7 %), bei den 197 postoperativ bestrahlten Fällen fanden sich 190 männliche Patienten (96,4 %) und 7 weibliche (3,6 %).



Die folgende Abbildung veranschaulicht nochmals den geringen Frauenanteil am gesamten Patientengut:

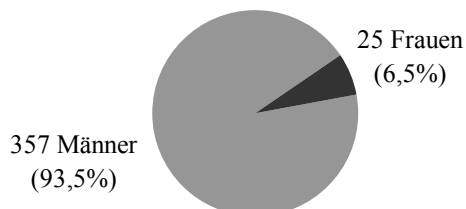


Abb. 5: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs (n=382)

### 3.3.3. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter aller 382 Patienten betrug 62,0 Jahre (median 63,0), der jüngste Patient war 32 Jahre alt, der älteste 88 Jahre. Das männliche Durchschnittsalter betrug 61,9 Jahre (median 63,0), das weibliche 62,2 Jahre (median 64,0). Die primär bestrahlten Patienten waren mit durchschnittlich 65,2 Jahren (median 66,0) deutlich älter als die postoperativ bestrahlten Patienten mit durchschnittlich 59,0 Jahren (median 59,0).

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Altersverteilung aller Patienten:

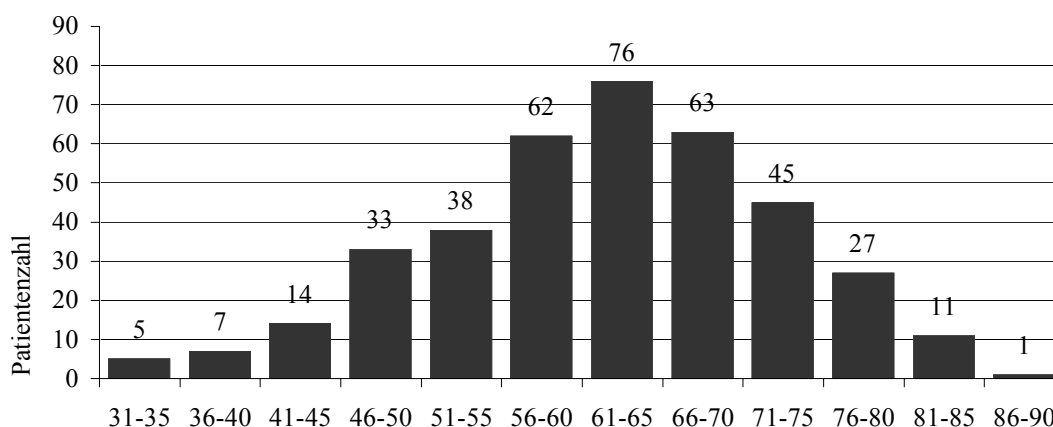


Abb. 6: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Der Altersgipfel lag zwischen dem 55. und 71. Lebensjahr. Insgesamt umfasst diese Zeitspanne 201 Patienten (52,6 %). Älter als 70 Jahre waren 84 Patienten (22,0 %), nur 12 Patienten (3,1 %) waren 40 Jahre alt und jünger.

Vom 30. bis zum 49. Lebensjahr erkrankten 3 der 25 Frauen (12,0 %), vom 50. bis 69. Lebensjahr 14 Frauen (56,0 %) und vom 70. bis zum 89. Lebensjahr 8 Patientinnen (32,0 %).

### 3.3.4. Allgemeinzustand der Patienten (Karnofsky-Index)

Der Aktivitätsindex nach KARNOFSKY (69,70) vor Strahlentherapiebeginn als Kriterium für den Allgemeinzustand wurde bei 144 Patienten (37,7 %) selbst anhand der Akteneinträge bestimmt. Bei 2 Patienten (0,5 %) war eine Einordnung retrospektiv nicht mehr möglich. Bei den übrigen 236 Patienten (61,8 %) konnte der Karnofsky-Index nach Überprüfung aus der Akte übernommen werden.

Tabelle 6 zeigt die Kriterien des Karnofsky-Index im Überblick:

Karnofsky-Index (%)	Kriterien
100	Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine manifesten Krankheitszeichen
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Symptome oder Zeichen der Krankheit
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, geringe Krankheitszeichen oder Symptome
70	Unfähig zur normaler Aktivität oder Arbeit, versorgt sich selbständig
60	Gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich
50	Ständige Unterstützung und Pflege nötig, häufig ärztliche Hilfe erforderlich
40	Überwiegend bettlägerig, besondere Pflege und Hilfe erforderlich
30	Dauernd bettlägerig und stark behindert, geschulte Pflege erforderlich (Krankenhausaufnahme ist indiziert)
20	Schwerkranker Status, Krankenhausaufnahme ist notwendig, aktive unterstützende Therapie notwendig
10	Moribund

Tab. 6: Karnofsky-Index

Tabelle 7 zeigt die Verteilung aller in dieser Studie nach dem Karnofsky-Index eingeteilter Patienten:

Karnofsky-Index (%)	100	90	80	70	60	50	40	unbekannt
Patientenzahl	9	235	95	33	5	1	2	2

Tab. 7: Verteilung aller Patienten nach dem Karnofsky-Index

Der durchschnittliche Karnofsky-Index lag bei 85 %, das Minimum bei 40 %, das Maximum bei 100 %. Insgesamt konnten 99,5 % (380/382) der Patienten ambulant behandelt werden. 89,2 % (339/380) der Patienten hatten einen Karnofsky-Index  $\geq$  80 %. Bei den primär bestrahlten Patienten lag der durchschnittliche Karnofsky-Index bei 84,9 %, bei den postoperativ bestrahlten Fällen bei durchschnittlich 85,5 %.

### 3.3.5. Risikofaktoren

Aussagen über Risikofaktoren bei Erstdiagnose waren bei 334 Patienten (87,4 %) in den Akten dokumentiert bzw. konnten retrospektiv in Erfahrung gebracht werden. Dies war bei 48 Patienten (12,6 %) nicht mehr möglich.

Patientengruppe/Risikofaktoren	Patientenzahl	Prozent (%)
Raucher gesamt	297	<b>88,9</b>
- Zigarettenzahl <11	6	<b>1,8</b>
11 - 20	93	<b>27,8</b>
21 - 40	112	<b>33,5</b>
>40	61	<b>18,3</b>
- ohne Mengenangabe	25	<b>7,5</b>
Nichtraucher gesamt	31	<b>9,3</b>
davon früher starke Raucher	20	<b>6,0</b>
chron. Alkoholabusus gesamt	93	<b>27,8</b>
davon kombiniert mit Nikotin	92	<b>27,5</b>
berufliche Exposition gesamt	15	<b>4,5</b>
davon kombiniert mit Nikotin	10	<b>3,0</b>

Tab. 8: Verteilung der Patienten mit bekannten Risikofaktoren (n = 334)

Die obige Tabelle zeigt eindrucksvoll, dass regelmäßiger Nikotinkonsum der wichtigste der aufgeführten Risikofaktoren war. 297 (88,9 %) der 334 Patienten mit dokumentierten Risikofaktoren waren Raucher, 317 (94,9 %) Raucher oder Exraucher. 173 Patienten (51,8 %)

waren starke Raucher mit einem Zigarettenkonsum von mehr als 20 pro Tag. Der Rekordhalter berichtete über einen täglichen Zigarettenkonsum von 80 bis 100 Stück..

Bisher überhaupt nicht geraucht zu haben gaben 11 Patienten an (3,3 %).

Chronischer Alkoholabusus war ebenfalls häufig. Dieser war aber in fast allen Fällen mit übermäßigem Nikotinkonsum vergesellschaftet.

Von den 154 supraglottischen Tumoren waren 44 (28,6 %) mit chronischem Alkoholabusus verknüpft. Mit 49 Fällen (23,0 %) bei den 213 glottischen Tumoren trat dies relativ gesehen seltener auf.

Bei der beruflichen Exposition waren die Steinbrucharbeiter oder Steinmetze mit 7 Kehlkopfkarcinomfällen am häufigsten vertreten. Auch in den übrigen 8 Fällen lag eine vermehrte Staubexposition vor. Im einzelnen handelte es sich um eine Asbestexposition beim Schleifen von Bremsbelägen, zwei Schreiner, zwei Maurer, einen Bergmann (Graphitstaub), einen Ziegeleiarbeiter und einen Metallfabrikarbeiter.

### 3.3.6. Erstsymptomatik

Die nachfolgende Tabelle gibt die Häufigkeiten der Erstsymptome bei allen 382 Patienten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation wieder:

Erstsymptome	glottisch (%)	supra-glottisch (%)	sub-glottisch (%)	Gesamtzahl (%)
Heiserkeit	203 (95,3)	91 (59,1)	14 (93,3)	<b>308 (80,6)</b>
Schluckbeschwerden	4 (1,9)	54 (35,1)	-	<b>58 (15,2)</b>
Halslymphknotenschwellung	2 (0,9)	7 (4,5)	-	<b>9 (2,3)</b>
Atemnot	4 (1,9)	-	1 (6,7)	<b>5 (1,3)</b>
Zufallsbefund	-	1 (0,6)	-	<b>1 (0,3)</b>
keine Angabe	-	1 (0,6)	-	<b>1 (0,3)</b>
Gesamtzahl	213 (100)	154 (100)	15 (100)	<b>382 (100)</b>

Tab. 9: Verteilung der Erstsymptome in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Heiserkeit, das Leitsymptom der Stimmlippenkarzinome, trat am häufigsten auf. Zu diesem Begriff wurden auch Angaben der Patienten wie raue Stimme, Umschlagen der Stimme nach wenigen Worten und Aphonie, aber auch der Räusperzwang gerechnet.

Das zweithäufigste Symptom waren die Schluckbeschwerden. Hierzu zählten auch das Globusgefühl, Fremdkörpergefühl, Schmerzen beim Sprechen und zum Ohr ausstrahlende Schmerzen. Insbesondere beim Fremdkörpergefühl bestehen sicherlich Überschneidungen zu dem Symptomenkomplex der unter dem Oberbegriff Heiserkeit zusammengefasst wurde.

Schluckbeschwerden traten in 54 von 58 Fällen (93,1 %) und damit typischerweise bei den supraglottischen Tumoren auf. Am häufigsten war bei dieser Tumorlokalisation allerdings die Heiserkeit.

Vorherrschendes Symptom der subglottischen Tumore war die andauernde Heiserkeit.

Die durchschnittliche Zeitdifferenz zwischen dem Auftreten der ersten Beschwerden bis zur endgültigen Diagnosestellung (Anamnesedauer) betrug bei allen Tumoren 5,1 Monate, wobei Zeitintervalle von länger als einem Jahr nicht berücksichtigt wurden. Solche Intervalle erschienen nicht generell plausibel und dürften z.T. von anderen Kehlkopffaffektionen herrühren. Bei 29,6 % (113/382) der Patienten war das Zeitintervall länger als 6 Monate.

Bei glottischen und supraglottischen Tumoren lag diese Zeitspanne im Mittel bei 5,1 bzw. 5,0 Monaten, länger war diese bei subglottischen Tumoren mit 7,5 Monaten im Mittel. Bei frühen Tumoren ( $T_{cis}$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ) war die Anamnesedauer mit durchschnittlich 4,7 Monaten kürzer als bei fortgeschrittenen Tumoren ( $T_3$ ,  $T_4$ ) mit 5,6 Monaten.

### 3.3.7. Diagnostik

Ausnahmslos wurde nach indirekter Laryngoskopie über einen Spiegel bei Tumorverdacht zur Entnahme einer Probebiopsie und zur Bestimmung der Tumorlokalisation und -ausdehnung eine Stützautoskopie in Intubationsnarkose durchgeführt. Seit ca. 1977 war dabei im Sinne einer Mikrolaryngoskopie ein Operationsmikroskop im Einsatz. Zunehmend wurde ab den 80-er Jahren auch eine Panendoskopie zum Ausschluss von Zweitumoren durchgeführt.

Von den radiologischen bildgebenden Methoden kam in der Anfangszeit der Studie die konventionelle Tomographie des Kehlkopfes, seit etwa 1976 in zunehmendem Maße die Computertomographie des Halses und ab 1985 die Kernspintomographie zum Einsatz.

Die Untersuchung des Lymphabflusses erfolgte in allen Fällen durch Inspektion und Palpation, wobei auch hier in zunehmendem Maße die Computertomographie und Kernspintomographie zum Einsatz kamen. Ab etwa 1988 erfolgte auch die routinemäßige sonographische Untersuchung des Halses.

Zum Ausschluss von Lungenmetastasen wurde bei allen Patienten eine Röntgen-Thoraxaufnahme durchgeführt. In den Anfangsjahren der Studie wurden in einigen Fällen Knochenszintigramme und Leberszintigramme zur Fernmetastasensuche eingesetzt. Ab etwa 1988 untersuchte man routinemäßig die Leber im Rahmen einer Oberbauchsonographie.

### 3.3.8. Histologie

Bei allen Kehlkopftumoren erfolgte eine histologische Sicherung.

352 der 358 (98,3 %) invasiv wachsenden Kehlkopftumoren waren Plattenepithelkarzinome.

Sog. seltene Larynxkarzinome fanden sich in 6 Fällen (1,7 %). Darunter war ein (0,3 % aller invasiven Karzinome) lymphoepitheliales Karzinom, zwei (0,6 %) verrucöse Karzinome und drei (0,9 %) mukoepidermoide Karzinome.

Carcinomata in situ lagen in 24 Fällen vor. Darunter befanden sich drei Fälle mit eben beginnender Frühinvasion (sog. mikroinvasive Karzinome) und drei, bei denen der Pathologe eine Frühinvasion nicht sicher ausschließen konnte.

### 3.3.9. Histopathologisches Grading

Von den Pathologen wurde erst ab etwa 1982 der Differenzierungsgrad routinemäßig bei fast jedem Kehlkopfkarcinom angegeben. Vorher geschah dies nur lückenhaft. Daraus resultiert ein mit 23,5 % (84/358) relativ hoher Anteil an unbekanntem Differenzierungsgraden ( $G_x$ ). Eine retrospektive Einteilung anhand der Beschreibungen über Mitosehäufigkeit und Pleomorphie erschien unsicher.

Eine Aussage darüber, ob ein verhornender oder ein nicht verhornender Tumor vorlag, wurde vom Pathologen bei allen invasiven Karzinomen als Ausdruck der Differenzierung des Tumors angegeben. Dabei zeigte sich eine Abnahme des Differenzierungsgrades parallel zur Abnahme der Häufigkeit der Verhornung.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Differenzierungsgrade der Karzinome und deren Abhängigkeit von der Verhornung:

Grading	n (%)	verhornend	% von n	nicht verhornend	% von n
G <sub>1</sub>	29 (8,1)	29	100	0	0
G <sub>2</sub>	188 (52,5)	165	87,8	23	12,2
G <sub>3</sub>	50 (14,0)	25	50,0	25	50,0
G <sub>4</sub>	7 (2,0)	0	0	7	100
G <sub>x</sub>	84 (23,5)	73	86,9	11	13,1
Gesamtzahl	358 (100)	292	81,6	66	18,4

Tab.10: Differenzierungsgrad in Abhängigkeit von der Verhornung

### 3.3.10. Stadieneinteilung

#### 3.3.10.1. TNM-System und Klassifizierungsrichtlinien

Alle Tumoren in der vorliegenden Studie wurden nach dem TNM-System gemäß der augenblicklich gültigen 5. Auflage der UICC von 1997 (151) klassifiziert (siehe 1.6.). Tumore, die nach früheren Fassungen eingeordnet waren, wurden – soweit notwendig – an diese Version angeglichen.

Wesentliche Änderungen im Vergleich zu früheren Versionen waren u.a. (49,151):

- Hinzurechnen der vorderen (lingualen) Epiglottisfläche zur Supraglottis. Diese wurde früher dem Oropharynx zugeordnet. Nach Durchsehen der Oropharynxkarzinome mussten einige Tumoren als Larynxkarzinome umklassifiziert werden.
- Klassifizierung von Tumoren, die von der Supraglottis ohne Fixation des Larynx in die Schleimhaut z.B. des Zungengrundes (Oropharynx) infiltrierten als T<sub>2</sub>-Tumore (früher T<sub>4</sub>-Tumore).

- Klassifizierung eines Tumors nach Neck dissection als pN<sub>0</sub> abhängig von der Zahl der untersuchten nicht befallenen Lymphknoten. Dies konnte wegen meist fehlender Angaben im pathohistologischen Befund besonders zu Studienbeginn nicht konsequent angewandt werden.

Bei etwa 30 % der Patienten, insbesondere zu Studienbeginn, war keine oder eine inkomplette Stadieneinteilung nach dem TNM-System angegeben, so dass diese selbst anhand der klinischen HNO-ärztlichen Untersuchung, Operationsberichte oder pathohistologischen Ergebnisse vorgenommen wurde.

Um die Zahl von Fehlklassifikationen durch Übermittlungsfehler oder prinzipielle Irrtümer möglichst gering zu halten, wurden alle übrigen TNM-Angaben eingehend überprüft und ggf. verbessert.

### 3.3.10.2. Verteilung nach dem TNM-System

Tabelle 11 zeigt die Verteilung aller 382 Patienten nach dem TNM-System:

	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	N <sub>2b</sub>	N <sub>2c</sub>	N <sub>3</sub>	Summe (%)
T <sub>cis</sub>	24	-	-	-	-	-	<b>24 (6,3)</b>
T <sub>1</sub>	88	3	-	3	1	-	<b>95 (24,9)</b>
T <sub>2</sub>	88	12	3	14	3	1	<b>121 (31,7)</b>
T <sub>3</sub>	67	5	2	7	2	-	<b>83 (21,7)</b>
T <sub>4</sub>	39	11	1	6	1	1	<b>59 (15,4)</b>
Gesamtzahl	306	31	6	30	7	2	<b>382 (100)</b>

Tab.11: Verteilung des Gesamtkollektivs nach dem TNM-System

Bei den primär bestrahlten Patienten liegt in der Regel ein anhand klinischer und bildgebender Untersuchungen abgeleitetes cTNM-Stadium, bei den postoperativ bestrahlten Fällen nach pathohistologischer Untersuchung ein pTNM-Stadium vor. Dies galt in der vorliegenden Studie uneingeschränkt für das T-Stadium.

Beim N-Stadium muss berücksichtigt werden, dass bei den postoperativ bestrahlten Patienten in 49 Fällen keine Neck dissection durchgeführt wurde, also eine klinische Einteilung erfolgte.

Tabelle 12 und 13 zeigen die Verteilung der Patienten nach dem TNM-System in der primären und postoperativen Bestrahlungsgruppe:

	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	N <sub>2b</sub>	N <sub>2c</sub>	N <sub>3</sub>	Summe (%)
T <sub>cis</sub>	15	-	-	-	-	-	<b>15 (8,1)</b>
T <sub>1a</sub>	46	-	-	-	-	-	<b>46 (24,9)</b>
T <sub>1b</sub>	12	-	-	-	-	-	<b>12 (6,5)</b>
T <sub>1</sub>	11	2	-	1	-	-	<b>14 (7,6)</b>
T <sub>2</sub>	48	5	1	4	1	-	<b>59 (31,9)</b>
T <sub>3</sub>	26	2	1	-	1	-	<b>30 (16,2)</b>
T <sub>4</sub>	8	1	-	-	-	-	<b>9 (4,9)</b>
Gesamtzahl	166	10	2	5	2	-	<b>185 (100)</b>

Tab.12: Verteilung der primären Bestrahlungsgruppe nach dem TNM-System

	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	N <sub>2b</sub>	N <sub>2c</sub>	N <sub>3</sub>	Summe (%)
T <sub>cis</sub>	9	-	-	-	-	-	<b>9 (4,6)</b>
T <sub>1a</sub>	14	-	-	-	-	-	<b>14 (7,1)</b>
T <sub>1b</sub>	1	-	-	-	-	-	<b>1 (0,5)</b>
T <sub>1</sub>	4	1	-	2	1	-	<b>8 (4,1)</b>
T <sub>2</sub>	40	7	2	10	2	1	<b>62 (31,5)</b>
T <sub>3</sub>	41	3	1	7	1	-	<b>53 (26,9)</b>
T <sub>4</sub>	31	10	1	6	1	1	<b>50 (25,4)</b>
Gesamtzahl	140	21	4	25	5	2	<b>197 (100)</b>

Tab.13: Verteilung der postoperativen Bestrahlungsgruppe nach dem TNM-System

#### a) T-Stadien

Die Verteilung der T-Kategorien zeigt, dass in 242 Fällen (63,4 %) frühe Stadien (T<sub>cis</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>) vorlagen und in 140 Fällen (36,6 %) eine fortgeschrittene Erkrankung (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>).

Bei den postoperativ bestrahlten Patienten überwogen die fortgeschrittenen (73,6 % versus 36 %), bei den primär bestrahlten die frühen Erkrankungsstadien (64,0 % versus 26,4 %).



## b) N-Stadien

Ein Befall regionärer Lymphknoten fand sich insgesamt bei 76 Patienten (19,9 %), wobei in 69 Fällen (90,8 %) nur die ipsilateralen Lymphknoten betroffen waren, in 7 (9,2 %) Fällen die Lymphknoten bilateral oder kontralateral.

Bei den frühen Tumoren trat eine regionäre Metastasierung in 16,5 % (40/242) auf. Den Hauptanteil hatten dabei die auffallend häufig in die Lymphknoten streuenden supraglottischen T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Karzinome mit allein 90 % (36/40) der diagnostizierten Lymphknotenmetastasen. Im Stadium T<sub>cis</sub>, T<sub>1a</sub> und T<sub>1b</sub> wurde in keinem Fall primär eine Lymphknotenabsiedelung registriert.

Die fortgeschrittenen Tumoren der Kategorie T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> hatten dagegen bei Erstdiagnose mit 25,7 % (36/140) häufiger eine Lymphknotenmetastasierung.

Bei den 197 postoperativ bestrahlten Patienten ergaben sich 57 regionäre Metastasen. Bei allen Fällen erfolgte eine pathohistologische Sicherung durch eine Neck dissection.

Die 185 primär bestrahlten Patienten wurden in 19 Fällen als regionär metastasiert klassifiziert. Diese Einteilung resultiert in 8 Fällen aus der klinischen Untersuchung und in 9 Fällen aus einer Bildgebung mittels CT oder MR. Bei zwei weiteren Patienten wurde eine Probeexcision aus den entsprechenden Lymphknoten entnommen und histologisch aufgearbeitet.

Daraus ergibt sich eine tatsächliche (histologisch gesicherte) regionäre Metastasierungsrate von 15,4 % (59/382). Insgesamt sind 77,6 % (59/76) der nodalpositiven Stadien pathohistologisch untersucht worden.

## c) M-Stadien

Eine Fernmetastasierung kam bei Erstdiagnose in keinem Fall vor (Ausschlusskriterium), so dass nur M<sub>0</sub>-Stadien vorlagen.

### 3.3.10.3. Verteilung nach der Tumorlokalisation im Larynx

#### a) Verteilung nach Tumorlokalisation

Klassifiziert man die 382 Kehlkopftumore nach dem anatomischen Sitz des Primärtumors, findet sich folgende Verteilung (Tab.14):

Tumorlokalisation	Patientenzahl	Prozent (%)
Glottis	213	<b>55,8</b>
Supraglottis	154	<b>40,3</b>
Subglottis	15	<b>3,9</b>
Gesamtzahl	382	<b>100</b>

Tab.14: Verteilung nach der Tumorlokalisation im Larynx

Erschwert war die Zuordnung des Tumorsitzes bei ausgedehnten Karzinomen. In diesen Fällen wurde das Tumorzentrum mit der größten Tumormasse als Ausgangspunkt des Tumors gewertet.

b) Verteilung nach Tumorlokalisation und T-Stadium

Die folgende Tabelle zeigt alle Tumoren in Abhängigkeit von Tumorsitz und T-Stadium:

	Glottis (%)	Supraglottis (%)	Subglottis (%)
T <sub>cis</sub>	23 (10,8)	1 (0,6)	-
T <sub>1a</sub>	60 (28,2)	-	-
T <sub>1b</sub>	13 (6,1)	-	-
T <sub>1</sub>	-	16 (10,4)	6 (40,0)
T <sub>2</sub>	46 (21,6)	71 (46,1)	4 (26,7)
T <sub>3</sub>	53 (24,9)	28 (18,2)	2 (13,2)
T <sub>4</sub>	18 (8,5)	38 (24,7)	3 (20,0)
Gesamtzahl	<b>213 (100)</b>	<b>154 (100)</b>	<b>15 (100)</b>

Tab.15: Verteilung des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von Tumorsitz und T-Stadium

c) Verteilung der nodalpositiven Patienten

Tabelle 16 fasst die Verteilung der nodalpositiven Patienten im Hinblick auf T-Stadium, Tumorsitz und Bestrahlungsgruppe zusammen:

	Glottis (n =213)			Supraglottis (n =154)			Subglottis (n =15)		
	gesamt (%)	pr.	po.	gesamt (%)	pr.	po.	gesamt (%)	pr.	po.
T <sub>cis/1a/1b</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T <sub>1</sub>	-	-	-	7 (4,5)	3	4	-	-	-
T <sub>2</sub>	4 (1,9)	0	4	29 (18,8)	11	18	-	-	-
T <sub>3</sub>	7 (3,3)	1	6	9 (5,8)	3	6	-	-	-
T <sub>4</sub>	7 (3,3)	0	7	11 (7,1)	1	10	2 (13,3)	0	2
Gesamtzahl	<b>18 (8,5)</b>	1	17	<b>56 (36,4)</b>	18	38	<b>2 (13,3)</b>	0	2

Tab.16: Verteilung der nodalpositiven Patienten in Abhängigkeit vom Tumorsitz, T-Stadium und Bestrahlungsgruppen (pr. = primäre/ po. = postoperative Bestrahlungsgruppe)

Bezieht man die Zahl der nodalpositiven Patienten aus Tabelle 16 für jeden Tumorsitz und für jedes T-Stadium auf die Gesamtpatientenzahl der jeweiligen T-Kategorie, so erhält man folgende Raten:

Glottische T<sub>cis/1</sub>-Tumoren entwickelten keine primären regionären Lymphknotenmetastasen (0/96), dagegen glottische T<sub>2</sub>-Tumoren in 8,3 % (4/48) der Fälle, glottische T<sub>3</sub>-Tumoren in 13,7 % (7/51) und glottische T<sub>4</sub>-Tumoren in 38,9 % (7/18) der Fälle. Bei supraglottischen Tumoren waren die entsprechenden Raten: T<sub>1</sub> 43,8 % (7/16), T<sub>2</sub> 40,8 % (29/71), T<sub>3</sub> 32,1 % (9/29), T<sub>4</sub> 28,9 % (11/38) und bei subglottischen T<sub>4</sub>-Tumoren 66,7 % (2/3).

#### d) 3-Etagenkarzinome (transglottische Karzinome)

In dieser Studie wurden 37 3-Etagenkarzinome (transglottische Karzinome) erfasst. Dabei gingen 9 von der supraglottischen, 26 von der glottischen und 2 von der subglottischen Region aus. In 13 Fällen (35,1 %) bestand bei Erstdiagnose bereits eine lymphogene Metastasierung.

#### e) Spezielle Tumorlokalisationen

Für die primär bestrahlten frühen glottischen Tumore sind im folgenden noch einige Details zur Tumorlokalisation aufgeführt:

Beim Carcinoma in situ war das linke Stimmband 11x betroffen, 10x das rechte und 2x beide. Ein Tumor war supraglottisch im Bereich der Epiglottis lokalisiert. 7x waren außer der Glottis auch andere Larynxetagen beteiligt. 5x lag ein multizentrisches Wachstum mit Haupttumormasse im Bereich der Glottis vor.

Bei den 46 primär bestrahlten T<sub>1a</sub>-Karzinomen wurde 23x ein Befall des rechten und 23x des linken Stimmbandes festgestellt. Die vordere Kommissur war bei 12 Tumoren (26,1 %) beteiligt. Am häufigsten lag das Karzinom im Bereich der vorderen Stimmbandhälfte (23 Fälle).

Die 12 primär bestrahlten T<sub>1b</sub>-Karzinome zeigten in 9 Fällen einen Befall beider Stimmbänder unter Einschluss der vorderen Kommissur (75 %). Einen alleinigen Stimmbandbefall beidseits wiesen 3 Patienten auf.

Bei den 28 primär bestrahlten glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren war in 16 Fällen (57,1 %) die vordere Kommissur involviert. Eine Einschränkung der Stimmbandbeweglichkeit war nur bei 3 Patienten beschrieben.

## 4. Therapieergebnisse

### 4.1. Patientenstatus am Stichtag

Als Stichtag (entspricht dem Beobachtungsende) für die 382 Patienten wurde der 31.12.1999 definiert. Bis dahin waren 96 Patienten (25,1 %) am Larynxkarzinom, 60 Patienten (15,7 %) an einem Zweittumor, 145 Patienten (38,0 %) an einer anderen Erkrankung (davon ein Patient an einer operationsbedingten Therapiekomplication) verstorben. 81 Patienten (21,2 %) waren noch am Leben (Abb.7).

Mit einem Larynxkarzinomrezidiv verstarben 7 Patienten interkurrent, 1 Patient lebte mit einer Fernmetastasierung des Larynxkarzinoms am Stichtag.

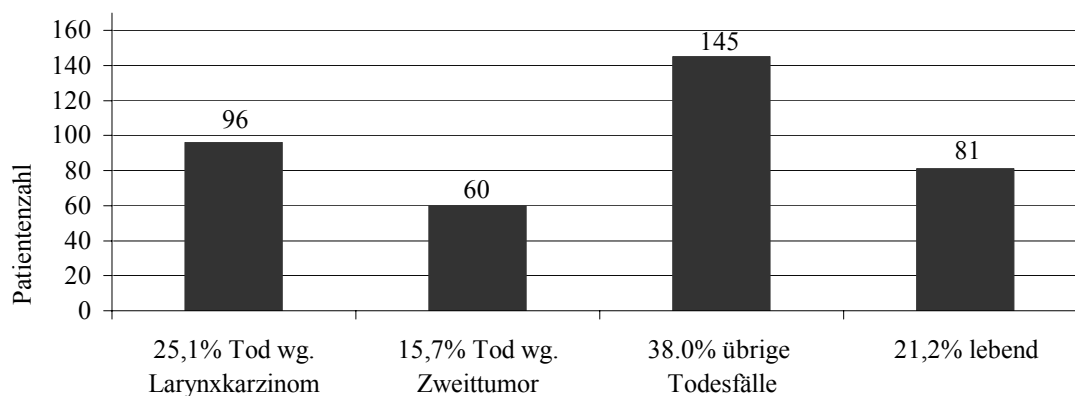


Abb. 7: Patientenstatus am Stichtag

### 4.2. Auftreten von Rezidiven

#### 4.2.1. Rezidivhäufigkeit

Von 382 therapierten Patienten entwickelten 118 (30,9 %) im Beobachtungszeitraum ein Erstrezidiv.

In der primär bestrahlten Gruppe fanden sich dabei bei den 185 Patienten 64 Erstrezidive (34,6 %) und bei der postoperativ bestrahlten Gruppe mit 197 Patienten 54 Erstrezidive (27,4 %).

Da mehrere Lokalisationen gleichzeitig betroffen sein konnten, traten insgesamt 147 Rezidive auf, die sich auf 68 Lokalrezidive, 39 regionäre Rezidive und 40 Fernmetastasierungen verteilten.

In der folgenden Tabelle sind die jeweiligen Rezidivraten für das Gesamtkollektiv, die primäre und die postoperative Bestrahlungsgruppe aufgelistet:

Rezidivlokalisierung	Gesamtkollektiv	primäre Bestrahlungsgruppe	postoperative Bestrahlungsgruppe
lokal	<b>17,8 %</b> (68/382)	<b>26,5 %</b> (49/185)	<b>9,6 %</b> (19/197)
regionär	<b>10,2 %</b> (39/382)	<b>7,0 %</b> (13/185)	<b>13,2 %</b> (26/197)
Fernmetastasierung	<b>10,5 %</b> (40/382)	<b>7,9 %</b> (18/185)	<b>11,2 %</b> (22/197)

Tab.17: Rezidivraten für das Gesamtkollektiv und die primäre und postoperative Bestrahlungsgruppe

Ein alleiniges Lokalrezidiv fand sich in 47 Fällen (69,1 %), ein alleiniges regionäres Rezidiv in 20 Fällen (51,3 %). Eine alleinige Fernmetastasierung trat in 23 Fällen (57,5 %) auf, eine Fernmetastasierung ohne gleichzeitige regionäre Metastasierung in 32 Fällen (82,1 %). Abbildung 8 und 9 zeigen die Verteilung der einzelnen Rezidivlokalisationen in der primären und postoperativen Bestrahlungsgruppe:

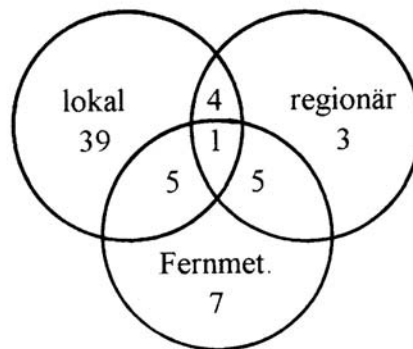


Abb. 8: Rezidivlokalisationen in der primären Bestrahlungsgruppe

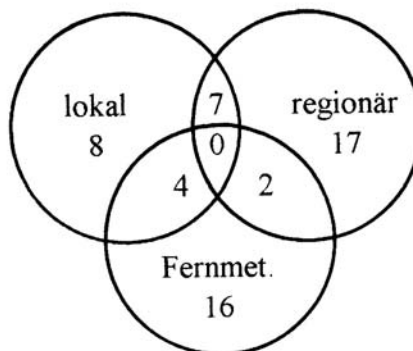


Abb. 9: Rezidivlokalisationen in der postoperativen Bestrahlungsgruppe

Tabelle 18-20 gliedern die Rezidivlokalisationen nach T-Stadium und Tumorlokalisation auf:

glottisch	lokal		regionär		Fernmet.		reg.+ Fern.		lok.+ reg.		lok.+ Fern.	
	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.
T <sub>cis</sub>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T <sub>1a</sub>	5	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
T <sub>1b</sub>	3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T <sub>2</sub>	10	-	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-
T <sub>3</sub>	7	-	-	1	1	5	1	-	-	2	3	1
T <sub>4</sub>	1	4	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-
Gesamtzahl	<b>26</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

Tab.18: Lokalisation der Erstrezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium bei glottischen Tumoren (pr. = primäre/po. = postoperative Bestrahlungsgruppe)

supra-glottisch	lokal		regionär		Fernmet.		reg.+ Fern.		lok.+reg.		lok.+ Fern.		reg.+lok.+ Fern.	
	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.
T <sub>1</sub>	2	-	-	2	1	-	-	1	1	-	-	-	-	-
T <sub>2</sub>	3	-	2	5	2	4	4	1	-	-	2	1	-	-
T <sub>3</sub>	2	-	-	4	1	4	-	-	2	1	-	-	-	-
T <sub>4</sub>	3	1	-	2	2	1	-	-	-	3	-	1	1	-
Gesamtzahl	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>-</b>

Tab.19: Lokalisation der Erstrezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium bei supra-glottischen Tumoren (pr. = primäre/po. = postoperative Bestrahlungsgruppe)

sub-glottisch	lokal		regionär		Fernmet.		reg.+Fern.		lok.+ reg.		lok.+ Fern.	
	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.	pr.	po.
T <sub>1</sub>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T <sub>2</sub>	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T <sub>4</sub>	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Gesamtzahl	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>

Tab.20: Lokalisation der Erstrezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium bei sub-glottischen Tumoren (pr. = primäre/po. = postoperative Bestrahlungsgruppe)

#### 4.2.2. Zeitdauer bis zum Auftreten der Rezidive

Das Intervall vom Ende der Strahlentherapie bis zum Auftreten eines Erstrezidives betrug durchschnittlich 16,6 Monate (Spannweite 0,4 bis 71) bei einem medianen Wert von 10,55.

Bei den primär bestrahlten Patienten war dieser Wert mit 14,2 Monaten (median 9,6 Monate) deutlich niedriger als bei der postoperativ bestrahlten Gruppe mit durchschnittlich 19,5 Monaten (median 12,3). Lokalrezidive traten nach durchschnittlich 15,3 Monaten (median 8,95 Monate), Lymphknotenrezidive nach 14,0 Monaten (median 10,8 Monate) und Fernmetastasen nach 20,5 Monaten (median 12,5 Monate) auf.

Die folgende Tabelle gibt das zeitliche Auftreten aller Erstrezidive nach dem Ende der Strahlentherapie an, gleichzeitig findet sich auch eine Aufgliederung in die primäre und postoperative Bestrahlungsgruppe:

Monate	alle Rezidive	kumulierte Prozente	Rezidive nach	
			primärer Bestrahlung	postop. Bestrahlung
0-6	39	<b>33,1</b>	26	13
7-12	32	<b>60,2</b>	17	15
13-18	12	<b>69,5</b>	5	7
19-24	8	<b>77,1</b>	3	5
25-30	9	<b>84,7</b>	6	3
31-36	2	<b>86,4</b>	1	1
37-42	2	<b>88,1</b>	1	1
43-48	6	<b>93,2</b>	3	3
49-54	2	<b>94,9</b>	-	2
55-60	3	<b>97,5</b>	2	1
61-71	3	<b>100</b>	-	3
Gesamtzahl	118		64	54

Tab.21: Zeitliches Auftreten der Rezidive nach Primärtherapie

In den ersten zwei Jahren waren 77,1 % (91/118) und in den ersten drei Jahren 86,4 % (102/118) der Rezidive manifest. Sogenannte Spätrezidive, also Rezidive, die nach mehr als 5-jährigem tumorfreiem Intervall auftraten, entwickelten sich bei drei Patienten (2,5 %). Nach dem 6. Jahr fanden sich keine Erstrezidive mehr.

#### 4.2.3. Lokoregionäre Erstrezidive

Insgesamt kam es zu 68 Lokalrezidiven und 39 regionären Rezidiven. Von den regionären Rezidiven waren 31 (79,5 %) ipsilateral, 6 (15,4 %) kontralateral und 2 (5,1 %) bilateral.

Bei den lokalen Rezidiven handelte es sich ausschließlich um Rezidive innerhalb des Bestrahlungsfeldes (infield-Rezidive).

Regionäre Rezidive fanden sich, soweit dies rückblickend noch ermittelt werden konnte, in 5 Fällen am Feldrand bzw. außerhalb des Bestrahlungsfeldes.

Bei 8 Patienten bestand nach der Bestrahlung laryngoskopisch nach einer Schwundphase von mehreren Wochen lokal noch ein Residualtumor, der dann mit einer Aufsättigungsbestrahlung weiter behandelt wurde. Dieser Residualtumor wurde zur primären Behandlung gerechnet und nicht als Rezidiv gewertet.

#### a) Verteilung nach Primärtumorlokalisation

Supraglottische Tumore zeigten mit 19,5 % (30/154) eine deutlich höhere regionäre Rezidivrate als glottische Tumore mit 3,8 % (8/213) und subglottische Tumore mit 6,7 % (1/15). Bei den Lokalrezidiven führten demgegenüber subglottische Tumore mit 40,0 % (6/15) die Rangliste an. Es folgten glottische Tumore mit 18,3 % (39/213) und supraglottische Tumore mit 14,9 % (23/154). Abb. 10 fasst diese Ergebnisse zusammen:

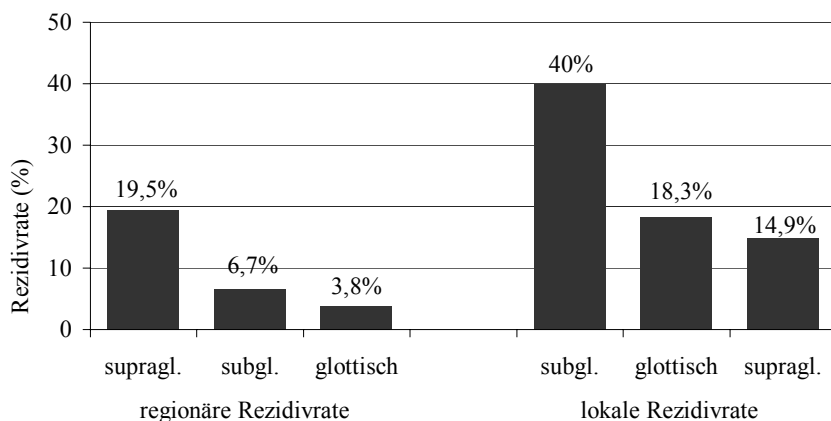


Abb.10: Verteilung der regionären und lokalen Rezidivraten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Beim Befall der vorderen Kommissur kam es bei T<sub>1a</sub>-Tumoren in 16,7 % (2/12) zu Lokalrezidiven. Bei T<sub>1b</sub>- und T<sub>2</sub>-Tumoren war dies in 22,2 % (2/9) bzw. 43,8 % (7/16) der Fall. War die vordere Kommissur nicht betroffen betrugen die entsprechenden Raten für T<sub>1a</sub>-Tumore 11,8 % (4/34), für T<sub>1b</sub>-Tumore 0 % (0/3) und für T<sub>2</sub>-Tumore 25,0 % (3/12).

#### b) Verteilung nach dem TNM-System

In den beiden folgenden Tabellen (S. 41) wird die lokale und regionäre Rezidivhäufigkeit mit entsprechenden Raten in Abhängigkeit vom TNM-System veranschaulicht. Hierbei ist zu beobachten, dass die lokale und regionäre Rezidivrate bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten der jeweiligen T-Kategorie mit fortschreitender Tumorausdehnung ansteigt:



	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	N <sub>2b</sub>	N <sub>2c</sub>	N <sub>3</sub>	Summe	n	Lok.rez.-rate (%)
T <sub>cis/1</sub>	12	1	-	1	-	-	14	119	<b>11,8</b>
T <sub>2</sub>	17	2	-	-	-	-	19	123	<b>15,4</b>
T <sub>3</sub>	16	-	1	1	-	-	18	81	<b>22,2</b>
T <sub>4</sub>	7	6	-	4	-	-	17	59	<b>28,8</b>
Gesamtzahl	52	9	1	6	-	-	68	382	<b>17,8</b>

Tab.22: TNM-Kategorien bei Patienten mit Lokalrezidiven und lokale Rezidivraten

	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	N <sub>2b</sub>	N <sub>2c</sub>	N <sub>3</sub>	Summe	n	LK-rez.-rate (%)
T <sub>cis/1</sub>	2	-	-	3	1	-	6	119	<b>5,0</b>
T <sub>2</sub>	3	2	1	6	1	1	14	123	<b>11,4</b>
T <sub>3</sub>	7	1	-	3	-	-	11	81	<b>13,6</b>
T <sub>4</sub>	3	2	-	3	-	-	8	59	<b>13,6</b>
Gesamtzahl	15	5	1	15	2	1	39	382	<b>10,2</b>

Tab.23: TNM-Kategorien bei Patienten mit regionären Metastasen und regionäre Rezidivraten

### c) Verteilung nach Bestrahlungsgruppen

Nach Aufteilung in die primäre und postoperative Bestrahlungsgruppe ergaben sich für die frühen T-Stadien niedrigere lokale und teilweise auch regionäre Rezidivraten als für die fortgeschrittenen T-Stadien. Dies verdeutlicht auch nochmals Tabelle 24 und 25 (S. 42):

primär	Lokalrezidivrate in %	LK-rezidivrate in %
T <sub>cis/1</sub>	<b>14,9</b> (13/87)	<b>3,4</b> (3/87)
T <sub>2</sub>	<b>28,8</b> (17/59)	<b>10,2</b> (6/59)
T <sub>3</sub>	<b>46,7</b> (14/30)	<b>10,0</b> (3/30)
T <sub>4</sub>	<b>55,6</b> (5/9)	<b>11,1</b> (1/9)
Gesamtzahl	<b>26,5</b> (49/185)	<b>7,0</b> (13/185)

Tab.24: Lokale und regionäre Rezidivraten in Abhängigkeit von der T-Kategorie in der primären Bestrahlungsgruppe (Rezidivanzahl/Patientenzahl der T-Kategorie)

postoperativ	Lokalrezidivrate in %	LK-rezidivrate in %
T <sub>cis/1</sub>	<b>3,1</b> (1/32)	<b>9,4</b> (3/32)
T <sub>2</sub>	<b>3,2</b> (2/62)	<b>12,9</b> (8/62)
T <sub>3</sub>	<b>7,5</b> (4/53)	<b>15,1</b> (8/53)
T <sub>4</sub>	<b>24,0</b> (12/50)	<b>14,0</b> (7/50)
Gesamtzahl	<b>9,6</b> (19/197)	<b>13,2</b> (26/197)

Tab.25: Lokale und regionale Rezidivraten in Abhängigkeit von der T-Kategorie in der postoperativen Bestrahlungsgruppe (Rezidivanzahl/Patientenzahl der T-Kategorie)

In der postoperativen Bestrahlungssituation war der Anteil an allen Lokalrezidiven mit 27,9 % (19/68) deutlich geringer als in der primären Bestrahlungssituation mit 72,1 % (49/68).

Vergleicht man nur die T<sub>3/4</sub>-Tumore hinsichtlich alleiniger Bestrahlung und kombinierter Behandlung, so ergibt sich mit 15,5 % (16/103) bei den operierten Fällen dementsprechend eine deutlich geringere lokale Rezidivrate als mit 48,7 % (19/39) bei den nicht operierten Fällen (Abb.11):

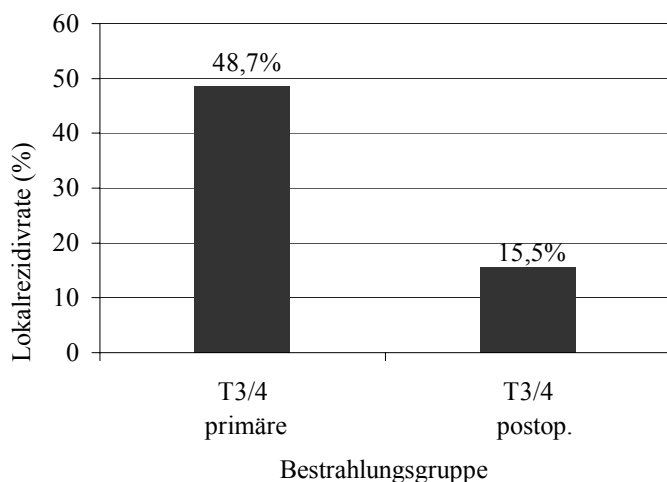


Abb.11: Vergleich der Lokalrezidivraten in der primären und postoperativen Bestrahlungsgruppe für T<sub>3/4</sub>-Tumoren

d) Verteilung nach Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose

Von den primär nodalpositiven Patienten entwickelten 31,6 % (24/76) ein regionäres Rezidiv (Abb.12). Bei den 306 N<sub>0</sub>-Fällen geschah dies nur in 4,9 % (15/306).

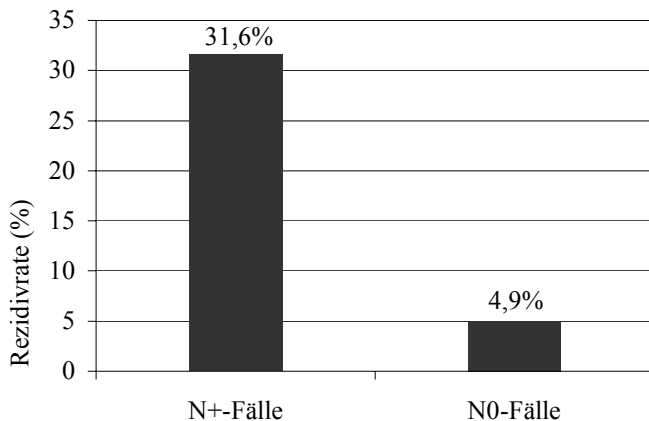


Abb.12: Regionäre Rezidivraten bei primär nodalpositiven Patienten (N<sub>+</sub>-Fälle) und nodalnegativen Patienten (N<sub>0</sub>-Fälle)

In der primären und postoperativen Bestrahlungsgruppe war der Anteil der nodalpositiven Patienten an den Patienten mit regionären Rezidiven mit jeweils 61,5 % gleich verteilt (8/13 bzw. 16/26).

e) Parastomale Rezidive

Sogenannte parastomale Rezidive wurden in dieser Studie zu den Lokalrezidiven gerechnet.

Insgesamt fanden sich 8 Fälle, woraus sich eine Rate, bezogen auf die 68 Lokalrezidive, von 11,9 % errechnet.

Dabei traten 4 Fälle (5,9 %) typischerweise nach einer Laryngektomie auf. Im einzelnen handelte es sich dabei um einen glottischen T<sub>3</sub>-Tumor, um zwei glottische T<sub>4</sub>- und einen subglottischen T<sub>4</sub>-Tumor. Bei allen glottischen Tumoren lagen deutliche subglottische Tumoranteile im Bereich der vorderen Kommissur vor und in zwei Fällen eine Invasion des präälaryngealen Weichgewebes.

Es traten aber auch 4 Fälle (5,9 %) auf bei Patienten, die tracheotomiert und primär bestrahlt wurden. Darunter waren 3 glottische T<sub>3</sub>-Tumoren mit jeweils deutlichen subglottischen Anteilen und 1 glottischer T<sub>1a</sub>-Tumor.

Die Prognose nach Auftreten eines parastomalen Rezidivs war ausgesprochen schlecht, denn kein einziger Fall konnte beherrscht werden.

#### 4.2.4. Auftreten von Fernmetastasen

Von den 382 Patienten erlitten 40 (10,5 %) eine Fernmetastasierung als Erstrezidiv. Bei 6 Patienten lag eine Kombination zweier Lokalisationen vor. Damit ergaben sich insgesamt 46 Fernmetastasenlokalisationen

Im gesamten Verlauf der Erkrankung wurden bei 52 Patienten (13,6 % des Gesamtkollektivs) nach Abschluss der Primärtherapie Fernmetastasen diagnostiziert. Davon wiesen 9 Patienten gleichzeitig Fernmetastasen in zwei Organsystemen auf, wodurch sich eine Gesamtzahl von 61 Metastasenlokalisationen errechnet.

##### a) Fernmetastasen als Erstrezidiv

In der nachfolgenden Tabelle wird die Häufigkeit und Verteilung der 46 Fernmetastasenlokalisationen verdeutlicht:

Lokalisation	Anzahl	(%)
Lunge	29	<b>63,0</b>
Haut	8	<b>17,4</b>
Leber	4	<b>8,7</b>
Knochen	3	<b>6,5</b>
axilläre LK	1	<b>2,2</b>
Hirn	1	<b>2,2</b>
Gesamtzahl	46	<b>100</b>

Tab.26: Häufigkeit und Lokalisation von Fernmetastasen als Erstrezidiv

Mit 63 % (29/46) entwickelten sich am häufigsten Lungenmetastasen:

Bei den 4 Fällen einer histologischen Sicherung bestand aber die Möglichkeit für ein zufälligerweise morphologisch gleiches, vom Plattenepithel ausgehendes, Lungenkarzinom.

Nach KLEINSASSER (72) sind multiple kleine Rundherde typisch für das Larynxkarzinom. Dies traf in 10 Fällen zu. Seltener treten nach diesem Autor Lungenmetastasen unter dem Bild isolierter und größerer Rundherde oder Atelektasen auf. In unserer Studie wurden 15 Fälle bei fehlendem extrapulmonalem Zweitumor und peripherem Sitz als suspekt eingestuft und als Fernmetastasen gewertet.

Legt man diesen Bewertungsmaßstab an, ergibt sich, bezogen auf das Gesamtkollektiv, eine Lungenmetastasenrate von 7,6 % (29/382)

##### b) Fernmetastasen im gesamten Erkrankungsverlauf

Im weiteren Verlauf der Krebserkrankung traten als Zweit- oder Drittrezidiv noch zusätzlich 15 Fernmetastasenlokalisationen auf. Am häufigsten war dabei wieder die Lunge (4 Fälle) und die Haut (4 Fälle) betroffen. Weiterhin fanden sich eine Knochenmetastasierung, zwei Hirnmetastasierungen, eine pulmonale Lymphangiosis, zwei axilläre Lymphknotenmetastasierungen und eine mediastinale Lymphknotenmetastasierung.

Im gesamten Verlauf der Kehlkopfkarzinomerkrankung verteilen sich die Fernmetastasenlokalisationen wie in Tabelle 27 aufgelistet:

Lokalisation	Anzahl	(%)
Lunge	33	<b>54,1</b>
Haut	12	<b>19,7</b>
Leber	4	<b>6,6</b>
Knochen	4	<b>6,6</b>
axilläre LK	3	<b>4,9</b>
Hirn	3	<b>4,9</b>
pulm. Lymphangiosis	1	<b>1,6</b>
mediast. LK	1	<b>1,6</b>
Gesamtzahl	61	<b>100</b>

Tab.27: Häufigkeit und Lokalisation von Fernmetastasen im gesamten Verlauf der Erkrankung

Den Zusammenhang zwischen T- und N-Kategorie und dem Auftreten von Fernmetastasen bei den 52 Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum zeigt die nachfolgende Tabelle:

	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	N <sub>2b</sub>	N <sub>2c</sub>	N <sub>3</sub>	Summe	n	FM-rate (%)
T <sub>cis/1</sub>	2	-	-	1	-	-	3	119	<b>2,5</b>
T <sub>2</sub>	8	6	2	4	1	-	21	123	<b>17,1</b>
T <sub>3</sub>	13	2	-	1	-	-	16	81	<b>19,8</b>
T <sub>4</sub>	6	5	-	1	-	-	12	59	<b>20,3</b>
Gesamtzahl	29	13	2	7	1	-	52	382	<b>13,6</b>

Tab.28: TNM-Kategorien bei Patienten mit Fernmetastasen und Fernmetastasierungsrate

Dabei fällt auf, dass die Fernmetastasierungsrate mit fortschreitender Tumorausdehnung bei Betrachtung der Summe der Fälle in der jeweiligen T-Kategorie zunimmt, wobei nach einem großen Sprung zwischen T<sub>cis/1</sub>- und T<sub>2</sub>-Kategorie die Werte nur mehr leicht ansteigen.

Am häufigsten traten Fernmetastasen mit 26,7 % (4/15) bei subglottischen Tumoren und bei supraglottischen Tumoren mit 19,5 % (30/154) auf. Mit 8,5 % (18/213) deutlich seltener traf dies für glottische Tumoren zu (Abb.13, S.46)

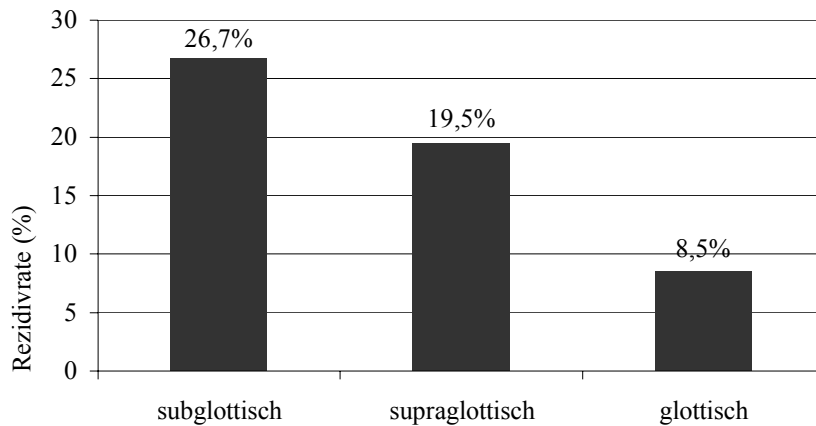


Abb.13: Häufigkeit von Fernmetastasen im Verlauf der gesamten Erkrankung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

#### 4.2.5. Erstrezidive in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

Die Tabelle 29 zeigt die lokalen und regionären Rezidivraten in der postoperativen Bestrahlungsgruppe in Abhängigkeit vom Operationsverfahren und T-Stadium.

		OP-Verfahren	Lokalrezidivrate	LK-rezidivrate
T <sub>cis/1</sub>	Laryngektomie		0/6 (0%)	-
	fkt. erh. OP		1/26 (3,8%)	-
	Neck diss.		-	3/9 (33,3%)
T <sub>2</sub>	Laryngektomie		2/56 (3,6%)	-
	fkt. erh. OP		0/6 (0%)	-
	Neck diss.		-	4/52 (7,7%)
T <sub>3</sub>	Laryngektomie		2/48 (4,2%)	-
	fkt. erh. OP		2/5 (40%)	-
	Neck diss.		-	3/45 (6,7%)
T <sub>4</sub>	Laryngektomie		10/45 (22,2%)	-
	fkt. erh. OP		2/5 (40%)	-
	Neck diss.		-	5/42 (11,9%)
<b>Gesamtzahl</b>			<b>19/197 (9,6%)</b>	<b>15/148 (10,1%)</b>

Tab.29: Lokale und regionäre Rezidive in Abhängigkeit vom OP-Verfahren und T-Stadium

Die Lokalrezidive verteilten sich auf 14 Patienten, die laryngektomiert wurden, und 5 Patienten, die funktionserhaltend operiert wurden.

Bei den laryngektomierten Fällen lagen 12 R<sub>0</sub>-Resektionen vor, in zwei Fällen fehlten genaue Angaben zur R-Situation. Eine komplette Operation erschien hier aber wahrscheinlich. Bei den funktionserhaltenden Operationen (alle R<sub>0</sub>) handelte es sich um supraglottische Teilresektionen bei T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Karzinomen und eine Hemilaryngektomie bei einem glottischen T<sub>3</sub>-Tumor und subglottischem T<sub>4</sub>-Tumor. Bei diesen Patienten war eine Laryngektomie vorgesehen, aber von diesen abgelehnt worden. Schließlich rezidierte noch ein endolaryngeal mikrochirurgisch vollständig operiertes Carcinoma in situ.

Zusammenfassend ergibt sich

- bei den laryngektomierten Patienten eine Lokalrezidivrate von 9,0 % (14/155)
- bei den funktionserhaltend operierten Patienten eine Lokalrezidivrate von 11,9 % (5/42)
- nach durchgeführter Neck dissection bei 10,1 % (15/148) der Patienten ein regionäres Rezidiv in diesem Bereich

#### 4.2.6. Lokalrezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

Tabelle 30 schafft einen Überblick über das Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik in der primären und postoperativen Bestrahlungssituation. Dabei wurden die Bestrahlungstechniken, bei denen täglich eine Herddosis von 2 Gy eingestrahlt wurde (7-F, gH, seitlich und andere) unter "2 Gy HD" zusammengefasst und den alternierenden Techniken mit Maximaldosen von 2 ("alt 2") oder 2,5 Gy ("alt 2,5") gegenübergestellt (Beschreibung der Techniken in Abschnitt 3.2.2.2.):

Bestrahlungstechnik	primär	(%)	postoperativ	(%)
7-F	7/29	24,1	4/46	8,7
gH	-	-	8/65	12,3
seitlich	18/84	21,4	3/30	10,0
andere	0/8	0	1/9	11,1
<b>2 Gy HD</b>	<b>25/121</b>	<b>20,7</b>	<b>16/150</b>	<b>10,7</b>
<b>alt 2</b>	<b>15/37</b>	<b>40,5</b>	<b>3/34</b>	<b>8,8</b>
<b>alt 2,5</b>	<b>9/27</b>	<b>33,3</b>	<b>0/13</b>	<b>0</b>
<b>Gesamtzahl</b>	<b>49/185</b>	<b>26,5</b>	<b>19/197</b>	<b>9,6</b>

Tab.30: Lokalrezidivraten in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik  
(Anzahl Lokalrezidive/Anzahl in dieser Technik bestrahlter Patienten)

Es fällt auf, dass bei den sog. alternierenden Bestrahlungstechniken in der primären Bestrahlungssituation nach Maximaldosen von 2 bzw. 2,5 Gy deutlich schlechtere lokale Kontrollen zu erzielen waren als bei den Bestrahlungstechniken mit 2 Gy täglicher Herddosis, in der postoperativen Gruppe waren die Ergebnisse gleich oder besser.

In Tabelle 31 erfolgt eine Aufschlüsselung der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik, T-Kategorie und Bestrahlungsgruppe:

		primär	postoperativ
T <sub>cis/1</sub>	7-F	3/5	0/2
	gH	-	1/5
	seitlich	5/51	0/14
	andere	0/2	-
	<b>2 Gy HD</b>	<b>8/58</b>	<b>1/21</b>
	<b>alt 2</b>	<b>3/18</b>	<b>0/8</b>
T <sub>2</sub>	7-F	2/13	0/15
	gH	-	0/18
	seitlich	5/22	1/7
	andere	0/3	0/7
	<b>2 Gy HD</b>	<b>7/38</b>	<b>1/47</b>
	<b>alt 2</b>	<b>5/8</b>	<b>1/12</b>
T <sub>3</sub>	7-F	2/10	1/12
	gH	-	2/24
	seitlich	4/6	0/2
	andere	0/2	0/1
	<b>2 Gy HD</b>	<b>6/18</b>	<b>3/39</b>
	<b>alt 2</b>	<b>6/10</b>	<b>1/9</b>
T <sub>4</sub>	7-F	1/1	3/17
	gH	-	5/18
	seitlich	3/5	2/7
	andere	0/1	1/1
	<b>2 Gy HD</b>	<b>4/7</b>	<b>11/43</b>
	<b>alt 2</b>	<b>1/1</b>	<b>1/5</b>
<b>Gesamtzahl</b>	<b>alt 2,5</b>	<b>0/1</b>	<b>0/2</b>
		<b>49/185</b>	<b>19/197</b>

Tab.31: Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik und der T-Kategorie (Anzahl Lokalrezidive /Anzahl in dieser Technik bestrahlter Patienten)

In der primären Bestrahlungsgruppe waren alternierende und nicht alternierende Techniken etwa gleich häufig bei frühen Tumoren (T<sub>cis/1/2</sub>) mit 78,1 % (50/64) vs. 79,3 % (96/121) und fortgeschrittenen Tumoren (T<sub>3/4</sub>) mit 21,9 % (14/64) vs. 20,7 % (25/121).



In der postoperativen Bestrahlungssituation waren erstere bei den frühen T-Stadien etwas häufiger mit 55,8 % (26/47) vs. 45,3 % (68/150) und bei den fortgeschrittenen Stadien etwas seltener mit 44,7 % ( 21/47) vs. 54,7 % (82/150).

#### 4.2.7. Lokalrezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Gesamtherddosis

Die beiden folgenden Tabellen zeigen die Lokalrezidivraten in der primären und postoperativen Bestrahlungssituation in Abhängigkeit von Gesamtherddosisgruppen:

Herddosis	Lokalrezidivrate	(%)
< 60	3/4	<b>75,0</b>
60-64	26/122	<b>21,3</b>
65-69	16/48	<b>33,3</b>
> 69	4/11	<b>36,3</b>

Tab.32: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Herddosis in Gy (primäre Bestrahlungsgruppe)

Herddosis	Lokalrezidivrate	(%)
< 52	4/35	<b>11,4</b>
52-56	7/69	<b>10,1</b>
57-60	8/71	<b>11,3</b>
> 60	0/22	<b>0</b>

Tab.33: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Herddosis in Gy (postoperative Bestrahlungsgruppe)

Die medianen Herddosen in der primären Bestrahlungsgruppe (mediane Gesamtherddosis 64 Gy) lagen bei den einzelnen T-Stadien relativ gleichmäßig verteilt in einem Bereich von 62 Gy bis 66 Gy.

In der postoperativen Bestrahlungsgruppe (mediane Gesamtherddosis 56 Gy) wurden bei den ohnehin prognostisch günstigen frühen glottischen Tumoren ( $T_{cis}, T_1$ ) höhere mediane Herddosen von 62 Gy verabreicht (siehe 3.2.2.6.), wie dies vor allem zu Beginn der 70er Jahre in Passau noch üblich war.

Nach einer medianen Gesamtherddosis von 61 Gy trat bei keinem der  $R_1$ -resezierten Fälle ein Lokalrezidiv auf.

Untersuchungen zur Häufigkeit von regionären Metastasen in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik und der eingestrahlteten Herddosis wurden bei schwer zu vergleichenden Bedingungen nicht durchgeführt.

### 4.3. Therapie von Erstrezidiven

Von den 118 Patienten mit einem Erstrezidiv erhielten 20 Patienten (16,9 %) eine Rezidivtherapie unter kurativer Zielsetzung (Salvage-Therapie) und 98 Patienten (83,1 %) in palliativer Absicht.

Die folgende Tabelle zeigt die Therapieverfahren des Erstrezidivs in Abhängigkeit vom T-Stadium:

<b>Kuration</b>	T <sub>cis/1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	Summe	(%)
OP/Radiatio	9	6	4	1	20	<b>16,9</b>
<b>Palliation</b>						
symptomatisch	5	20	21	10	56	<b>47,5</b>
Radiatio	4	7	7	8	26	<b>22,0</b>
OP	1	1	1	3	6	<b>5,1</b>
Chemotherapie	-	2	-	-	2	<b>1,7</b>
Rad. + Chemo.	-	2	1	2	5	<b>4,2</b>
OP + Rad.	-	2	1	-	3	<b>2,5</b>
Gesamtzahl	19	40	35	24	118	<b>100</b>

Tab.34: Therapieziel und –verfahren beim Erstrezidiv in Abhängigkeit vom T-Stadium

Aus der Tabelle lässt sich ableiten, dass mit steigender T-Kategorie eine Rettungsbehandlung in kurativer Absicht seltener möglich war:

In der T<sub>cis/1</sub>-Kategorie war dies in 9 von 19 Rezidiven (47,4 %), in der T<sub>2</sub>-Kategorie in 6 von 40 Rezidiven (15,0 %), in der T<sub>3</sub>-Kategorie in 4 von 35 Rezidiven (11,4 %) und schließlich in der T<sub>4</sub>-Kategorie in 1 von 24 Rezidiven (4,2 %) der Fall.

#### a) Kurativer Behandlungsansatz in der primären Bestrahlungsgruppe

Betrachtet man nur die primär bestrahlten Patienten, so erfolgte in 17 der 64 Erstrezidivfälle (26,6 %) eine Behandlung in kurativer Absicht.

Es wurden 11 Laryngektomien (2 x T<sub>1a</sub>, 1 x T<sub>1b</sub>, 4 x glottisch T<sub>2</sub>, 2 x glottisch T<sub>3</sub>, 1 x supraglottisch T<sub>3</sub>, 1 x subglottisch T<sub>1</sub>), 5 stimmfunktionserhaltende Kehlkopfoperationen (3 x T<sub>1a</sub>, 1 x glottisch T<sub>2</sub>, 1 x supraglottisch T<sub>1</sub>) und eine erneute Radiatio (1 x glottisch T<sub>2</sub>) durchgeführt.

Bei den 10 glottischen T<sub>1a/1b</sub>-Tumoren mit Lokalrezidiven nach primärer Bestrahlung konnte insgesamt in 3 Fällen eine stimmerhaltende Salvage-Therapie mit dauerhafter lokaler Kontrolle durchgeführt werden, in 3 Fällen musste laryngektomiert werden (2 x mit dauerhafter Kontrolle).

b) Kurativer Behandlungsansatz in der postoperative Bestrahlungsgruppe

In der postoperativen Bestrahlungssituation handelte es sich um 3 Fälle:

Ein Rezidiv eines Carcinoma in situ konnte im Gesunden abgetragen werden, der Patient blieb tumorfrei. Bei einem glottischen T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Tumor entwickelte sich nach erneuter Operation jeweils ein weiteres Rezidiv, woran die Patienten verstarben.

c) Palliative Behandlung

Wie aus Tabelle 34 (S.50) zu entnehmen ist, erhielten 56 Patienten (47,5 %) nur noch symptomatische Maßnahmen. Darunter waren 7 Patienten (2 x T<sub>1b</sub>, 2 x glottisch T<sub>2</sub>, 1 x glottisch T<sub>3</sub>, 1 x supraglottisch T<sub>1</sub> und 1 x supraglottisch T<sub>2</sub>), die eine mögliche kurative Therapie kategorisch ablehnten. Zwei weitere Patienten sollten noch kurativ operiert werden, verstarben aber dann an einer interkurrenten Erkrankung.

d) Prognose

Die berechneten lokalen 5-Jahres-Kontrollraten nach Rezidivtherapie mit kurativem Ansatz in der primären Bestrahlungsgruppe sind in Abschnitt 4.6.9. aufgeführt.

Die Wahrscheinlichkeit einer Kontrolle nach Auftreten eines Rezidives in beiden Bestrahlungsgruppen war mit 11,9 % (14/118) gering. Betrachtet man nur die primäre Bestrahlungsgruppe konnte in 20,3 % (13/64) eine Kuration erreicht werden.

Die schlechten medianen Überlebensraten nach erneutem Rezidiv nach einer Salvage-Therapie, nach rein palliativer Rezidivtherapie bei allen Patienten bzw. palliativer Rezidivtherapie bei postoperativ bestrahlten Patienten sind in Tabelle 35 dargestellt:

Prognose nach	mediane Überlebenszeit in Monaten
Versagen einer Rezidivtherapie mit kurativem Ansatz	<b>10,0</b> (5-64)
palliativer Therapie (alle Pat.)	<b>4,5</b> (0-66)
palliativer Rezidivtherapie nach postoperativer Bestrahlung	<b>5,0</b> (0-33)

Tab.35: Mediane Überlebenszeiten nach Rezidivtherapie (Spannweite)

#### 4.4. Auftreten von Zweittumoren

91 Patienten (23,8 %) entwickelten neben dem Larynxkarzinom noch einen weiteren Tumor (Tab.36).

Lokalisation	Anzahl	(%)
Bronchialsystem	30	<b>33,0</b>
Larynx	5	<b>5,5</b>
Prostata	9	<b>9,9</b>
Blase	5	<b>5,5</b>
Niere	1	<b>1,1</b>
Pharynx	9	<b>9,9</b>
Ösophagus	5	<b>5,5</b>
Kolon/Rektum	5	<b>5,5</b>
Magen	2	<b>2,2</b>
Pankreas	1	<b>1,1</b>
Leber	1	<b>1,1</b>
Uterus	1	<b>1,1</b>
Mamma (männl.)	1	<b>1,1</b>
Ovarien	1	<b>1,1</b>
sonstige	15	<b>16,5</b>
Gesamtzahl	91	<b>100</b>

Tab.36: Anzahl und Lokalisation von Zweittumoren

Unter den sonstigen Tumoren befanden sich Hauttumore, Erkrankungen aus dem Formenkreis der Hämoblastosen, Hirntumore, ein retromolares Karzinom und ein abdominelles Neurinom.

##### a) Lokalisation

Am häufigsten waren Zweitmalignome im Bereich der Atemwege mit 38,5 % (35/91), gefolgt von Tumoren des Gastrointestinaltraktes mit 25,3 % (23/91) und des Urogenitaltraktes mit 16,5 % (15/91). Gynäkologische Malignome waren mit 3,3 % (3/91) beteiligt.

Bei glottischen Larynxkarzinomen traten Zweitmalignome bei 45,1 % (41/91), bei supraglottischen Tumoren bei 51,6 % (47/91) und bei subglottischen Karzinomen bei 3,3 % (3/91) der Patienten auf.

##### b) Zweittumore nach Ende der Strahlentherapie

Bei 5 der 91 Patienten (5,5 %) traten die Tumore synchron auf. Bei den übrigen 86 Patienten (94,5 %) handelte es sich um metachrone Tumoren, wobei 7 vor und 79 nach dem Larynxkarzinom auftraten.

Diese 79 Zweitmalignome, die bezogen auf das Gesamtkollektiv einen Anteil von 20,7 % (79/382) hatten, entwickelten sich in einem medianen Intervall von 5,0 Jahren (Spannweite ½ Jahr bis 21 Jahre).

Die Tabelle 37 veranschaulicht das zeitliche Auftreten dieser Tumoren nach dem Ende der Strahlentherapie:

Jahre	Zweitumore	kumulierte Summe	kumulierte Prozente
<6	42	42	<b>53,2</b>
6-10	21	63	<b>79,7</b>
11-15	10	73	<b>92,4</b>
>15	6	79	<b>100</b>

Tab.37: Zeitliches Auftreten der metachronen Zweitumoren nach Primärtherapie

### c) Bronchialkarzinome als Zweitumore

Alle Bronchialkarzinome traten nach dem Ende der Strahlentherapie auf.

Bei diesen handelte es sich um drei kleinzellige, ein großzelliges und 24 Plattenepithelkarzinome. Letztere wurden aufgrund der Histologie, des Zeitabstandes zur Primärtherapie und des zentralen oder endobronchialen Sitzes als Bronchialkarzinome klassifiziert. Zwei nicht histologisch gesicherte Tumore wurden wegen des zentralen Sitzes und des eindeutigen klinischen Bildes als Bronchialkarzinome gewertet (zur Unterscheidung Bronchialkarzinom/Lungenmetastasen siehe auch 4.2.4.)

Die folgende Tabelle zeigt parallel das zeitliche Auftreten der Malignome des Bronchialsystems (n = 30) und von Lungenmetastasen als Erstrezidiv (n = 29):

Monate	Lungenmetastasen	Bronchialkarzinome
< 7	4	3
7-12	8	1
13-24	9	3
25-36	2	4
37-60	5	4
>60	1	15

Tab.38: Zeitliches Auftreten von Lungenmetastasen und Bronchialkarzinomen nach Primärtherapie

Dabei entwickelten sich 50 % (15/30) der Bronchialkarzinome erst mehr als 5 Jahre nach Primärtherapie. Demgegenüber waren 96,6 % (28/29) der Lungenmetastasen innerhalb eines 5-Jahreszeitraumes entstanden.

#### d) Zweittumore im Kehlkopf oder in Kehlkopfnähe

14 der 79 (17,7 %) metachronen posttherapeutischen Zweittumore entstanden im Kehlkopf oder in Kehlkopfnähe. Sie wurden als solche aufgrund der histologischen Untersuchung, des jeweiligen Tumorsitzes und dem Zeitabstand (mehr als 5 Jahre) zur Primärtherapie des eigentlichen Larynxtumors klassifiziert und damit von einem Rezidiv unterschieden. Es handelte sich um 4 Oropharynx- und 5 Hypopharynxkarzinome. Unter den 5 Zweittumoren im Larynx selbst befanden sich 2 Carcinomata in situ (nach 3 und 12 Jahren), 2 invasive Karzinome in einer anderen Larynxetage (nach 2 und 5 Jahren) und ein osteogenes Sarkom (nach 1,5 Jahren).

Alle 14 Zweitkarzinome wurden nach einem medianen Intervall von 5,0 Jahren (Spannweite 2 bis 15 Jahre) nach Primärtherapie diagnostiziert.

Parastomale Tumoren, die alle innerhalb von 5 Jahren nach Primärtherapie auftraten, wurden nicht zu den Zweittumoren sondern zu den Rezidiven gerechnet.

#### e) Prognose

65,9 % (60/91) der Patienten starben an ihrem Zweitmalignom. Darunter befanden sich allein 29 (von 30) Patienten mit Malignomen des Bronchialsystems.

Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch, dass bei den frühen glottischen Tumoren ( $T_{cis}$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ) 23 Patienten an einem Zweittumor aber nur 10 an dem Larynxtumor verstarben.

Von den Patienten mit Zweittumoren im Kehlkopf verlor keiner tumorbedingt sein Leben, von den 9 Patienten mit Zweittumoren in Kehlkopfnähe 7.

### 4.5. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

#### 4.5.1. Allgemeines

Nebenwirkungen infolge einer Bestrahlung treten in akuter (früher) und chronischer (später) Form auf. Akute Nebenwirkungen entwickeln sich definitionsgemäß innerhalb von 90 Tagen und chronische nach 90 Tagen nach Strahlentherapieende (124).

Häufigkeit und Schwere der akuten und späten Nebenwirkungen sind allgemein abhängig von der Größe des Bestrahlungsvolumens, der Höhe der Einzel- und Gesamtdosis, der Gesamtbehandlungszeit und einer adäquaten Bestrahlungstechnik (35).

Im Rahmen der akuten Nebenwirkungen kommt es nach etwa 16 Gy zum Erythem der bestrahlten Haut mit nachfolgender Radiodermatitis sicca bei etwa 40 bis 50 Gy. Dies stellt die übliche Strahlenreaktion in der Form einer trockenen Schuppung, leichten epidermalen Atrophie und Einstellung der Funktion von Talg- und Schweißdrüsen dar.

Bei 60 bis 70 Gy kann es dann zur Radiodermatitis acuta erosiva (exsudative Hautreaktion mit Verlust der epidermalen Deckung) kommen (50).

Bei konventionellen Fraktionierungen kommt es nach etwa 30 Gy zu einer Schleimhautrötung im Bereich des Larynx und Hypopharynx, die nach 40 bis 50 Gy in eine fibrinöse Mukositis mit zähen gelblichen Belägen übergehen kann (35).

Wenn Speicheldrüsen und Geschmackspapillen mit dem gesamten Volumen bestrahlt werden, kommt es nach 20 bzw. 30 Gy zu temporären Funktionsstörungen, die dann ab 50 Gy dauerhaft sind (50).

Unter die akuten Nebenwirkungen sind auch die meist sich spontan zurückbildenden endolaryngealen Ödeme (an Stimm- und Taschenbändern und am Stellknorpel) und die Ödeme in den Halsweichteilen infolge von Lymphabflussbehinderungen zu rechnen. Diese können chronisch werden (72).

Höhergradige chronische Nebenwirkungen beinhalten Schäden am Kehlkopfknorpel (Chondroradionekrose), am Unterkieferknochen (Osteoradionekrose), am subkutanen Gewebe (massive Fibrosen) und am Rückenmark (Strahlenmyelopathie). Außerdem fallen hierunter narbige Stenosen im Bestrahlungsbereich (z.B. im Ösophagus oder Larynx) oder massive persistierende endolaryngeale Ödeme.

Eine genaue Einteilung der akuten Nebenwirkungen gemäß der RTOG-EORTC-Richtlinien (124) zur Bewertung von akuten Nebenwirkungen nach Radiotherapie und ebenso der Spätnebenwirkungen nach dem LENT-SOMA-Score (124) erschien retrospektiv unsicher und wurde daher nicht vorgenommen.

#### 4.5.2. Akute Nebenwirkungen

Die Tabelle 39 zeigt die bei 282 Patienten (73,8 %) erfassten akuten, bis 90 Tage nach Ende der Strahlentherapie aufgetretenen Nebenwirkungen.

Von 100 Patienten (26,2 %) waren keine Angaben erfasst, wobei hier nicht unterschieden werden konnte, ob keine Nebenwirkungen auftraten oder nicht dokumentiert wurden.

akute Nebenwirkung	Patientenzahl	(%)
trockene Hautreaktionen	191	<b>67,7</b>
Schluckbeschwerden	126	<b>44,7</b>
persistierende Heiserkeit	68	<b>24,1</b>
Mundtrockenheit	42	<b>14,9</b>
feuchte Epitheliolysen	35	<b>12,4</b>
Lymphödem	31	<b>11,0</b>
Geschmacksstörungen	23	<b>8,2</b>

Tab.39: Akute Nebenwirkungen (n = 282, Mehrfachnennungen möglich)

Trockene Hautreaktionen im Sinne einer schuppigen Haut mit Erythem aller Abstufungen fanden sich am häufigsten. Offene Hautreaktionen im Sinne einer Epitheliolyse waren demgegenüber deutlich seltener. Relativ häufig waren wiederum Schluckbeschwerden aller Abstufungen durch die Erfassung der Pharynxwand.

Von den 31 Lymphödemen submental oder zervikal waren 7 von erheblichem Ausmaß. Mundtrockenheit und Geschmacksstörungen waren bei ausgedehnten Tumoren zu erwarten, bei denen die Region der Speicheldrüsen und des Zungengrundes miterfasst werden mussten. Eine persistierende Heiserkeit entstand durch ein Stimmbandödem.

In 14 Fällen (3,7 % bezogen auf das Gesamtkollektiv) musste die Bestrahlung wegen therapiebedingter Nebenwirkungen in einem Zeitraum von 5 bis 16 Tagen unterbrochen werden. Von 13 Patienten wurden dabei erhebliche Schluckbeschwerden angegeben.

5 der 14 Patienten (36,0 %) mit Bestrahlungsunterbrechungen wegen therapiebedingter Nebenwirkungen erlitten im weiteren Verlauf ein Rezidiv (4 x lokoregionär, 1 x Fernmetastasierung).

#### 4.5.3. Späte Nebenwirkungen

Im Beobachtungszeitraum wurden 4 Osteonekrosen der Mandibula erfasst.

In einem Fall war die Mandibula ab 36 Gy Herddosis klinisch nicht mehr erfasst, so dass hier eine Osteoradionekrose unwahrscheinlich erschien. Außerdem wurde in unmittelbarer Nähe ein vom Primärtumor unabhängiges Plattenepithelkarzinom im Bereich des Trigonum retromolare gesichert, so dass sicherlich Einflüsse dieses Tumors eine entscheidende Rolle spielten.

Bei den drei anderen Fällen (1 x glottisch T<sub>3</sub>, 2 x supraglottisch T<sub>2</sub>) war die Mandibula jeweils zumindest von der 90 %-Isodose umschlossen, was eine minimale Herddosis von 60, 62 und 71 Gy bedeutet. In diesen Fällen war eine Osteoradionekrose wahrscheinlich. Der Zeitabstand zur Primärtherapie betrug entsprechend 44, 69 und 6 Monate. Alle Patienten konnten durch eine Operation erfolgreich behandelt werden.

Ein Patient erlitt 4 Monate nach Primärtherapie eine massive Nekrose des Larynxgerüsts (Chondroradionekrose) und Schleimhautnekrose des Ösophaguseinganges und Sinus piriformis nach 64 Gy Herddosis (bezogen auf die 80 %-ige Isodose). Auch dieser Patient überstand die Komplikation nach Operation und lebte am Stichtag.

Bei zwei Patienten (0,5 %) entwickelten sich über längere Zeit persistierende massive endolaryngeale Ödeme, die mit Antiphlogistika und Kortikoiden beherrscht werden konnten.

Massive subkutane Fibrosen im Halsbereich mit derben Bindegewebsplatten entwickelten sich bei 4 Patienten (1,0 %). Bei diesen wurde die Bestrahlung 1 x mit dem Linearbeschleuniger, 1 x mit dem Kobalt-60-Gammatron-Gerät und 2 x kombiniert mit beiden Geräten durchgeführt.

Bei einem Patienten (0,3 %) trat eine am ehesten strahlenbedingte bougieungspflichtige narbige Ösophagusstenose bei einem supraglottischen T<sub>4</sub>-Tumor auf.

Bei einem subglottischen T<sub>1</sub>-Karzinom wurde 7 Monate nach Primärtherapie nach einer Maximaldosis von 50 Gy eine diffuse Schädigung im Bereich der unteren zervikalen Nervenwurzel beschrieben. Weitere Angaben waren diesbezüglich nicht zu erhalten, der Patient lebte am Stichtag.



Tabelle 40 gibt nochmals einen Überblick über die im Beobachtungszeitraum aufgetretenen höhergradigen Spätnebenwirkungen der Strahlenbehandlung:

Spätnebenwirkungen	Gesamtzahl	(%)
Osteoradionekrose	3	<b>0,8</b>
Chondroradionekrose	1	<b>0,3</b>
massive Fibrose	4	<b>1,0</b>
persistierendes massives endolaryngeales Ödem	2	<b>0,5</b>
diffuse intermittierende zervikale Wurzelschädigung	1	<b>0,3</b>
bougierungspflichtige Ösophagusstenose	1	<b>0,3</b>
Gesamtzahl	12	<b>3,1</b>

Tab.40: Spätnebenwirkungen (bezogen auf das Gesamtkollektiv, n = 382)

Ein 17 Monate nach Primärtherapie entstandenes osteogenes Larynx Sarkom bei einem primär bestrahlten T<sub>1a</sub>-Tumor wurde durch eine Hemilaryngektomie beherrscht, der Patient lebte am Stichtag. Dieser Tumor wurde allerdings aufgrund des kurzen Zeitintervalls als Zweitmalignom und nicht als radiogener Tumor (also Spätnebenwirkung) gewertet. Kein Patient verstarb aufgrund von Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass ein Patient allerdings an den Folgen einer Fistel mit Nekrosen nach einer Rezidiv-Laryngektomie verstarb.

## 4.6. Berechnete Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten

### 4.6.1. Allgemeines

Im folgenden werden die nach Kaplan und Meier berechneten und mit dem logrank-Test verglichenen Überlebenswahrscheinlichkeiten und Rezidivraten dargestellt. Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 3.1.4. genauer erläutert.

Es bedeuten:

5-J ÜLR	tumorspezifische Überlebensrate nach 5 Jahren
5-J Ov.	Gesamtüberleben (unter Einschluss aller Todesfälle) nach 5 Jahren
5-J Lok.	Rate an Patienten, die nach 5 Jahren lokalrezidivfrei blieben
5-J Lokreg.	Rate an Patienten, die nach 5 Jahren lokal und regionär rezidivfrei blieben
5-J Rez.	Rate an Patienten, die nach 5 Jahren lokal, regionär und hinsichtlich Fernmetastasen rezidivfrei (gesamtrezidivfrei) blieben
5-J LK	Rate an Patienten, die nach 5 Jahren lymphknotenrezidivfrei blieben

5-J Fern.                      Rate an Patienten, die nach 5 Jahren fernmetastasenfrei blieben  
S.E.                                Standardfehler

#### 4.6.2. Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs

Die kumulierte tumorspezifische Überlebensrate des Gesamtkollektivs (Abb.14) betrug nach 5 Jahren 73,4% (S.E. 2,5) und nach 10 Jahren 69,9 % (S.E. 2,7)

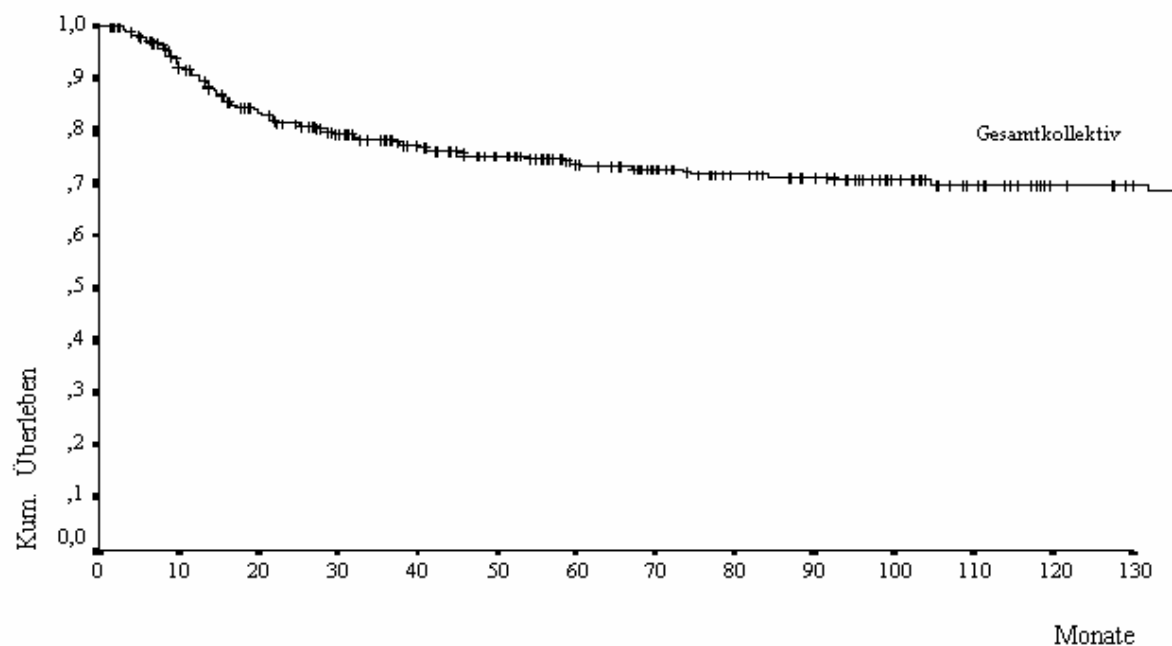


Abb.14: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtkollektivs (n=382)

#### 4.6.3. Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Der Zusammenhang zwischen glottischer und supraglottischer Tumorlokalisation und tumorspezifischer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ist graphisch in Abbildung 15 (S.59) dargestellt. Tabelle 41 (S.59) gibt die Werte der tumorspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten wider. Dabei ist auch die primäre und postoperative Bestrahlungsgruppe berücksichtigt.

Da nur 15 subglottische Tumoren in dieser Studie vorkamen, wurde für diese nur eine tumorspezifische Gesamtüberlebensrate berechnet. Diese betrug 53,3 % (S.E. 12,9) nach 5 Jahren. Dabei wurden primär und postoperativ bestrahlte Fälle zusammengefasst. Der Unterschied zu den glottischen Tumoren war signifikant ( $p = 0,0033$ ), zu den supraglottischen Tumoren nicht ( $p = 0,2922$ )

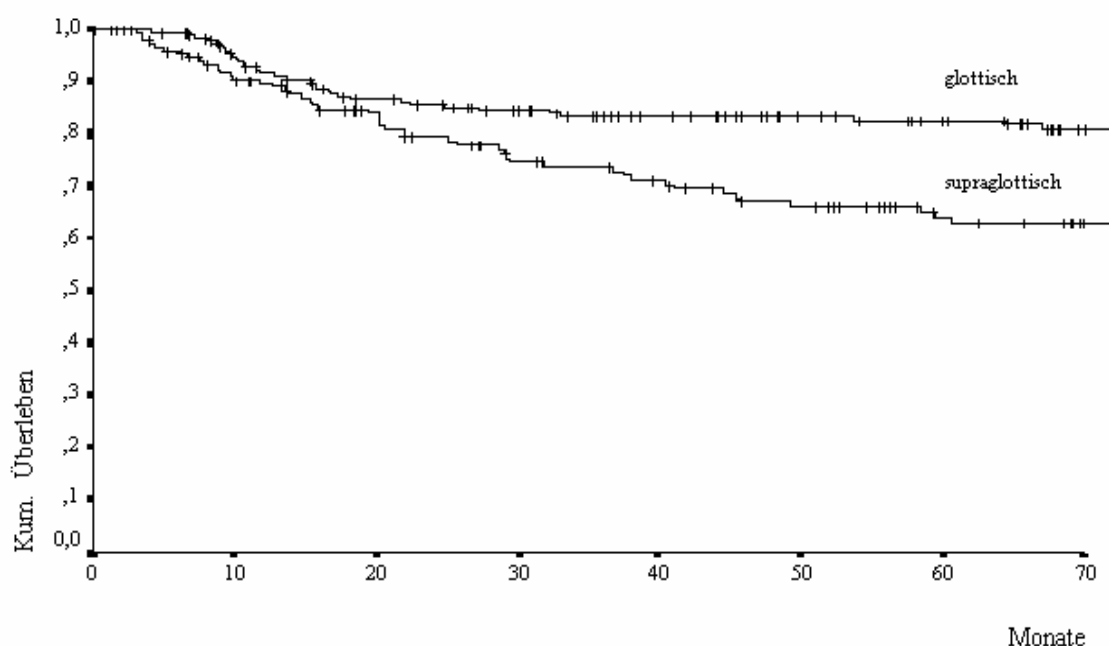


Abb.15: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei glottischen (n=190) und supraglottischen (n=153) Karzinomen (p=0,0002) ohne Carcinoma in situ und subglottische Tumore

	glottisch				supraglottisch				p-Wert
	n	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	n	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
alle	190	<b>82,7</b>	(88,2-77,2)	2,8	153	<b>63,9</b>	(72,3-55,5)	4,3	=0,0002
primär	106	<b>80,8</b>	(88,8-72,8)	4,1	58	<b>58,5</b>	(72,4-44,6)	7,1	=0,0003
postoperativ	84	<b>80,6</b>	(89,4-71,8)	4,5	95	<b>67,2</b>	(77,8-56,6)	5,4	=0,2438

Tab.41: Kumulierte tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation ohne Carcinoma in situ und subglottische Tumore

#### 4.6.4. Abhängigkeit von der Tumorausdehnung (T-Stadium)

##### 4.6.4.1. Carcinoma in situ

Bei allen Patienten mit einem Carcinoma in situ ergab sich eine tumorspezifische 5- und 10-Jahresüberlebensrate von 100 %.

Bei einem Lokalrezidiv in der postoperativen Bestrahlungsgruppe errechnet sich für beide Bestrahlungsgruppen eine lokale Kontrolle nach 5 und 10 Jahren von 94,4 % (S.E. 5,4, nach Salvage-Therapie von 100 %), nur für die primäre Bestrahlungsgruppe von 100 %.

#### 4.6.4.2. Primäre Bestrahlungsgruppe

Den Zusammenhang zwischen der Ausdehnung glottischer Tumore (T-Stadium) in der primären Bestrahlungsgruppe und der tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensrate sowie der lokalen, lokoregionären und gesamten Kontrolle (unter Einschluss der Fernmetastasen) nach 5 Jahren verdeutlicht die Abb.16 und die Tabelle 42 und 43 (S.61):

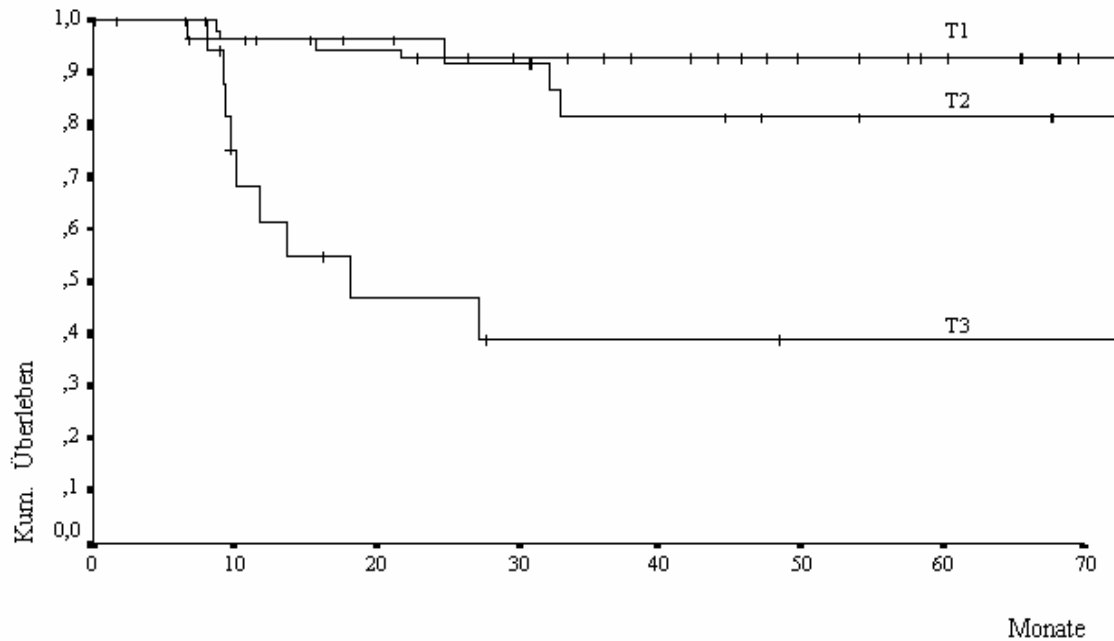


Abb.16: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär bestrahlten glottischen T<sub>1-3</sub>-Tumoren ohne T<sub>4</sub>-Tumore (wegen geringer Patientenzahl)

glottisch	n	(%)	<b>5-J ÜLR (%)</b>	95%-Konf.	S.E.
T <sub>1</sub>	58	54,7	<b>92,7</b>	(99,6-85,8)	3,5
T <sub>1a</sub>	46	-	<b>95,2</b>	(100-88,7)	3,3
T <sub>1b</sub>	12	-	<b>83,3</b>	(100-62,1)	10,8
T <sub>2</sub>	28	26,4	<b>81,5</b>	(98,2-64,8)	8,5
T <sub>3</sub>	18	17,0	<b>39,1</b>	(64,8-13,4)	13,1
T <sub>4</sub>	2	1,9	<b>50,0</b>	-	-

Tab.42: Tumorspezifische Überlebensraten bei primär bestrahlten glottischen Tumoren in Abhängigkeit von der T-Kategorie

glottisch	n	5-J Lok. (%)	S.E.	5-J Lokoreg. (%)	S.E.	5-J Rez. (%)	S.E.
T <sub>1</sub>	58	<b>82,0</b>	5,5	<b>80,4</b>	5,6	<b>80,4</b>	5,6
T <sub>1a</sub>	46	<b>85,3</b>	5,6	<b>85,3</b>	5,6	<b>85,3</b>	5,6
T <sub>1b</sub>	12	<b>68,8</b>	15,7	<b>62,5</b>	15,5	<b>62,5</b>	15,5
T <sub>2</sub>	28	<b>57,9</b>	10,4	<b>57,9</b>	10,4	<b>57,9</b>	10,4
T <sub>3</sub>	18	<b>40,3</b>	12,1	<b>32,3</b>	12,1	<b>26,9</b>	11,2
T <sub>4</sub>	2	<b>50,0</b>	-	<b>50,0</b>	-	<b>50,0</b>	-

Tab.43: Rezidivraten bei primär bestrahlten glottischen Tumoren in Abhängigkeit von der T-Kategorie

Beim ergänzenden Vergleich der einzelnen T-Kategorien mit der nächsthöheren ergaben sich im logrank-Test folgende p-Werte (Tab. 44):

glottische T-Kategorie	5-J ÜLR	5-J Lok.	5-J Lokoreg.	5-J Rez.
T <sub>1a</sub> versus T <sub>1b</sub>	0,0126	0,3227	0,1173	0,1173
T <sub>1</sub> versus T <sub>2</sub>	0,3486	0,0138	0,0251	0,0251
T <sub>2</sub> versus T <sub>3</sub>	0,0014	0,0174	0,0063	0,0022

Tab.44: Vergleich der glottischen T-Kategorien (ohne T<sub>4</sub>) im logrank-Test hinsichtlich Überlebens- und Rezidivraten mit Angabe der p-Werte

Glottische T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>-Fälle hatten eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 42,1 % (S.E. 13,7) und eine lokoregionäre Kontrollrate nach 5 Jahren von 29,2 % (S.E. 11,8).

In Tabelle 45 und 46 (S.62) werden die Ergebnisse für die primäre Bestrahlung supraglottischer Tumore dargestellt:

supraglottisch	n	(%)	5-J ÜLR (%)	95%-Konf.	S.E.
T <sub>1</sub>	10	17,2	<b>62,5</b>	(96,1-29,0)	17,1
T <sub>2</sub>	29	50	<b>57,6</b>	(77,2-38,0)	10,0
T <sub>3</sub>	12	20,7	<b>64,2</b>	(92,4-40,0)	14,4
T <sub>4</sub>	7	12,1	<b>57,1</b>	(93,8-20,4)	18,7

Tab.45: Tumorspezifische Überlebensraten bei primär bestrahlten supraglottischen Tumoren in Abhängigkeit von der T-Kategorie

supra- glottisch	n	<b>5-J Lok.</b> (%)	S.E.	<b>5-J Lokoreg.</b> (%)	S.E.	<b>5-J Rez.</b> (%)	S.E.
T <sub>1</sub>	10	<b>67,5</b>	15,5	<b>67,5</b>	15,5	<b>56,3</b>	16,5
T <sub>2</sub>	29	<b>78,2</b>	8,7	<b>59,2</b>	9,8	<b>53,3</b>	9,5
T <sub>3</sub>	12	<b>44,4</b>	18,0	<b>44,4</b>	18,0	<b>38,1</b>	16,5
T <sub>4</sub>	7	<b>57,1</b>	18,8	<b>57,1</b>	18,8	<b>21,4</b>	17,8

Tab.46: Rezidivraten bei primär bestrahlten supraglottischen Tumoren in Abhängigkeit von der T-Kategorie

Bei allen primär bestrahlten supraglottischen Karzinomen betrug die tumorspezifische Überlebensrate nach 5 Jahren 58,5 % (S.E. 7,1) und nach 10 Jahren 45,8 % (S.E. 8,0).

Nach 5 Jahren ergab sich ein lokale Kontrollrate von 66,7 % (S.E. 7,1), eine lokoregionäre Kontrollrate von 57,8 % (S.E. 7,1) und eine gesamte Kontrolle von 46,7 % (S.E. 7,1).

Beim Vergleich einer supraglottischen T-Kategorie mit der jeweils nächsthöheren ergab sich bei keiner der oben aufgeführten Überlebens- und Rezidivraten im logrank-Test ein signifikanter Unterschied.

Supraglottische T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>-Fälle hatten eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 80,0 % (S.E. 17,9) und eine lokoregionäre Kontrollrate nach 5 Jahren von 85,7 % (S.E. 13,2). T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>-Fälle hatten eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 73,3 % (S.E. 11,7).

Sowohl für die glottischen als auch für die supraglottischen Fälle wurden die frühen (T<sub>1/2</sub>) und fortgeschrittenen (T<sub>3/4</sub>) Stadien zusammengefasst.

Damit konnten entsprechende Literaturdaten besser verglichen werden.

Tab. 47 (S.64) und 48 (S.64) gibt die Überlebens- und Rezidivraten mit den entsprechenden p-Werten wieder.

Für die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate und die gesamte Kontrolle nach 5 Jahren wird der Kurvenverlauf jeweils graphisch auf der folgenden Seite dargestellt (Abb.17 und 18, S.63):

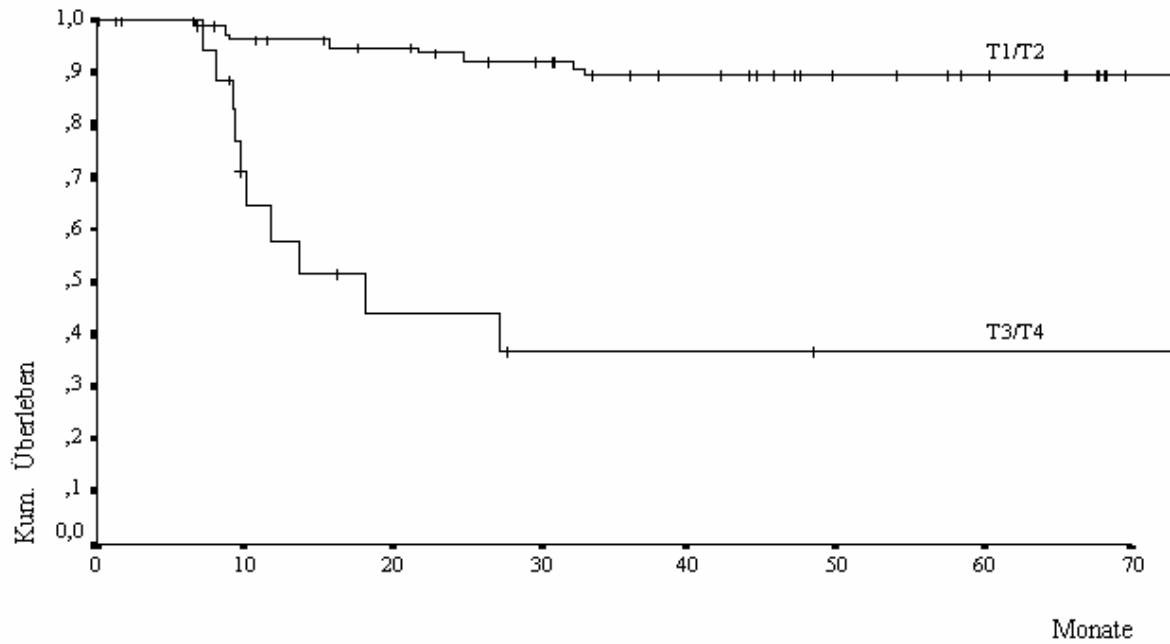


Abb.17: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär bestrahlten glottischen Tumoren der Kategorie T<sub>1/2</sub> (n=86) und T<sub>3/4</sub> (n=20, p<0,0001)

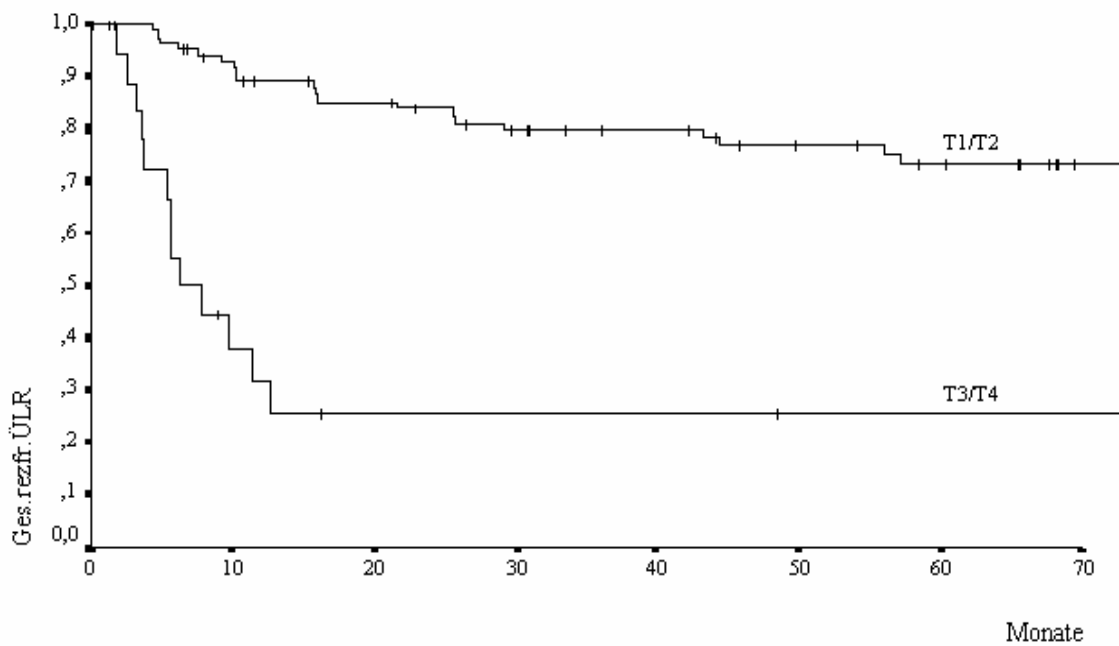


Abb.18: Gesamtrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär bestrahlten glottischen Tumoren der Kategorie T<sub>1/2</sub> (n=86) und T<sub>3/4</sub> (n=20, p<0,0001)

glottisch	T <sub>1/2</sub> (n=86)			T <sub>3/4</sub> (n=20)			p-Wert
	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
5-J ÜLR	<b>89,5</b>	(96,4-82,6)	3,5	<b>36,9</b>	(61,4-12,4)	12,5	<0,0001
5-J Lok.	<b>74,4</b>	(84,4-64,4)	5,1	<b>38,1</b>	(60,8-15,4)	11,6	=0,0001
5-J Lokoreg.	<b>73,5</b>	(83,7-63,3)	5,2	<b>30,5</b>	(53,0-8,0)	11,5	<0,0001
5-J Rez.	<b>73,5</b>	(83,7-63,3)	5,2	<b>25,4</b>	(46,4-4,4)	10,7	<0,0001

Tab.47: Auswertung der zusammengefassten glottischen T-Kategorien in der primären Bestrahlungsgruppe

supra-glottisch	T <sub>1/2</sub> (n=39)			T <sub>3/4</sub> (n=19)			p-Wert
	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
5-J ÜLR	<b>58,2</b>	(75,3-41,1)	8,7	<b>59,8</b>	(83,1-36,5)	11,9	=0,1517
5-J Lok.	<b>75,1</b>	(90,2-60,0)	7,7	<b>49,9</b>	(76,6-23,2)	13,6	=0,0821
5-J Lokoreg.	<b>61,3</b>	(77,4-45,2)	8,2	<b>49,9</b>	(76,6-23,2)	13,6	=0,5105
5-J Rez.	<b>53,5</b>	(70,0-37,0)	8,4	<b>29,8</b>	(54,9-4,7)	12,8	=0,2577

Tab.48: Auswertung der zusammengefassten supraglottischen T-Kategorien in der primären Bestrahlungsgruppe

Bei den supraglottischen Tumoren fällt die fast identische tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate in beiden Gruppen auf. Während diese bei den frühen Tumoren nach 10 Jahren unverändert bei 58,2 % bleibt, fällt sie bei fortgeschrittenen Fällen durch Tod an einem Spätrezidiv und zwei fehlgeschlagenen Salvage-Therapien noch auf 19,9 % (S.E. 12,2) ab.

#### 4.6.4.3. Postoperative Bestrahlungsgruppe

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Therapieergebnisse bei glottischen (Tab.49, S. 66) und supraglottischen (Tab.50, S. 67) Tumoren bei postoperativ bestrahlten Patienten. Zusätzlich wurde hier auch das Gesamtüberleben (overall survival) nach 5 Jahren angegeben, da in der verfügbaren Literatur meist solche Raten zu finden waren.

Aus demselben Grund wurden frühe (T<sub>1/2</sub>) und fortgeschrittene (T<sub>3/4</sub>) Tumore zusammengefasst und statistisch miteinander verglichen.

In Abbildung 19 und 20 auf Seite 65 werden die kumulierten tumorspezifischen bzw. lokalrezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten bei glottischen Tumoren dargestellt. Abbildung 21 auf Seite 66 zeigt die lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei supraglottischen Tumoren.



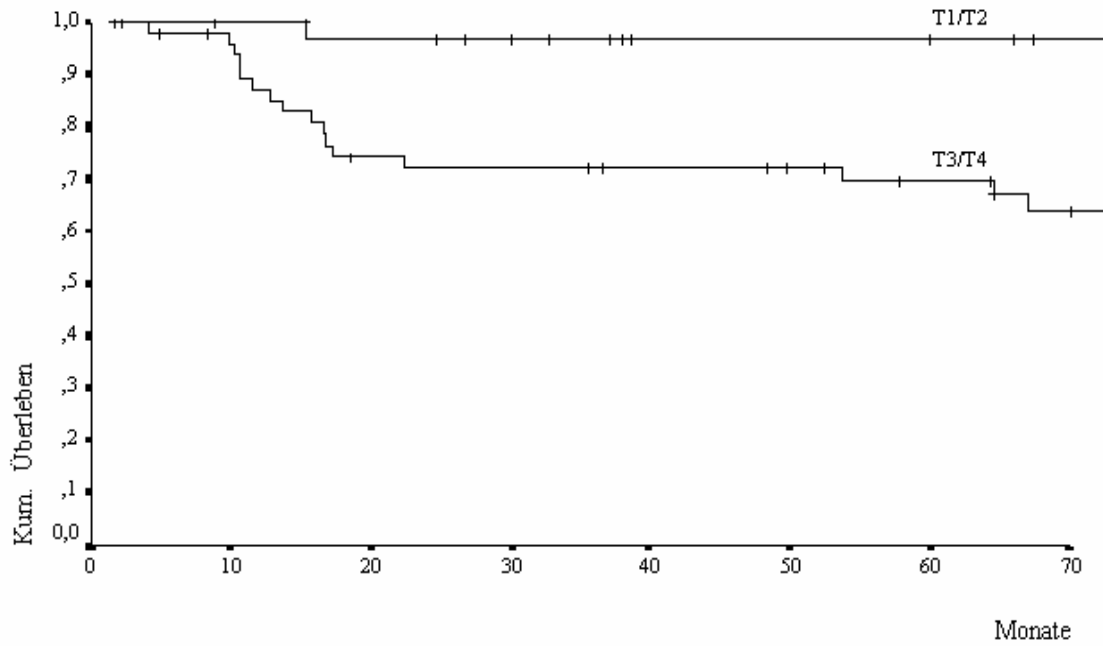


Abb.19: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ bestrahlten glottischen Tumoren der Kategorie  $T_{1/2}$  ( $n=33$ ) und  $T_{3/4}$  ( $n=51$ ,  $p=0,0009$ )

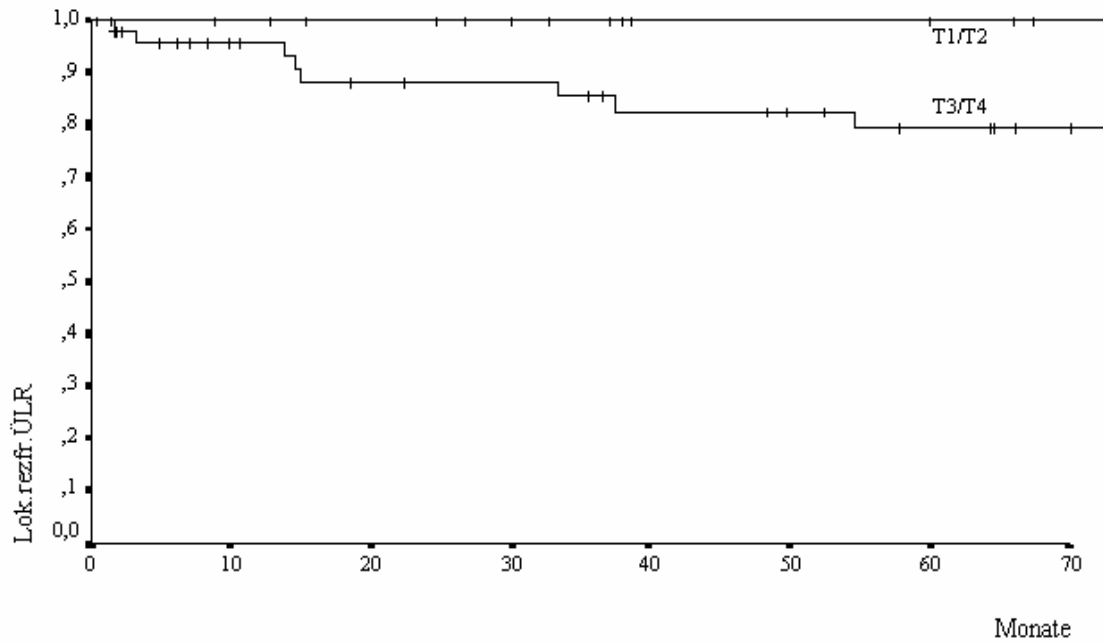


Abb.20: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ bestrahlten glottischen Tumoren der Kategorie  $T_{1/2}$  ( $n=33$ ) und  $T_{3/4}$  ( $n=51$ ,  $p=0,0113$ )

glottisch	T <sub>1/2</sub> (n=33)			T <sub>3/4</sub> (n=51)			p-Wert
	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
5-J ÜLR	<b>96,7</b>	(100-90,4)	3,2	<b>69,8</b>	(83,1-56,5)	6,8	=0,0009
5-J Ov.	<b>66,7</b>	(82,8-50,6)	8,2	<b>52,8</b>	(66,5-39,1)	7,0	=0,0374
5-J Lok.	<b>100</b>	-	-	<b>79,5</b>	(92,4-66,6)	6,6	=0,0113
5-J Lokoreg.	<b>100</b>	-	-	<b>74,5</b>	(87,8-61,2)	6,8	=0,0035
5-J Rez.	<b>96,9</b>	(100-90,8)	3,1	<b>65,7</b>	(79,4-52,0)	7,0	=0,0010

Tab.49: Auswertung der zusammengefassten glottischen T-Kategorien in der postoperativen Bestrahlungsgruppe

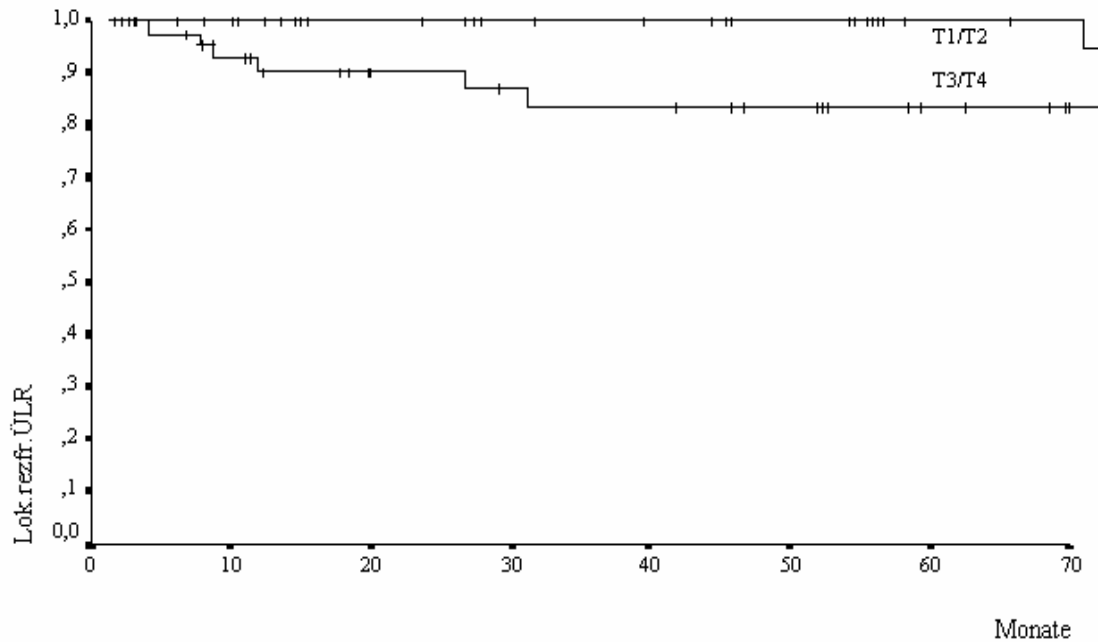


Abb.21: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ bestrahlten supraglottischen Tumoren der Kategorie T<sub>1/2</sub> (n=48) und T<sub>3/4</sub> (n=47, p=0,0351)

supra- glottisch	T <sub>1/2</sub> (n=48)			T <sub>3/4</sub> (n=47)			p-Wert
	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
5-J ÜLR	<b>70,3</b>	(84,8-55,8)	7,4	<b>64,1</b>	(79,6-48,6)	7,9	=0,5718
5-J Ov.	<b>47,5</b>	(61,8-33,2)	7,3	<b>42,0</b>	(56,3-27,7)	7,3	=0,1596
5-J Lok.	<b>100</b>	-	-	<b>83,8</b>	(95,8-71,8)	6,1	=0,0351
5-J Lokoreg.	<b>78,8</b>	(91,1-66,5)	6,3	<b>74,0</b>	(87,3-60,7)	6,8	=0,4575
5-J Rez.	<b>69,5</b>	(83,4-55,6)	7,1	<b>61,7</b>	(76,8-46,6)	7,7	=0,3548

Tab.50: Auswertung der zusammengefassten supraglottischen T-Kategorien in der postoperativen Bestrahlungsgruppe

Alle Raten waren bei den fortgeschrittenen Tumoren schlechter. Bei den glottischen Tumoren war der Unterschied bei allen Raten signifikant.

Demgegenüber fanden sich bei den supraglottischen Tumoren nur bei der lokalen Kontrolle signifikante Unterschiede (p = 0,0351).

Nach 10 Jahren ergab sich bei den glottischen T<sub>1/2</sub>-Tumoren eine unveränderte tumorspezifische Überlebensrate von 96,7 %, bei den glottischen T<sub>3/4</sub>-Tumoren eine schlechtere von 58,8 % (S.E. 8,0). Bei den supraglottischen T<sub>1/2</sub>-Tumoren war diese mit 66,6 % (S.E. 7,8) schlechter, während sie bei den T<sub>3/4</sub>-Tumoren mit 64,1 % im Vergleich zur tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensrate gleich blieb.

Für glottische T<sub>3</sub>-Tumore betrug die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate 75,0 % (S.E. 7,7) und nach 10 Jahren 66,2 % (S.E. 9,0).

#### 4.6.5. Abhängigkeit von der N-Kategorie

Der Tumorbefall der Halslymphknoten spielte für die Prognose eine entscheidende Rolle. Sämtliche Raten (bis auf die lokale Kontrolle in der primären Bestrahlungsgruppe) zeigten, wenn bei Erstdiagnose Halslymphknotenmetastasen vorhanden waren, einen signifikant schlechteren Wert.

Abbildung 22 und 23 (S. 68) und Tabelle 51 (S. 69) geben die Daten für die primäre Bestrahlungsgruppe und Abbildung 24 (S. 69) und 25 (S. 70) und Tabelle 52 (S. 70) für die postoperative Bestrahlungsgruppe wieder.

Die Kategorien N<sub>1</sub> bis N<sub>3</sub> wurden zu einer N<sub>+</sub>-Kategorie zusammengefasst.

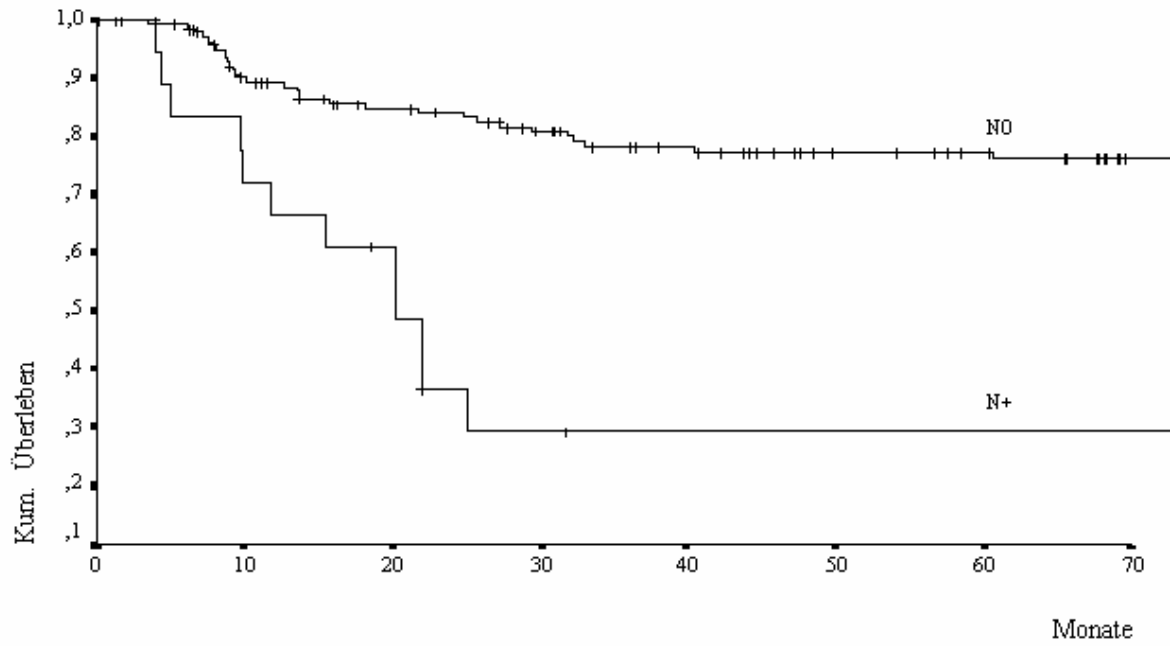


Abb.22: Kumulierte tumorspezifische Überlebenschancen bei primär bestrahlten nodalnegativen (N<sub>0</sub>, n=151) und nodalpositiven (N<sub>+</sub>, n=19) Patienten (p<0,0001) ohne Carcinoma in situ

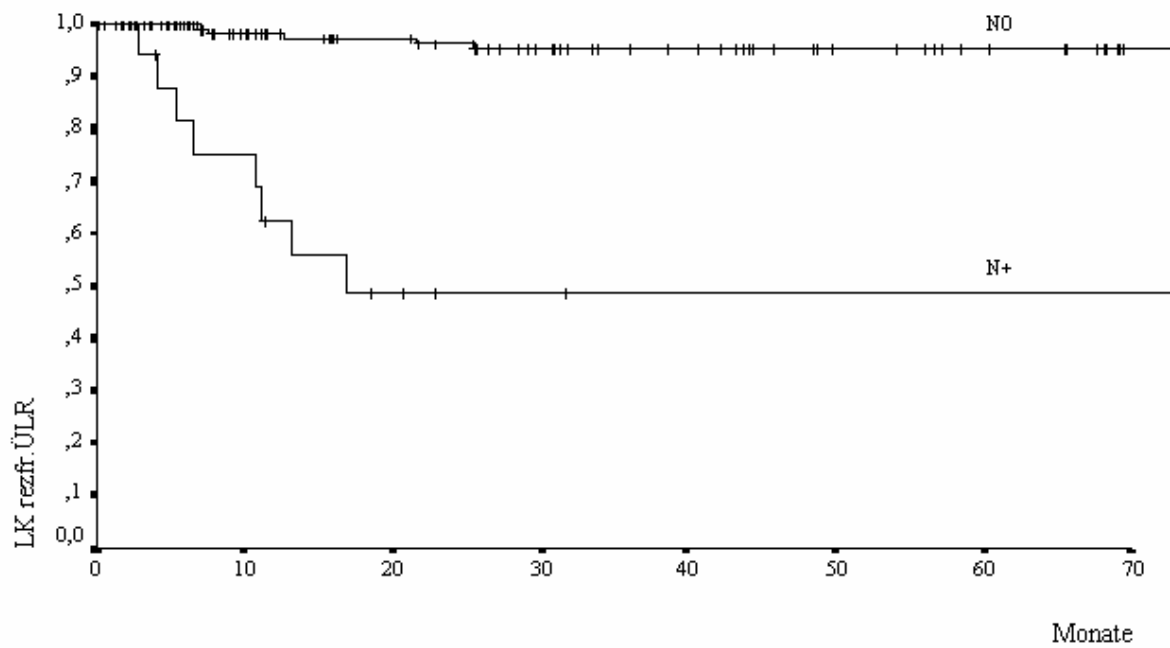


Abb.23: Lymphknotenrezidivfreie Überlebenschancen bei primär bestrahlten nodalnegativen (N<sub>0</sub>, n=151) und nodalpositiven (N<sub>+</sub>, n=19) Patienten (p<0,0001) ohne Carcinoma in situ

primär	N <sub>0</sub> (n=151)			N <sub>+</sub> (n=19)			p-Wert
	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
5-J ÜLR	<b>77,5</b>	(84,8-70,2)	3,7	<b>29,3</b>	(51,6-7,0)	11,4	<0,0001
5-J Lok.	<b>67,0</b>	(75,2-58,8)	4,2	<b>53,0</b>	(86,1-19,9)	16,9	=0,6098
5-J Lokoreg.	<b>65,8</b>	(74,0-57,6)	4,2	<b>30,8</b>	(54,5-7,1)	12,1	=0,0026
5-J LK	<b>95,4</b>	(99,3-91,5)	2,0	<b>48,8</b>	(73,9-23,7)	12,8	<0,0001
5-J Rez.	<b>62,1</b>	(70,5-53,7)	4,3	<b>26,2</b>	(47,4-5,0)	10,8	=0,0003
5-J Fern.	<b>90,6</b>	(96,3-84,9)	2,9	<b>45,5</b>	(72,2-18,8)	13,6	<0,0001

Tab.51: Auswertung der N-Stadien in der primären Bestrahlungsgruppe ohne Carcinoma in situ

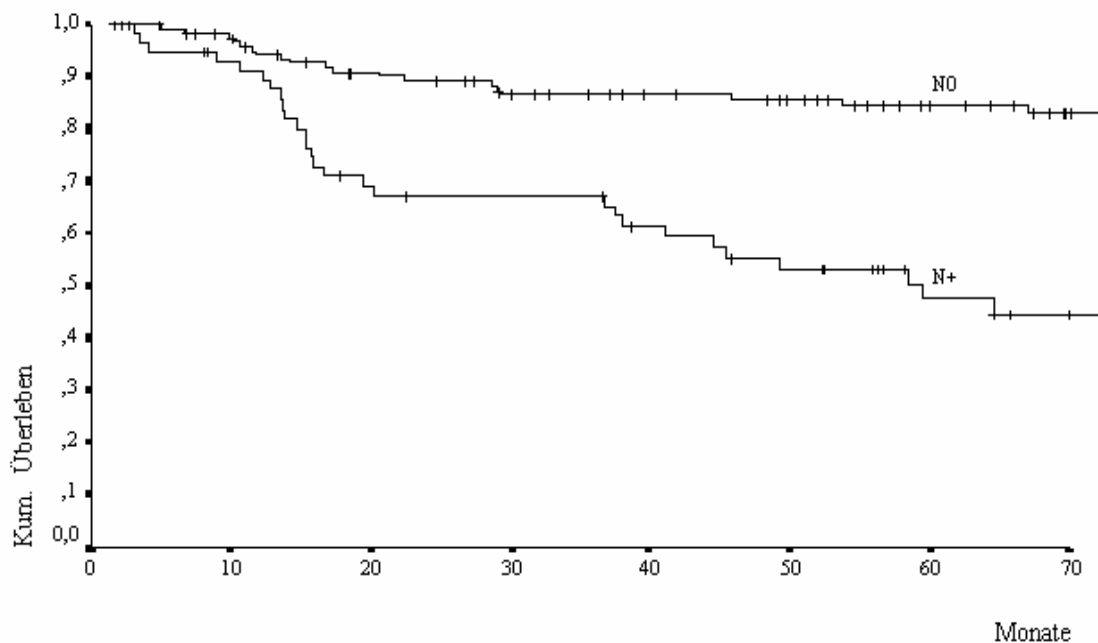


Abb.24: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ bestrahlten nodalnegativen (N<sub>0</sub>, n=131) und nodalpositiven (N<sub>+</sub>, n= 57) Patienten (p<0,0001) ohne Carcinoma in situ

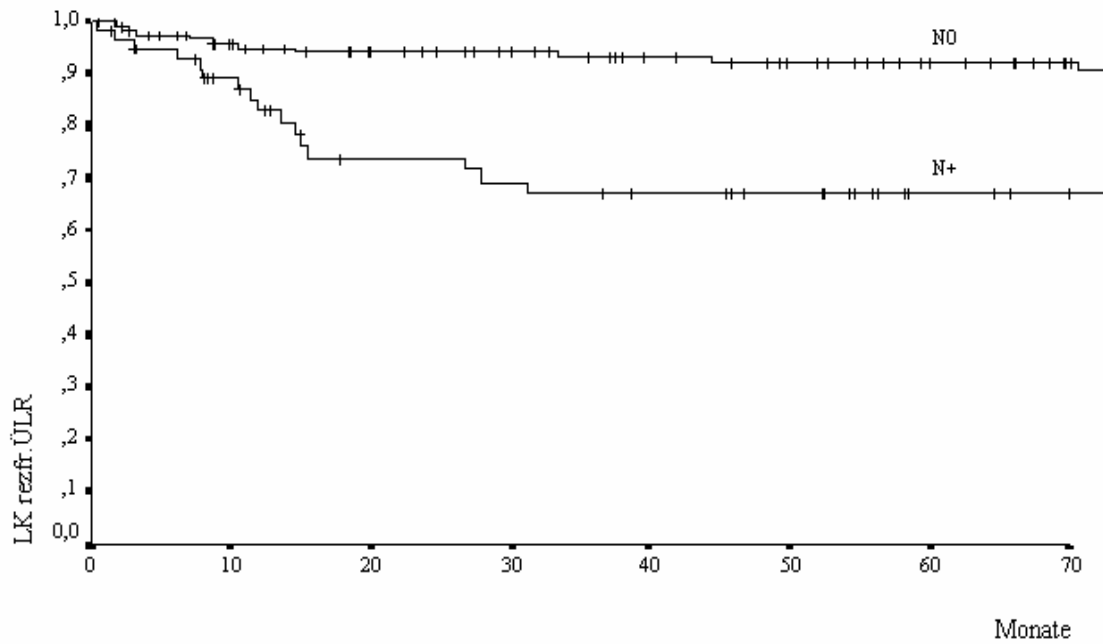


Abb.25: Lymphknotenrezidivfreie Überlebenschancen bei postoperativ bestrahlten nodalnegativen (N<sub>0</sub>, n=131) und nodalpositiven (N<sub>+</sub>, n=57) Patienten (p=0,0001) ohne Carcinoma in situ

post-operativ	N <sub>0</sub> (n=131)			N <sub>+</sub> (n=57)			p-Wert
	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
5-J ÜLR	<b>84,4</b>	(91,1-77,7)	3,4	<b>47,5</b>	(61,6-33,4)	7,2	<0,0001
5-J Lok.	<b>93,7</b>	(98,2-89,2)	2,3	<b>76,5</b>	(89,8-63,2)	6,8	=0,0008
5-J Lokoreg.	<b>88,1</b>	(94,0-82,2)	3,0	<b>58,4</b>	(72,3-44,5)	7,1	<0,0001
5-J LK	<b>92,1</b>	(97,2-87,0)	2,6	<b>67,1</b>	(80,4-53,8)	6,8	=0,0001
5-J Rez.	<b>82,2</b>	(89,1-75,3)	3,5	<b>45,2</b>	(59,1-31,3)	7,1	<0,0001
5-J Fern.	<b>90,7</b>	(96,2-85,2)	2,8	<b>74,2</b>	(89,3-59,1)	7,7	=0,0069

Tab.52: Auswertung der N-Stadien in der postoperativen Bestrahlungsgruppe ohne Carcinoma in situ

#### 4.6.6. Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

Täglich alternierende Bestrahlungen mit 2 Gy Maximaldosis ("alt 2") erzielten eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle nach 5 Jahren (54,2 % vs. 74,8 %,  $p = 0,0264$ ) als tägliche Bestrahlungen mit 2 Gy Herddosis ("2 Gy HD"). Bei der täglich alternierenden Verwendung von 2,5 Gy Maximaldosis ("alt 2,5") war der Unterschied nur mehr tendenziell (62,4 % vs. 74,8 %,  $p = 0,2158$ ).

Abbildung 26 und Tabelle 53 fassen diese Aussagen zusammen:

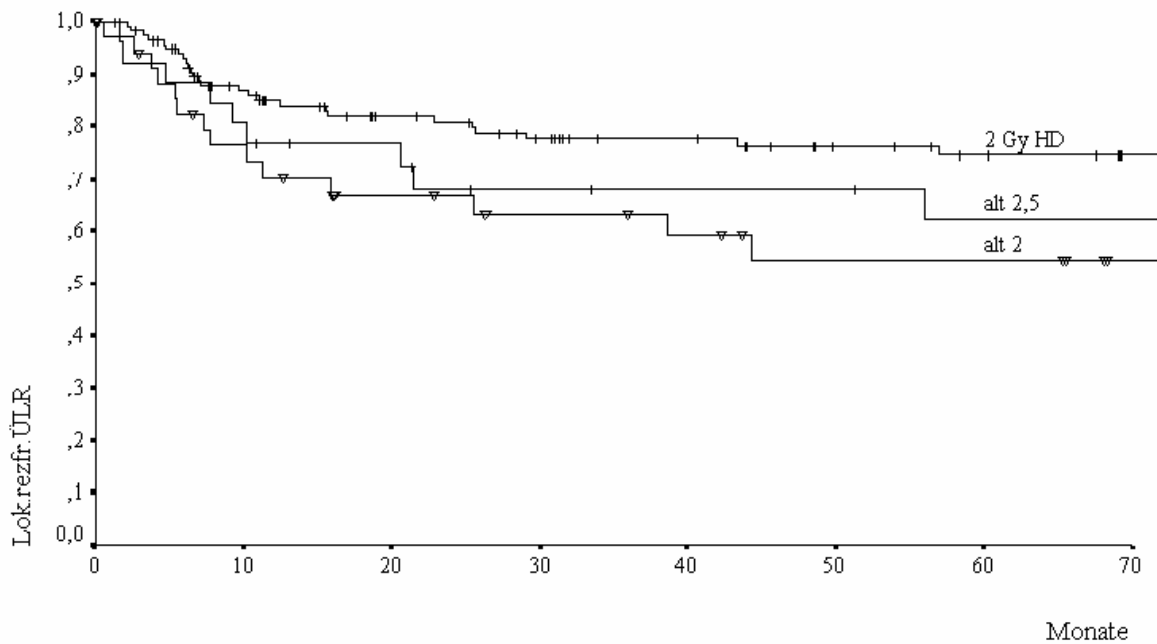


Abb.26: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei unterschiedlichen Bestrahlungstechniken in der primären Bestrahlungsgruppe mit Carcinoma in situ ("alt 2" vs. "2 Gy HD",  $p=0,0264$ , "alt 2,5" vs. "2 Gy HD",  $p=0,2158$ )

Technik	n	5-J Lok. (%)	95%-Konf.	S.E.
alt 2	37	<b>54,2</b>	(72,8-35,6)	9,5
alt 2,5	27	<b>62,4</b>	(82,4-42,4)	10,2
2 Gy HD	121	<b>74,8</b>	(83,4-66,2)	4,4

Tab.53: Lokalrezidivraten in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik in der primären Bestrahlungsgruppe mit Carcinoma in situ

Technik	n	5-J Lok. (%)	95%-Konf.	S.E.
alt 2	34	<b>89,1</b>	(100,0-77,5)	5,9
alt 2,5	13	<b>100,0</b>	-	-
2 Gy HD	150	<b>87,7</b>	(93,6-81,8)	3,0

Tab.54: Lokalrezidivraten in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik in der postoperativen Bestrahlungsgruppe mit Carcinoma in situ

In der postoperativen Bestrahlungsgruppe waren die entsprechenden Raten in etwa gleich bzw. bei wenigen untersuchten Patienten etwas besser (Tab.54).

#### 4.6.7. Abhängigkeit von der Verhornung

In der primären Bestrahlungsgruppe hatte die Verhornung eines Tumors als Ausdruck der Differenzierung gegenüber einem nicht verhornenden Tumor eine signifikant bessere tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate (Abb.27) und Wahrscheinlichkeit frei von regionären Rezidiven und Fernmetastasen zu bleiben zur Folge (Abb.28, S. 73).

Die folgenden Tabellen 55 (S. 73) und 56 (S. 74) fassen die Ergebnisse unter Angabe des p-Wertes für die primäre und postoperative Bestrahlungsgruppe zusammen.

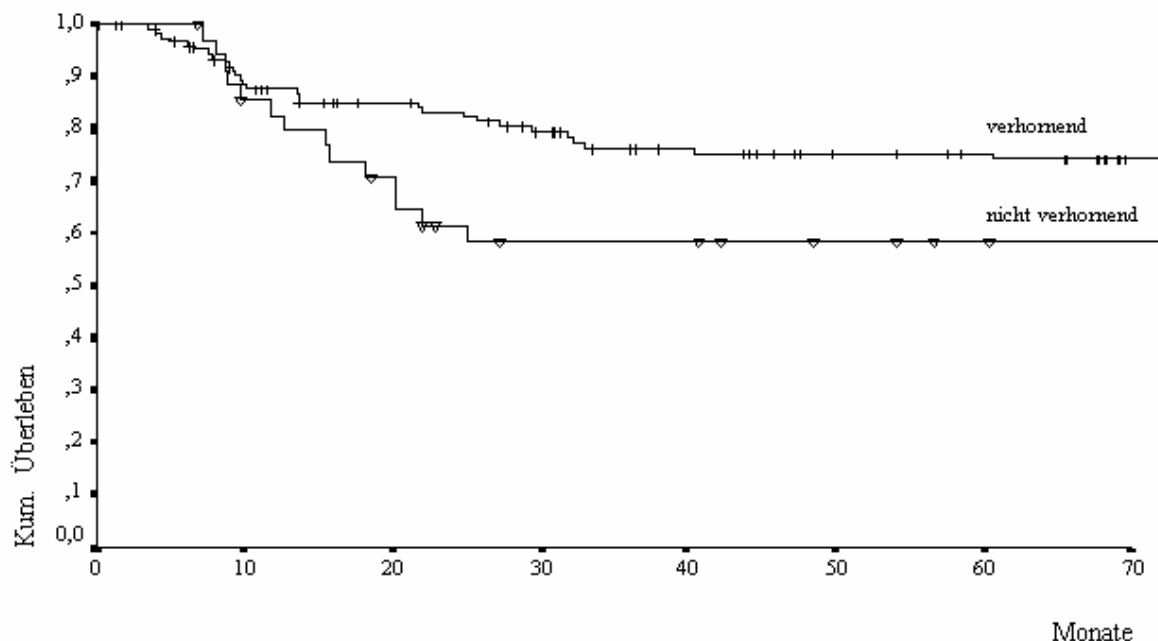


Abb.27: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei verhornenden (n=131) und nicht verhornenden (n=36) Karzinomen in der primären Bestrahlungsgruppe (p=0,0423)



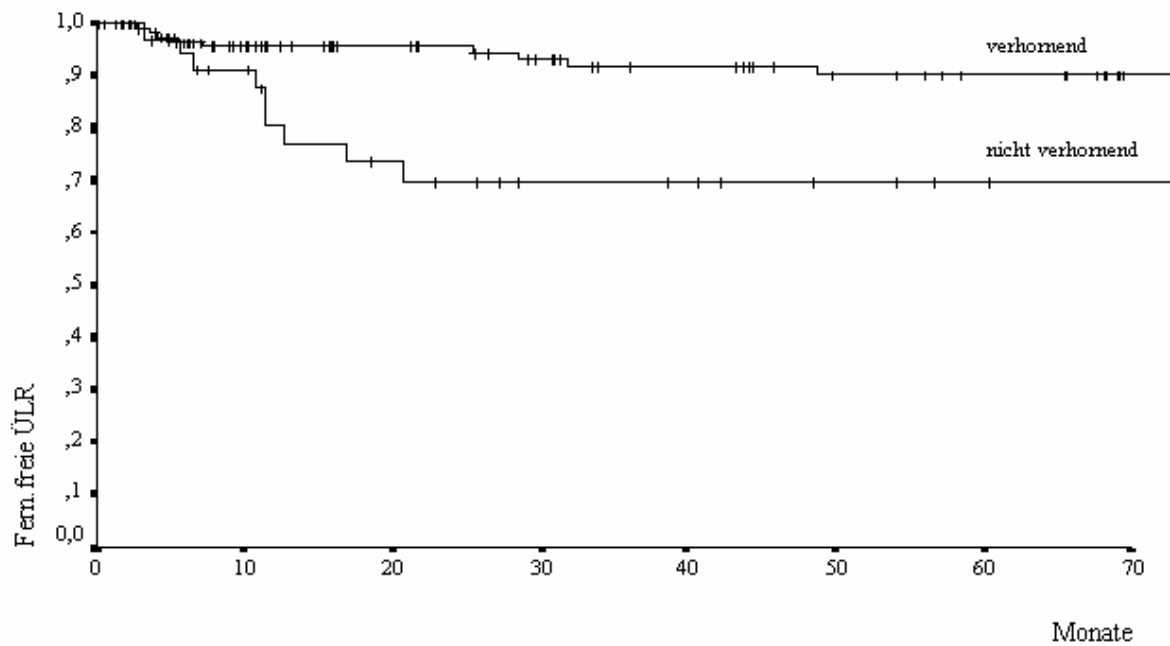


Abb.28: Fernmetastasenfreie Überlebenschancen bei verhornenden (n=131) und nicht verhornenden (n=36) Karzinomen in der primären Bestrahlungsgruppe (p=0,0020)

primär	verhornend (n=131)			nicht verhornend (n=36)			p-Wert
	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
5-J ÜLR	<b>75,6</b>	(83,6-67,6)	4,1	<b>58,3</b>	(75,2-41,4)	8,6	=0,0423
5-J Lok.	<b>67,0</b>	(76,0-58,0)	4,6	<b>60,8</b>	(79,0-42,6)	9,3	=0,5256
5-J LK	<b>93,0</b>	(98,1-87,9)	2,6	<b>79,0</b>	(94,1-63,9)	7,7	=0,0288
5-J Fern.	<b>90,3</b>	(96,6-84,0)	3,2	<b>70,0</b>	(86,7-53,3)	8,5	=0,0020

Tab.55: Vergleich verhornender und nicht verhornender Tumore in der primären Bestrahlungsgruppe

post-operativ	verhornend (n=158)			nicht verhornend (n=27)			p-Wert
	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
5-J ÜLR	<b>73,6</b>	(81,0-66,2)	3,8	<b>69,7</b>	(88,5-50,9)	9,6	=0,8347
5-J Lok.	<b>87,7</b>	(93,4-82,0)	2,9	<b>95,2</b>	(100-86,0)	4,7	=0,3162
5-J LK	<b>86,2</b>	(92,1-80,3)	3,0	<b>78,6</b>	(95,5-61,7)	8,6	=0,3652
5-J Fern.	<b>86,7</b>	(93,0-80,4)	3,2	<b>82,8</b>	(98,3-67,3)	7,9	=0,5359

Tab.56: Vergleich verhornender und nicht verhornender Tumore in der post-operativen Bestrahlungsgruppe

#### 4.6.8. Vergleich zwischen primärer und postoperativer Bestrahlung bei fortgeschrittenen Tumoren

Vergleicht man die fortgeschrittenen Tumoren ( $T_{3/4}$ ) in der primären und in der postoperativen Bestrahlungsgruppe hinsichtlich ihrer tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensrate (Abb.29) und ihrer lokalen Kontrolle nach 5 Jahren (Abb.30, S. 75), so erzielen die operierten Patienten jeweils hochsignifikant bessere Werte.

Einen Überblick über die Daten gibt Tabelle 57 (S. 75).

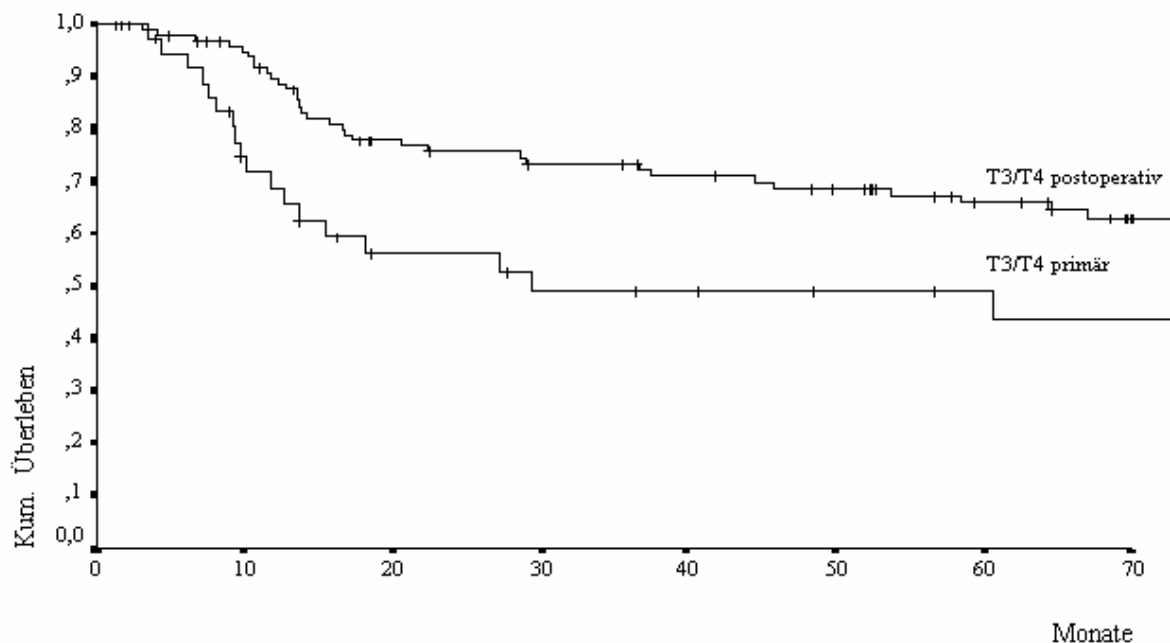


Abb.29: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär (n=39) und postoperativ (n=103) bestrahlten Karzinomen der  $T_{3/4}$ -Kategorie (p=0,0011)

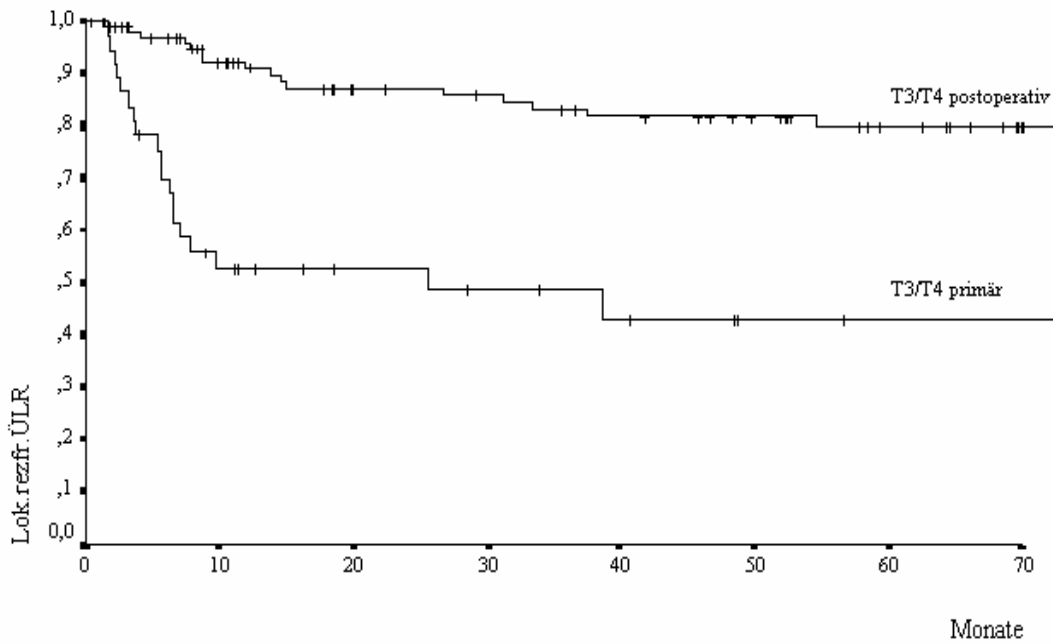


Abb.30: Lokalrezidivfreie Überlebenschancen bei primär (n=39) und postoperativ (n=103) bestrahlten Karzinomen der T<sub>3/4</sub>-Kategorie (p=0,0001)

T <sub>3/4</sub>	primär (n=39)			postoperativ (n=103)			p-Wert
	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	Rate (%)	95%-Konf.	S.E.	
5-J ÜLR	<b>49,1</b>	(66,5-31,7)	8,9	<b>65,3</b>	(75,1-55,5)	5,0	=0,0011
5-J Lok.	<b>43,2</b>	(61,4-25,0)	9,3	<b>80,1</b>	(89,0-71,3)	4,5	<0,0001

Tab.57: Vergleich primär und postoperativ bestrahlter fortgeschrittener Tumore (T<sub>3/4</sub>)

#### 4.6.9. Endgültige lokale Kontrollraten nach Salvage-Therapie

Tabelle 58 fasst die lokalen Kontrollraten nach 5 Jahren nach in der Regel chirurgischer Rezidivtherapie (Salvage-Therapie) in der primären Bestrahlungsgruppe zusammen (siehe auch 4.3.). Zusätzlich wird auch bei der glottischen T<sub>1</sub>-Kategorie und speziell der T<sub>1a</sub>-Kategorie angegeben, wie hoch diese Rate ausfällt, wenn man nur die stimmfunktionserhaltende Behandlung berücksichtigt (also eine Laryngektomie von der Auswertung ausschließt).

glottisch	<b>endgültige lokale 5-J Kontrollrate (%)</b>	95%-Konf.	S.E.
T <sub>1</sub> (alle)	<b>92,0</b>	(99,6-84,4)	3,9
T <sub>1</sub> (stimmerhaltend)	<b>87,9</b>	(97,1-78,7)	4,7
T <sub>1a</sub> (alle)	<b>95,3</b>	(100-88,8)	3,3
T <sub>1a</sub> (stimmerhaltend)	<b>92,9</b>	(100-85,1)	4,0
T <sub>1b</sub>	<b>76,4</b>	(100-46,0)	15,5
T <sub>2</sub>	<b>78,4</b>	(95,5-61,3)	8,7
T <sub>3</sub>	<b>52,9</b>	(76,6-29,2)	12,1
<b>supraglottisch</b>			
T <sub>1</sub>	<b>75,0</b>	(100-45,0)	15,3

Tab.58: Endgültige lokale Kontrolle nach Salvage-Behandlung

## 5. Diskussion

Vom 01.01.1970 bis 31.12.1995 wurden an der Passauer Klinik für Radioonkologie 382 Patienten mit Kehlkopfkarzinomen und mit einem Carcinoma in situ des Kehlkopfes in einem kurativen Behandlungsansatz bestrahlt. In 185 Fällen erfolgte eine primäre Bestrahlung, bei 197 Patienten eine postoperative Behandlung.

Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 4 Jahre.

### 5.1. Häufigkeitsverteilung der Tumoren von 1970-1995

Im Untersuchungszeitraum von 26 Jahren war bei der Häufigkeitsverteilung der Tumoren nur ein überweisungsbedingter Anstieg zu Beginn der Studie auszumachen. Im weiteren Verlauf konnte dann kein eindeutig ansteigender Trend, wie er in der Literatur gesehen wird (21), abgeleitet werden. Insbesondere war keine ansteigende Häufigkeit des Tumors bei Frauen zu verzeichnen, wie dies von verschiedenen Autoren (2,71) in erster Linie auf zunehmenden Zigarettenkonsum, aber auch auf eine zunehmende Gleichstellung hinsichtlich toxischer Arbeitsplatzbedingungen zurückgeführt wird.

### 5.2. Geschlechts- und Altersverteilung

Bei der Geschlechterverteilung überwog in dieser Studie noch bei weitem das männliche Geschlecht mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 15,3:1 bzw. einem Frauenanteil von 6,5 %. Diese Aussage findet sich auch noch in der älteren Literatur (126,174). Nach neueren amerikanischen Untersuchungen hat das Geschlechterverhältnis in den USA von 15:1 im Jahr 1956 auf weniger als 4:1 im Jahr 1996 abgenommen (2). Auch in Deutschland weisen Daten aus dem Saarländischen Krebsregister (77) auf eine eher ansteigende Tendenz des Frauenanteils hin, wobei dieser 1997 bei 16,7 % lag bzw. das Geschlechterverhältnis 6:1 betrug.

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs in der vorliegenden Studie lag bei 62,0 Jahre, wobei die Männer mit durchschnittlich 61,9 Jahren etwas jünger als die Frauen mit durchschnittlich 62,2 Jahren waren.

Dagegen war die postoperative Bestrahlungsgruppe mit einem Durchschnittsalter von 59,0 Jahren deutlich jünger als die Patienten mit primär durchgeführter Bestrahlungsbehandlung, die durchschnittlich 65,2 Jahre alt waren. Dies erklärt sich hauptsächlich aus der größeren Anzahl von Patienten, bei denen aus Altersgründen eine Operation mit den entsprechenden Risiken nicht mehr durchgeführt werden konnte.

Der Altersgipfel lag zwischen dem 55. und 71. Lebensjahr. 52,6 % der Patienten befanden sich in diesem Altersbereich. Älter als 70 Jahre waren 22,0 % der Patienten, 40 Jahre und jünger nur 3,1 %.

Zusammenfassend spiegeln die Altersangaben die Literaturangaben (72,154,169,174) wider. Allerdings kann die Meinung, dass Frauen in jüngeren Jahren statistisch häufiger erkranken (59,72), aus unseren Daten nicht abgeleitet werden. Vom 30. bis zum 49. Lebensjahr erkrankten 3 Frauen (12,0 %), vom 50. bis 69. Lebensjahr 14 Frauen (56,0 %) und vom 70. bis zum 89. Lebensjahr 8 Patientinnen (32,0 %).

### 5.3. Allgemeinzustand der Patienten

Der Allgemeinzustand der Patienten vor Strahlentherapie wurde in dieser Studie mit dem KARNOFSKY-Index (69,70) quantifiziert.

Danach konnten 99,5 % der Patienten ambulant behandelt werden. Der durchschnittliche Karnofsky-Index lag bei 85 %, wobei zwischen der primär bestrahlten und der postoperativ bestrahlten Gruppe kein wesentlicher Unterschied (durchschnittlich 84,9 % versus 85,5 %) bestand.

Bei anderen Autoren sind die behandelten Patienten ebenfalls meist in einem guten Allgemeinzustand. So berichten z.B. WANG et al. (163) bei einem Großteil von 1350 Patienten über einen Karnofsky-Index von 80 % und höher, bei einem allerdings recht hohen Anteil an frühen Kehlkopftumoren. In einer anderen großen Serie mit 847 supraglottischen Tumoren (143) hatten alle Patienten einen Karnofsky-Index größer als 70 %.

### 5.4. Risikofaktoren

Chronischer Tabakkonsum und Alkoholabusus nehmen eine Schlüsselrolle bei den Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Kehlkopfes ein (59,72,85,127).

94,9 % der Patienten mit ermittelbaren Risikofaktoren waren Raucher (davon 51,8 % mit mehr als 20 Zigaretten täglich starke Raucher) oder Exraucher, 3,3 % Nichtraucher. Chronischen Alkoholabusus gaben 27,8 % der Patienten an, 4,5 % berichteten über eine berufliche Exposition gegenüber möglichen karzinogenen Stoffen.

Die Angaben über die Zahl der Kehlkopfkrebskranken, die aktive Raucher sind oder waren, liegen in der durchgesehenen Literatur zwischen 83,9 und 98 % (72,85,148). Die eigenen Daten liegen in diesem Bereich.

Ähnliches gilt auch für den chronischen Alkoholabusus. Bis zu 62 % waren in verschiedenen Studien (72) starke Trinker. Chronischer Alkoholkonsum scheint dabei eher mit supraglottischen Tumoren verknüpft zu sein (72), wofür sich auch in dieser Untersuchung Hinweise ergaben (supraglottische Tumore in 28,6 % gegenüber glottischen Tumoren in 23,0 %).

Unter den beruflichen Risikofaktoren erwies sich die chronische Staubexposition bei Steinbrucharbeitern oder Steinmetzen am häufigsten. Aber auch die übrigen Patienten waren in verschiedenen Berufen häufig Stäuben ausgesetzt. Ein erhöhtes Kehlkopfkrebsrisiko bei chronischer Staubexposition (insbesondere Zementstaub) wurde auch von anderen Autoren (59,84,85,169) angegeben.

### 5.5. Erstsymptomatik

Häufigstes Erstsymptom bei Patienten mit Kehlkopftumoren war das Auftreten von Heiserkeit (80,6 %), gefolgt von Schluckbeschwerden (15,2 %) und Halslymphknotenschwellungen (2,3 %). Bei diesen Daten ist durch die subjektiv beeinflusste Angabe von Symptomen bei der Anamnese und die Überschneidung bei einzelnen Symptomgruppen eine größere Variabilität denkbar.

Die Verteilung der Erstsymptome der eigenen Patienten deckt sich mit den Ergebnissen von TRIZNA et al. (148), JØRGENSEN et al. (62) und CLASEN et al. (21).

Leitsymptom der Stimmlippenkarzinome (bei 95,3 %) und der subglottischen Tumore (bei 93,3 %) war die Heiserkeit. Schluckbeschwerden, Atemnot und Halslymphknotenschwellungen waren hier meist Zeichen der fortgeschrittenen Tumorerkrankung.

Schluckbeschwerden wiesen zwar in 93,1 % der Fälle auf ein supraglottisches Karzinom hin, noch häufiger trat allerdings bei dieser Region eine Heiserkeit als Erstsymptom auf. In diesem Fall lag aber meist bereits ein Spätsymptom vor.

Auch diese Daten können in der Literatur nachvollzogen werden (89).

Die durchschnittliche Dauer vom Zeitpunkt des Auftretens der Erstsymptome bis zur endgültigen Diagnosestellung betrug 5,1 Monate, wobei Zeitintervalle von länger als einem Jahr nicht berücksichtigt wurden. Solche Intervalle erschienen nicht generell plausibel und dürften z. T. von anderen Kehlkopffaffektionen herrühren. Nach Angaben von CLASEN et al. (21) betrug die Zeitdifferenz bis zur Diagnosestellung in den Jahren 1984 bis 1990 unter gleicher Voraussetzung immer jeweils über 100 Tage (in einer Spanne von 101 bis 125 Tagen), was nach wie vor als ausgesprochen unbefriedigend angesehen wird. Die eigenen Daten liegen mit durchschnittlich mehr als 150 Tagen noch deutlich höher.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse gewinnen Forderungen nach Vorsorgeuntersuchungen zumindest bei Risikopatienten, nach medizinischer Aufklärung oder nach Abklärung jeder Heiserkeit mit über zweiwöchiger Dauer durch den Hals-Nasen-Ohrenarzt, zur Prognoseverbesserung um so mehr an Gewicht (21,126).

Beim Stimmbandkarzinom war die Anamnesedauer, trotz der hierbei so charakteristischen Heiserkeit, mit durchschnittlich 5,1 Monaten nicht günstiger als bei supraglottischen Tumoren mit durchschnittlich 5,0 Monaten. Am längsten dauerte die Diagnose mit 7,5 Monaten bei subglottischen Tumoren. Bei frühen Tumoren war die Anamnesedauer mit durchschnittlich 4,7 Monaten kürzer als bei fortgeschrittenen Tumoren mit 5,6 Monaten.

Dies fanden auch RAITIOLA et al. (115) und unterstreicht nochmals die Wichtigkeit einer möglichst raschen Diagnose nach Auftreten eines Erstsymptoms.

## 5.6. Diagnostik

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie (10) sind zur prätherapeutischen Diagnostik bei Verdacht auf ein Kehlkopfkarcinom notwendig:

Der HNO-Status, die Lupenlaryngoskopie (Tumorausdehnung, Stimmlippenbeweglichkeit) oder Endoskopie, die Palpation des Halses, wobei auch auf präalaryngeale Lymphknoten zu achten ist, die Sonographie des Halses, die Panendoskopie zum Ausschluss eines Zweitumors, die Mikrolaryngoskopie (Tumorausdehnung, Infiltration), die Biopsie mit histologischer Begutachtung und eine Röntgen-Thoraxaufnahme zum Ausschluss von Lungenmetastasen. Die Computertomographie, Kernspintomographie und ein weiteres Tumorstaging wird in Einzelfällen als nützlich betrachtet.

Die prätherapeutische Diagnostik in dieser Studie wurde nach dem jeweils im Erhebungszeitraum gültigen Standard durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte eine endoskopische Untersuchung des Larynx in Narkose, histologische Sicherung durch Probeexzision, Palpation der Halsweichteile und die Durchführung einer Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen.

Seit etwa 1988 wurden alle Kriterien der obigen Leitlinien erfüllt. Schon relativ früh wurden in zunehmendem Maße die Computertomographie (seit ca. 1976) und auch die Kernspintomographie (seit ca. 1985) routinemäßig besonders bei primär bestrahlten und fortgeschrittenen Tumoren zur Beurteilung des Primärtumorsitzes und des regionären Lymphabflusses eingesetzt.

## 5.7. Histologie

Im Patientengut der Passauer Strahlenklinik fanden sich 358 invasive Karzinome. Von diesen waren 98,3 % Plattenepithelkarzinome.

Sogenannte seltene Larynxmalignome lagen in 1,7 % der Fälle vor:

Darunter befanden sich ein lymphoepitheliales Karzinom, der sog. Schmincke-Tumor, zwei verruköse Karzinome, der sog. Ackerman-Tumor und drei Adenokarzinome bzw. genauer mukoepidermoide Karzinome.

Nach Literaturangaben (16,72,144,158,169) sind 90 bis 99,6 % aller Larynxmalignome Plattenepithelkarzinome. Weniger als 1 % sind mukoepidermoide Karzinome (16), die sich aus den Zellen der Ausführungsgänge der kleinen Speicheldrüsen entwickeln. 1 bis 2 % sind verruköse Tumore, die ein charakteristisches benignes histologisches Bild aufweisen, aber zu ausgedehnten lokalen Destruktionen ohne Metastasierung führen können (59,157). Außerordentlich selten sind sehr frühzeitig metastasierende lymphoepitheliale Karzinome als Sonderform der undifferenzierten Karzinome des Nasenrachens (16,72).

Insgesamt entspricht die Häufigkeitsverteilung der Plattenepithelkarzinome und der seltenen Tumoren in dieser Studie den Literaturangaben.

KLEINSASSER hat 1963 die Vorerkrankungen des Larynxkarzinoms, die Plattenepithelhyperplasien, entsprechend ihrer Differenzierung in drei Grade eingeteilt (72). Dabei entspricht Grad III dem Carcinoma in situ, das eine obligate Präkanzerose darstellt, also unbehandelt mit hoher Wahrscheinlichkeit früher oder später in ein infiltrierendes Karzinom übergeht. Es finden sich irreversible Veränderungen des Epithels wie beim Karzinom (grobe Differenzierung und Schichtungsstörungen und Kernatypien), aber kein invasives Wachstum, also noch keine Infiltration durch die Basalmembran.

Vom Carcinoma in situ zu unterscheiden sind biologisch gleichartige erste Stadien des invasiven Wachstums, die als mikroinvasive Karzinome, Mikrokarzinome oder oberflächlich invasive Karzinome bezeichnet werden (59).

Im Passauer Patientenkollektiv fanden sich 24 Fälle mit einem Carcinoma in situ, worunter aus Übersichtlichkeitsgründen drei Tumoren mit eben beginnender Frühinvasion und drei mit möglicher Frühinvasion eingeschlossen wurden.

SMITT et al. (135) berichten über eine Häufigkeit des Carcinoma in situ von 1 bis 15 % von allen diagnostizierten glottischen Kehlkopfkarzinomen. Mit 10,8 % liegt auch die Häufigkeit der eigenen glottischen Fälle in dieser Bandbreite.

## 5.8. Tumordifferenzierungsgrad

1978 wurde von der UICC erstmals ein histopathologisches Grading (Tumordifferenzierungsgrad) als histologischer Malignitätsgrad eingeführt (151).



Da bei den Passauer Patienten erst ab etwa 1982 routinemäßig der Differenzierungsgrad bei jedem Kehlkopfkarcinom angegeben wurde und eine retrospektive Einteilung unsicher erschien, war der Anteil der Tumore mit einem unbekanntem Grading mit 23,5 % relativ hoch. Bei bekanntem Grading fanden sich mit 52,5 % am häufigsten Tumore mit mäßigem Differenzierungsgrad (G<sub>2</sub>). Selten waren in absteigender Häufigkeit schlecht differenzierte Fälle (14,0 %, G<sub>3</sub>), gut differenzierte Fälle (8,1 %, G<sub>1</sub>) und entdifferenzierte Fälle (2,0 %, G<sub>4</sub>). Demgegenüber war bei allen Patienten mit invasiven Karzinomen das Fehlen oder Vorhandensein einer Verhornung als Ausdruck der Tumordifferenzierung angegeben. 292 der invasiven Tumoren (81,6 %) wiesen eine Verhornung auf, bei 66 Tumoren (18,4 %) fehlte diese.

Erwartungsgemäß fand sich eine Abnahme des Gradings parallel zur Abnahme der Häufigkeit der Verhornung. G<sub>1</sub>-Tumoren zeigten in 100 % eine Verhornung, G<sub>2</sub>-Tumoren in 87,8 %, G<sub>3</sub>-Tumoren in 50 % und G<sub>4</sub>-Tumoren in 0 %. Bei Berechnungen in späteren Kapiteln (siehe 5.10.3., 5.10.4. und 5.10.6.) zum Einfluss der Tumordifferenzierung auf das Rezidivverhalten wurde die Verhornungstendenz eines Tumors verwendet.

In der Literatur finden sich ebenfalls am häufigsten Plattenepithelkarzinome mit mittlerem Differenzierungsgrad, wobei Raten von etwa 60 % angegeben werden (59), was im Bereich der Daten dieser Studie liegt. Ähnliches gilt für G<sub>3</sub>-Tumore, die in einer anderen Studie (120) in 15 % vorkamen.

Der Wert des Gradings wird durchaus kritisch gesehen (41,59,72), da bei der Bestimmung des histologischen Differenzierungsgrades keine einheitlichen Richtlinien vorliegen. Außerdem berücksichtigt der prätherapeutische Biopsiefund, insbesondere bei primär bestrahlten Patienten, nicht das wechselnde morphologische Bild fortgeschrittener Tumore. Nur in zwei Drittel der Fälle korreliert der Befund mit der postoperativen vollständigen Untersuchung des gesamten Larynxkarzinoms (59).

Einige Untersuchungen konnten immerhin beweisen, dass Kehlkopfkarcinome mit geringem Differenzierungsgrad wesentlich schlechtere Überlebensaussichten hatten und früher metastasierten als hochdifferenzierte Krebse (72).

Insbesondere GLANZ (40) hat an Schnittserien von Operationspräparaten ein postoperatives Gradingssystem zur Bestimmung des histologischen Malignitätsgrades beschrieben, welches neben der Differenzierung des Tumors andere statistisch sicher relevante morphologische Kriterien benutzt und einen genaueren Versuch der Prognosestellung beim Larynxkarzinom ermöglicht.

## 5.9. Stadieneinteilung

Der Larynx war 1958 zusammen mit der Mamma das erste Organ, für das die UICC eine Empfehlung für die klinische Stadienklassifikation von Krebserkrankungen veröffentlichte (151).

In der vorliegenden Studie wurden alle Tumore nach dem TNM-System der UICC gemäß der 5. Auflage von 1997 klassifiziert (151), welche die Zustimmung aller nationalen TNM-Komitees hat.

Bei allen postoperativen Patienten lag ein sog. pT-Stadium vor, also eine histopathologische Klassifikation. Eine klinische Klassifikation (cT-Stadium) wurde in der Regel bei allen primär bestrahlten Kehlkopftumoren angewendet.

Problematisch ist bei der klinischen Klassifikation, dass in eine bestimmte Kategorie eingeordnete Tumore in keinem geringen Prozentsatz unterschätzt werden und nach pathohistologischer Aufarbeitung höhergestuft werden müssen.

Nach Literaturangaben liegt hierbei der Prozentsatz bei bis zu 63 % (40,59). Deswegen wurden insbesondere von GLANZ und anderen Autoren (42,100) verbesserte prätherapeutische Klassifizierungen entwickelt und getestet. Allerdings hat sich das TNM-System zur Kommunikation unter Ärzten und Institutionen bewährt (59).

### 5.9.1. Verteilung nach T-Kategorien

Blickt man auf die T-Kategorie, so fanden sich 242 Patienten (63,4 %) mit frühen Stadien ( $T_{cis}$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ) und 140 Patienten (36,6 %) mit fortgeschrittenen Stadien ( $T_3$ ,  $T_4$ ).

Erwartungsgemäß überwogen bei den postoperativ bestrahlten Patienten die fortgeschrittenen Stadien, da diese in der Regel eine Operation erfordern.

Die T-Kategorien verteilten sich auf  $T_{cis/1}$ -Tumoren mit 31,2 %,  $T_2$ -Tumoren 31,7 %,  $T_3$ -Tumoren 21,7 % und  $T_4$ -Tumoren mit 15,4 %. Diese Verteilung entspricht damit recht genau den in der Literatur angegebenen Werten (59).

### 5.9.2. Verteilung nach regionären Metastasen

Insgesamt wurden bei Erstdiagnose bei 76 Patienten (19,9 %) Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, wovon 77,6 % histologisch gesichert waren. Bei VERMUND et al. (158) werden ähnliche Raten eines Lymphknotenbefalls von 17,6 bzw. 26,3 % in zwei vergleichbaren, großen Patientenkollektiven angegeben.

Glottische Tumoren entwickelten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur in 8,5 % der Fälle Lymphknotenmetastasen, subglottische in 13,3 % und supraglottische Tumore mit 36,4 % mit Abstand am häufigsten. Während bei den glottischen Tumoren die Metastasenhäufigkeit mit zunehmendem Tumorstadium ( $T_{cis/1}$ : 0 %,  $T_2$ : 8,3 %,  $T_3$ : 13,7 %,  $T_4$ : 38,9 %) stark anstieg, war diese bei supraglottischen Tumoren im Stadium  $T_1$  und  $T_2$  mit 43,8 % bzw. 40,8 % sehr hoch, im  $T_3$ - und  $T_4$ -Stadium mit 32,1 % bzw. 28,9 % niedriger.

In der Literatur wird für supraglottische Tumore pauschal eine regionäre Metastasierungsrate zum Diagnosezeitpunkt von 23 bis 50 % angegeben (72,120,127,161). Nach supraglottischen T-Kategorien unterteilt finden sich bei  $T_1$ -Tumoren 16,1 bis 34,5 %, bei  $T_2$ -Tumoren 20,7 bis 43 %, bei  $T_3$ -Tumoren 28,6 bis 55 % und bei  $T_4$ -Tumoren 44,9 bis 65 % regionäre Metastasen (34,43,72,161).

Pauschal wurden für glottische Tumoren regionäre Metastasierungsraten von 4,6 bis 16 % angegeben. Bei glottischen  $T_1$ -Tumoren sind Lymphknotenmetastasen mit 0 bis 2 % außerordentlich selten. Bei  $T_2$ -Tumoren liegen die Raten zwischen 1,7 und 10 % und bei  $T_3$ - und  $T_4$ -Karzinomen zwischen 10,5 und 40 % (9,34,35,43,72,96,161).

Für subglottische Tumoren werden Raten von 5 bis 40 % (59,78,96,127,161,169) berichtet.

Bilaterale Lymphknotenmetastasen entwickelten sich bei den Passauer Patienten in 9,2 % zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. In der Literatur wird diesbezüglich eine Häufigkeit von 8 bis 16 % (89,96) angegeben.

Meist stimmen die eigenen Raten mit den Literaturangaben überein. Allerdings fanden sich bei supraglottischen  $T_1$ - und  $T_2$ -Tumoren häufiger regionäre Metastasen als bei  $T_3$ - und  $T_4$ -Karzinomen. Dies könnte daran liegen, dass einige weitere nodalpositive Fälle aufgrund der Haupttumormasse zu den glottischen  $T_4$ -Tumoren gerechnet wurden, in Wirklichkeit aber von der supraglottischen Region ausgingen. Außerdem werden heute von der Supraglottis z.B. in den Zungengrund infiltrierende Tumore nicht mehr als  $T_4$ - sondern als  $T_2$ -Tumore klassifiziert, was zu Verschiebungen der Häufigkeit des Lymphknotenbefalls führen kann.

### 5.9.3. Verteilung nach der Larynxetage

Die Verteilung der Tumore nach der Larynxetage ergab am häufigsten glottische Karzinome (55,8 %), gefolgt von supraglottischen Tumoren (40,3 %) und den seltenen subglottischen Tumoren (3,9 %).

Dies bestätigt sich auch insbesondere in der deutschen Literatur (9,35,59,169).

Höhere Häufigkeiten von supraglottischen Tumoren werden z. B. aus China und Tunesien gemeldet (72).

In 37 Fällen fanden sich sog. transglottische Karzinome (3-Etagen-Tumore), wobei bereits 13 Fälle (35,1 %) bei der Primärdiagnose lymphogen metastasiert waren. Dies stimmt mit den in der Literatur angegebenen regionären Metastasierungsraten von 30 bis 50 % (59,169) gut überein.

## 5.10. Rezidivverhalten

### 5.10.1. Allgemeines

Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten mit den in der Literatur angegebenen Behandlungsergebnissen ist nur unter Vorbehalt möglich.

Infolge von Unterschieden in der Zusammensetzung der Patientenkollektive, unterschiedlichen Stadieneinteilungen, besonderen Ausschlusskriterien, variierenden Bestrahlungs- und Operationsrichtlinien und schließlich abweichenden oder mangelnden Definitionen von Studienendpunkten und unterschiedlicher Verwendung von statistischen Verfahren kann eine zum Vergleich notwendige exakte Standardisierung nicht immer vorgenommen werden.

Auch bei den eigenen Daten muss bei einem Erhebungszeitraum von 26 Jahren selbstverständlich immer, um Überinterpretationen zu vermeiden, kritisch die heterogene Zusammensetzung des Krankengutes im Hinblick auf die Operations- und Bestrahlungsindikationen, die Operations- und Bestrahlungstechniken (einschließlich Dosiskonzepten) oder die pathohistologische Aufarbeitung bedacht werden.

Anzumerken bleibt auch die in den Untergruppen vorliegende niedrige Fallzahl mit entsprechend reduzierter statistischer Aussagekraft.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es in erster Linie, im Sinne der Qualitätssicherung an der eigenen Institution, zu überprüfen, ob die durchgeführten Behandlungen dem allgemeinen Standard entsprechen.

### 5.10.2. Rezidivraten im Gesamtkollektiv und in den Bestrahlungsgruppen

Von den 382 behandelten Patienten entwickelten 118 Patienten (30,9 %) ein Erstrezidiv im Beobachtungszeitraum. Bei den primär bestrahlten Patienten waren es 34,6 %, bei den postoperativ bestrahlten 27,4 %. Die lokale Rezidivrate betrug, bezogen auf das Gesamtkollektiv 17,8 % (primär 26,5 % vs. postoperativ 9,6 %), die regionäre Rezidivrate 10,2 % (primär 7,0 % vs. postoperativ 13,2 %) und die Fernmetastasierungsrate 10,5 % (primär 9,7 % vs. postoperativ 11,2 %).

RÜBE et al. (119) geben bei primär bestrahlten Patienten in einem in der Zusammensetzung ähnlichem Patientenkollektiv eine Gesamtrezidivrate von 43,1 %, eine lokale Rezidivrate von

33,9 %, eine regionäre Rezidivrate von 6,7 % und eine Fernmetastasenrate von 4,2 % an. Der gleiche Autor (120) fand bei postoperativ bestrahlten Patienten eine Gesamtrezidivrate von 31,0 %, eine lokale Rezidivrate von 13,8 %, eine regionäre Rezidivrate von 11,7 % und eine Fernmetastasierungsrate von 17,9 %. In der Größenordnung sind diese Daten mit den eigenen vergleichbar.

Bemerkenswert ist auch, dass supraglottische Tumoren eine etwa 5-fach höhere regionäre Rezidivrate aufwiesen als glottische (19,5 % vs. 3,8 %), während bei den Lokalrezidiven die glottischen Tumoren im Vordergrund standen (18,3 % vs. 14,9 %).

MEYER et al. (101) ermittelten eine doppelt so hohe regionäre Halslymphknotenmetastasenrate bei den supraglottischen gegenüber den glottischen Tumoren, wobei auch hier bei den glottischen Tumoren die Lokalrezidive am häufigsten waren.

Allgemein traten Rezidive durchschnittlich nach 16,6 Monaten auf, wobei primär bestrahlte Patienten früher als postoperativ bestrahlte betroffen waren (durchschnittlich 14,2 Monate vs. 19,5 Monate). Nach 2 Jahren waren 77,1 % und nach 3 Jahren 86,4 % der Rezidive manifest. 2,5 % der Rezidive traten kurz nach einem Intervall von 5 Jahren auf (sog. Spätrezidive). Auch bei vielen anderen Autoren (52,74,79,119,120) waren fast alle Rezidive innerhalb von 5 Jahren aufgetreten. Wie später (siehe 5.13.) aber noch gezeigt wird, berechtigt dies wegen möglicher Zweitumore nicht, nach diesem Zeitraum die Nachsorge einzustellen.

### 5.10.3. Lokale Rezidive und lokale Kontrolle

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs nach Primärtherapie betrug für alle Patienten 15,3 Monate. Bei TERHAARD et al. (145) findet man für glottische und supraglottische T<sub>3/4</sub>-Tumore, die sowohl alleinig als auch postoperativ bestrahlt wurden, einen Durchschnittswert von 8,2 Monaten. Der entsprechende Wert betrug in dieser Studie 12,4 Monate.

Die Rate der lokalen Rezidive stieg mit fortschreitender Tumorausdehnung an (T<sub>cis/1</sub> 11,8 %, T<sub>2</sub> 15,4 %, T<sub>3</sub> 22,2 %, T<sub>4</sub> 28,8 %). Bei VERMUND et al. (158) findet sich bei vergleichbaren Daten ein entsprechender Sachverhalt.

Nach getrennter Untersuchung der glottischen und supraglottischen Tumore zeigte sich bei den lokal ausgedehnten Tumoren in beiden Bestrahlungsgruppen eine schlechtere lokale Kontrolle als bei den früheren Stadien. Dies erbrachten auch teilweise mit signifikantem Unterschied die berechneten lokalen Kontrollraten nach 5 Jahren.

Beim Vergleich der postoperativ mit den primär bestrahlten Patienten fand sich bei ersteren ein deutlich geringerer Anteil an der Gesamtzahl von Lokalrezidiven (27,9 % vs. 72,1 %). Auch bei der gesonderten Betrachtung der T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Tumore war die lokale Rezidivrate bei den operierten Fällen mit 15,5 % deutlich niedriger als bei den nicht operierten mit 48,7 %. Wurde die lokale Kontrolle nach 5 Jahren berechnet, so fand sich dementsprechend ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten der operierten Patienten (80,1 % vs. 43,2 %,  $p < 0,0001$ ).

Dies steht im Einklang mit der Forderung fortgeschrittene Tumore in der Regel zuerst einer Operation ggf. mit Nachbestrahlung zuzuführen (10).

Bei den postoperativ bestrahlten Patienten hatte eine Lymphknotenmetastasierung bei Erstdiagnose nach 5 Jahren eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle (93,7 % vs. 75,5 %,  $p = 0,0008$ ) zur Folge, während der Unterschied bei den primär bestrahlten Patienten nicht signifikant war (67,0 % vs. 53,0 %,  $p = 0,6098$ ).

WALL et al. (160) fanden bei primär bestrahlten und HAHN et al. (48) bei primär und kombiniert bestrahlten supraglottischen Tumoren ebenfalls eine niedrigere lokale Kontrollrate bei nodalpositiven Patienten. Dagegen gaben FREEMAN et al. (38) beim genauen Vergleich der einzelnen T-Stadien, die ein wichtiger Einflussfaktor für die lokale Kontrolle sind, keinen Hinweis auf eine Verschlechterung der lokalen Kontrolle bei nodalpositiven Patienten an.

Die Autoren sehen daher keine Indikation für eine aggressivere Behandlung des Primärtumorsitzes in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose. Aus den eigenen Daten kann infolge von niedrigen Fallzahlen beim notwendigen Vergleich der einzelnen T-Stadien diesbezüglich keine Empfehlung abgegeben werden.

Bei den eher schlecht differenzierten, nicht verhornenden Plattenepithelkarzinomen bestand bei der lokalrezidivfreien 5-Jahresüberlebensrate sowohl in der postoperativen als auch in der primären Bestrahlungsgruppe kein signifikanter Unterschied gegenüber den verhornenden Tumoren (primär: 60,8 % vs. 67,0 %,  $p = 0,5256$ , postoperativ: 95,2 % vs. 87,7 %,  $p = 0,3162$ ). Aussagen darüber, ob die lokale Kontrolle durch den Grad der Differenzierung beeinflusst werden kann, waren in der verfügbaren Literatur nicht zu finden.

Einen besonderen Fall des Tumorprogresses (in dieser Studie zu den Lokalrezidiven gerechnet) stellt das sog. parastomale Rezidiv dar. Es entwickelte sich in vier Fällen (5,9 %), typischerweise nach Laryngektomie, aber auch in vier Fällen (5,9 %) nach primärer Bestrahlung tracheotomierter Patienten. In der Regel lag ein ausgedehnter subglottischer Tumoranteil vor. Eine einheitliche Behandlung des Tracheostomas erfolgte aufgrund der verschiedenen Bestrahlungstechniken nicht.

Insgesamt betrug die Rate parastomaler Rezidive 11,9 %.

In der Literatur (59,66,72,99,120,136,161,173) werden Raten zwischen 1,7 und 15 % nach Laryngektomie angegeben. Parastomale Rezidive werden häufig bei fortgeschrittenen glottischen Tumoren mit deutlicher subglottischer Ausbreitung, subglottischen Tumoren und bis zur Glottis ausgedehnten supraglottischen Tumoren gefunden (161).

Gesicherte Erkenntnisse zur Ätiologie liegen nicht vor. Als prädisponierende Hauptfaktoren werden die Mikrometastasierung in die tiefen zervikalen Lymphknoten, die inkomplette Entfernung des Primärtumors am trachealen Resektionsrand, die tracheostomiebedingte Tumorzellimplantation in die Trachealschleimhaut sowie die Entwicklung eines Zweittumors angesehen (99).

Die Entwicklung eines parastomalen Tumors bedeutete für die eigenen Patienten eine vital bedrohliche Situation, denn keiner dieser Tumoren konnte kontrolliert werden. Diese ausgesprochen schlechte Prognose wird auch von anderen Autoren (72,99,136) bestätigt.

Eine effiziente Prophylaxe oder Therapie und damit Prognoseverbesserung scheint bisher kaum möglich zu sein. Die vorgeschlagenen Maßnahmen reichen von zusätzlicher Entfernung der tiefen beidseitigen zervikalen Lymphknotengruppen (Lymphknoten der Rekurrenzkette, der paraösophagealen Lymphknoten sowie der prä- und paratrachealen Lymphknoten) neben der gewöhnlichen Neck dissection bei supra- und subglottischen pT<sub>3</sub>- und pT<sub>4</sub>-Tumoren über ausgedehnte mediastinale Dissektionen bei Tracheostomabefall bis zur strahlentherapeutischen Erfassung des Stomas einschließlich der paratrachealen Lymphknoten und des oberen Mediastinums bei entsprechenden Risikofaktoren (2,5,59,99,161).

#### 5.10.4. Lymphknotenrezidive und regionäre Kontrolle

Regionäre Rezidive traten häufiger bei den fortgeschrittenen T-Stadien auf ( $T_{cis/1}$  5,0 %,  $T_2$  11,4 %,  $T_3$  13,6 %,  $T_4$  13,6 %). Sie kamen am häufigsten ipsilateral (79,5 % aller Lymphknotenrezidive) vor. Dies deckt sich mit den Angaben von anderen Autoren (101,158). Ähnlich wie bei TERHAARD et al. (145) traten Lymphknotenrezidive nach durchschnittlich 14 Monaten auf.

Wenn ein Patient bei Erstdiagnose bereits eine Metastasierung in die Lymphknoten aufwies, hatte dies auf die regionäre Kontrolle einen wesentlichen Einfluss (der Einfluss auf die Überlebensraten und andere Rezidivraten wird im Abschnitt 5.10.5. dargestellt):

Immerhin 31,6 % der nodalpositiven Patienten entwickelten ein Lymphknotenrezidiv, während dies nur bei 4,9 % der nodalnegativen Patienten geschah. Wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, nach 5 Jahren frei von einem Lymphknotenrezidiv zu bleiben, war diese bei nodalpositiven Patienten in der primären und postoperativen Bestrahlungssituation dementsprechend jeweils hochsignifikant niedriger als bei nodalnegativen Patienten (primäre Bestrahlungsgruppe: 48,8 % vs. 95,4 %,  $p < 0,0001$  und postoperative Bestrahlungsgruppe: 67,1 % vs. 92,1 %,  $p = 0,0001$ ).

Auch SHIMM und COULTHARD (128) konnten bei postoperativ bestrahlten supraglottischen Tumoren einen signifikanten Einfluss des positiven Lymphknotenstatus auf die Wahrscheinlichkeit der regionären Tumorkontrolle feststellen, ebenso RÜBE et al. (120) bei postoperativ bestrahlten Patienten mit glottischen und supraglottischen Karzinomen. VERMUND et al. (158) zeigen ebenfalls den überragenden Einfluss des primären N-Stadiums im Hinblick auf die regionäre Kontrolle ( $N_0$ : 86,6 %,  $N_+$ : 43,6 %).

Die 5-Jahreswahrscheinlichkeit lymphknotenrezidivfrei zu bleiben, war in der primär bestrahlten Gruppe bei verhornenden signifikant höher als bei nicht verhornenden Tumoren (93,0 % vs. 79,0 %,  $p = 0,0288$ ). In der postoperativen Gruppe war der Unterschied allerdings nicht signifikant (86,2 % vs. 78,7 %,  $p = 0,3652$ ). Einflüsse auf die regionäre Kontrolle durch die Tumordifferenzierung beschrieben auch RÜBE et al. (119,120) und YUEN et al. (172).

#### 5.10.5. Einfluss des Lymphknotenbefalls bei Erstdiagnose auf die Prognose

Der Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose hatte einen wesentlichen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Überlebens und auf die Kontrolle der Erkrankung sowohl in der primären als auch postoperativen Bestrahlungssituation. Simultane Radiochemotherapie-Protokolle sollen heute zur Verbesserung der lokoregionären Kontrolle beitragen (10).

In der primären Bestrahlungssituation hatten  $N_0$ -Fälle eine hochsignifikant bessere tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate (77,5 % vs. 29,3 %,  $p < 0,0001$ ) als nodalpositive Fälle ( $N_+$ -Fälle). Auch die Wahrscheinlichkeit, nach 5 Jahren lokoregionär und insgesamt rezidivfrei zu bleiben, war bei  $N_0$ -Fällen deutlich besser (65,8 % vs. 30,8 %,  $p = 0,0026$  und 62,1 % vs. 26,2 %,  $p = 0,0003$ ).

Auch in der postoperativen Bestrahlungssituation war die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate bei  $N_0$ -Fällen signifikant besser (93,7 % vs. 76,5 %,  $p = 0,0008$ ). Die gesamtrezidivfreie Zeit nach 5 Jahren betrug bei  $N_0$ -Fällen 82,2 % und bei  $N_+$ -Fällen nur 45,2 % ( $p < 0,0001$ ).

Bestätigt werden diese Ergebnisse von verschiedenen anderen Autoren (23,107,119,161), wobei in der primären Bestrahlungsgruppe bei  $N_0$ -Fällen lokoregionäre Kontrollraten nach 5 Jahren von 41,3 bis 69 % und bei  $N_+$ -Fällen von 11,9 bis 43 % angegeben werden.

In einem ähnlichen Größenverhältnis wie bei den eigenen Daten errechnen auch SKOLYSZEWSKI et al. (132) eine gesamtrezidivfreie Wahrscheinlichkeit bei N<sub>0</sub>-Fällen von 70,3 % und N<sub>+</sub>-Fällen von 28,6 % bei primär bestrahlten Patienten und RÜBE et al. (120) von 79,4 % bei N<sub>0</sub>-Fällen und 38,6 % bei N<sub>+</sub>-Fällen bei postoperativ bestrahlten Patienten.

### 5.10.6. Fernmetastasen

Insgesamt traten bei 52 Patienten (13,6 %) im gesamten Verlauf der Karzinomerkrankung Fernmetastasen auf. Am häufigsten waren dabei Lungenmetastasen (54,1 %), gefolgt von Hautmetastasen (19,7 %), Leber- und Knochenmetastasen (jeweils 6,6 %), Hirnmetastasen und axilläre Lymphknotenmetastasen (jeweils 4,9 %) und je einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung (1,6 %) und pulmonalen Lymphangiosis (1,6 %).

Betrachtet man nur die Häufigkeit von Fernmetastasen als Erstrezidiv, betrug die Rate, bezogen auf das Gesamtkollektiv, 10,5 %.

In der Literatur werden relativ stark schwankende Fernmetastasierungsraten von 2 bis 28 % (52,81,94,125,128,145,171,173) angegeben, wobei auch am häufigsten Lungenmetastasen (52,72,81,128,136,171) genannt werden, gefolgt von Hautmetastasen oder Knochen- und Lebermetastasen (101,136). Eine ebenfalls relativ hohe Rate von 8 % an eher ungewöhnlichen Axillametastasen findet sich bei SPAULDING et al. (136).

Ganz allgemein ist die Beurteilung, ob eine Fernmetastasierung vorliegt, problematisch, da meist keine Histologiegewinnung wegen der oft aussichtslosen lokoregionären Situation oder des oft deutlich reduzierten Allgemeinzustands der Patienten durchgeführt wird. Autopsien wurden in dieser Studie nur bei drei Patienten in Erfahrung gebracht. Grundsätzlich ist es daher möglich, dass Fernmetastasen von einem unbekanntem oder bekannten, nicht selten auftretenden Zweitumor herrühren und insbesondere vermeintliche Lungenmetastasen einem primären Lungentumor entsprechen können.

In dieser Studie wurden die sehr häufig als Erstrezidiv auftretenden Lungenmetastasen in drei Gruppen unter der Verwendung der Kriterien für Lungenmetastasen beim Larynxkarzinom von KLEINSASSER (72) eingeteilt. Dabei ergaben sich 4 x histologisch gesicherte Lungenmetastasen. In 10 Fällen fanden sich typische und in 15 Fällen suspektere Erscheinungsformen von Lungenherden, die als pulmonale Metastasen gewertet wurden. Insbesondere durch die letzte Gruppe kann eine erhöhte Lungenmetastasenrate vorgetäuscht werden.

Im Gegensatz zu den Ausführungen von KLEINSASSER (72) und auch ZUPPINGER (174) traten Fernmetastasen als Erstrezidiv relativ häufig ohne gleichzeitige regionäre Metastasierung auf (in 82,1 %). Möglicherweise drückt sich hier auch eine Überschätzung der eigenen Fern- bzw. Lungenmetastasenrate aus.

Auch die Raten anderer Autoren liegen bei einer großen Schwankungsbreite unter diesem Wert:

HOEKSTRA et al. (52) geben hier zum Beispiel 28,6 % an, RÜBE et al. (120) 63,6 % und YUCEL et al. (171) 47 %.

Wie auch bei YUEN et al. (173) fand sich ein wesentlicher Einfluss des Lymphknotenbefalls bei Erstdiagnose auf die Wahrscheinlichkeit der Fernmetastasierung. Bei nodalpositiven Patienten kam es zu einer deutlich höheren Fernmetastasierungsrate (als Erstrezidiv) als bei nodalnegativen Patienten (31,1 % vs. 9,5 %). Die berechnete 5-Jahreswahrscheinlichkeit des Auftretens unterschied sich dementsprechend sowohl in der postoperativ bestrahlten Gruppe

(25,8 % vs. 9,3 %,  $p = 0,0069$ ) als auch in der primär bestrahlten Gruppe (54,5 % vs. 9,4 %,  $p < 0,0001$ ) signifikant.

Ähnlich wie bei KLEINSASSER (72) und YUCEL et al. (171) war die Häufigkeit von Fernmetastasen im gesamten Krankheitsverlauf bei supraglottischen Tumoren (19,5 %) höher als bei glottischen Tumoren (8,5 %), am höchsten aber bei subglottischen Karzinomen (26,7 %).

Die Häufigkeit des Auftretens stieg mit fortschreitender Tumorausbreitung (T-Stadium) an ( $T_{cis/1}$  2,5 %,  $T_2$  17,1 %,  $T_3$  19,8 %,  $T_4$  20,3 %), was auch von SPAULDING et al. (136) und YUCEL et al. (171) berichtet wird.

Therapiekonzepte mit zusätzlicher Chemotherapie, wie sie z.Zt. bei inoperablen primär bestrahlten Tumoren im Hinblick auf die Verbesserung der lokoregionären Kontrolle erprobt werden (10), könnten auch bei der Reduzierung der Fernmetastasierungsraten vorteilhaft sein.

In der primären Bestrahlungssituation war nach 5 Jahren die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen als Erstrezidiv bei den verhornenden Tumoren signifikant geringer als bei den nicht verhornenden Tumoren (9,7 % vs. 30 %,  $p = 0,002$ ). In der postoperativen Bestrahlungsgruppe war der Unterschied nicht signifikant (13,3 % vs. 17,2 %,  $p = 0,5359$ ). Nach KLEINSASSER (72) ist ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Fernmetastasen und dem Differenzierungsgrad des Tumors nur in einem Teil der untersuchten Serien zu ermitteln gewesen.

#### 5.10.7. Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation

Untersucht man das Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation, so entwickelten 9,0 % der laryngektomierten Patienten und 11,9 % der funktionserhaltend operierten Patienten ein Lokalrezidiv. Bei 10,1 % der Patienten kam es nach durchgeführter Neck dissection zu einem regionären Rezidiv.

In der Literatur (31,43,59,72,81,101,148) werden für die Laryngektomie lokale Rezidivraten von 2 bis 29 % und für die funktionserhaltenden Operationen von 9 bis 40 % angegeben. Bei der Neck dissection werden regionäre Rezidivraten in Abhängigkeit von der Form und dem Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose von 0 bis 30,4 % (43,81,93,148) berichtet. Bei den eigenen zusätzlich postoperativ bestrahlten Patienten lagen die jeweiligen Rezidivraten eher im unteren Bereich der Literaturdaten.

#### 5.10.8. Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

In der Regel werden heute Bestrahlungen im Bereich des Primärtumorsitzes isozentrisch oft über parallel opponierende Gegenfelder nach neuerdings meist dreidimensionaler computergestützter Bestrahlungsplanung gegebenenfalls unter Einschluss des Lymphabflusses durchgeführt. Bei der sog. konventionellen Fraktionierung wird meistens eine minimale tägliche Herddosis von 2 Gy 5 x pro Woche (also eine Wochendosis von 10 Gy) appliziert.

Bei den Patienten dieser Studie wurde bis Ende der 70-er Jahre mit Kobalt-60-Geräten fast ausschließlich über parallel opponierende bzw. zur Erfassung des dorsalen zervikalen Lymphabflusses nach dorsal gekippte seitliche Stehfelder bestrahlt.



Dabei kam anfangs, um die Haut zu schonen, täglich wechselnd von jeder Seite eine Maximaldosis von 2 Gy zur Anwendung.

Bei der Gabe von 2 Gy Maximaldosis werden bei diesem Vorgehen an einem Tag am Larynx in Abhängigkeit u. a. von der Feldgröße und dem Halsdurchmesser des Patienten Herddosen von deutlich unter 2 Gy (zwischen etwa 1,4 und 1,8 Gy) erreicht (siehe 3.2.2.2.).

Zusätzlich kommt es zu täglichen Dosisinhomogenitäten im Bereich des Zielvolumens, eine gewünschte gleichmäßige Durchstrahlung des Tumors kann also nicht erreicht werden.

In mehreren Arbeiten (18,109,121,161) werden schlechtere lokale Kontrollraten bei täglichen Herddosen unter 2 Gy berichtet. Um diesen Nachteil auszugleichen, wurde die täglich wechselnd über Stehfelder eingestrahlte Maximaldosis später auf 2,5 Gy erhöht. Damit konnte die Herddosis im Zielvolumen auf etwa 2 Gy angenähert werden.

In der primären Bestrahlungssituation wurden bei der Verwendung einer täglich wechselseitigen Maximaldosis von 2 Gy im Vergleich zu einer täglichen Herddosis von 2 Gy bei der Betrachtung der absoluten Rezidivraten (40,5 % vs. 20,7 %) eine schlechtere lokale Kontrolle erreicht. Die berechnete 5-Jahreswahrscheinlichkeit lokalrezidivfrei zu überleben, war dementsprechend signifikant schlechter (74,8 % vs. 54,3 %,  $p = 0,0264$ ). Dabei war die Verteilung der jeweiligen Bestrahlungstechniken auf frühe bzw. fortgeschrittene Tumorstadien in etwa gleich. Die mediane Gesamtherddosis von 60,0 Gy bei dieser Bestrahlungstechnik war im Vergleich zur Technik mit 2 Gy Herddosis mit 64,0 Gy nicht wesentlich niedriger.

Bei Verwendung von täglich wechselseitigen Maximaldosen von 2,5 Gy war die lokale Kontrolle nur mehr tendenziell schlechter (74,8 % vs. 62,4 %,  $p = 0,2158$ ) bei einer etwa gleichen medianen Gesamtherddosis von 63,0 Gy. Dies kann durch nun vorherrschende Dosisinhomogenitäten erklärt werden.

In der postoperativen Bestrahlungssituation erreichte die täglich alternierende Gabe von 2 Gy und 2,5 Gy Maximaldosis eine zumindest gleiche lokale Kontrolle im Vergleich zur Technik mit 2 Gy Herddosis. Dabei wurde eine für die postoperative Situation vergleichsweise hohe mediane Herddosis von jeweils 60,0 Gy bei den alternierenden Bestrahlungstechniken im Vergleich zu 55,0 Gy bei der nicht alternierenden Bestrahlungstechnik verabreicht.

Somit wäre bei etwa gleicher lokaler Kontrolle eine Dosisersparung zu erzielen. Allerdings waren im Dosisbereich über 60 Gy relativ viele, hinsichtlich der lokalen Kontrolle prognostisch günstige, frühe glottische Tumoren eingeschlossen. Daher können aus dieser Aussage keine Behandlungskonsequenzen abgeleitet werden (siehe auch 5.10.9.)

Obige Ergebnisse zeigen somit, dass die tägliche Einstrahlung einer Herddosis von 2 Gy wenn möglich isozentrisch nach Rechnerplanung z.B. in Gegenfeldtechnik infolge der Vermeidung von Unterdosierungen und Dosisinhomogenitäten Vorteile bringt.

#### 5.10.9. Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der Gesamtherddosis

Untersucht man die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der eingestrahnten Gesamtherddosis, was bei den unterschiedlichen Dosierungskonzepten nur mit Einschränkungen möglich ist, findet man bei 4 primär bestrahlten Patienten mit Herddosen teilweise deutlich unter 60 Gy erwartungsgemäß eine Lokalrezidivrate von 75 %. Wurde in der primären Bestrahlungsgruppe eine Gesamtherddosis von 60 Gy und mehr eingestrahlt, fiel die Rate ab, konnte aber mit steigender Dosis nicht weiter reduziert werden (60 bis 64 Gy: 22,6 %, 65 bis 69 Gy: 33,3 %, 70 Gy und mehr: 36,3 %).

Dabei waren die medianen Herddosen in den einzelnen T-Stadien alle über 60 Gy und ohne größere Unterschiede. Im Dosisbereich von 60 bis 64 Gy befanden sich allerdings relativ viele prognostisch günstige glottische T<sub>cis</sub>- und T<sub>1a</sub>-Tumore, was die relativ niedrige Lokalrezidivrate erklären kann.

In der Literatur (34,35) ist eine eindeutige Beziehung zwischen Tumorkontrollrate und Dosis oberhalb von 60 Gy umstritten.

Oberhalb von 70 Gy oder bei Verwendung höherer Einzeldosen nimmt die Rate an schwerwiegenden Komplikationen zu. Im allgemeinen werden bei der primären Strahlentherapie Dosen von 60 bis 70 Gy in 6 bis 7 Wochen verabreicht.

Die Dosisangaben auf das Tumorbett und den umgebenden Lymphabfluss in der postoperativen Bestrahlungssituation schwanken in der Literatur zwischen 45 und 65 Gy in 5 bis 7 Wochen, wobei der Schwerpunkt eindeutig bei 60 Gy Herddosis liegt (1,13,39,106,129,150,165,166). Oftmals fehlen aber dabei Angaben, ob eine adjuvante (begleitende) Bestrahlungssituation ohne Resttumornachweis vorlag oder fehlende tumorfreie Schnittränder (R<sub>1</sub>-Fälle) vom Pathologen festgestellt wurden.

SILVERMAN et al. (129) verabreichten eine minimale Herddosis von 50 Gy auf Areale mit möglichem subklinischem Befall, von 60 Gy für Hochrisikopatienten (Knorpelinvasion, große oder multiple Lymphknoten) und von 66 Gy auf Areale mit bekanntem Residualtumor.

CHAO (17) gibt in der adjuvanten Bestrahlungssituation 60 Gy Herddosis in 30 Fraktionen, bei mikroskopischem Resttumor 66 Gy in 33 Fraktionen und bei makroskopischem Resttumor 70 Gy in 35 Fraktionen.

Die mediane postoperative Gesamtherddosis lag bei den eigenen Patienten bei 56,0 Gy. Diese Dosis wurde auch zuletzt generell in der adjuvanten Bestrahlungssituation auf das Tumorbett gegeben. Vergleicht man auch hier wieder die Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der Dosisgruppe, so liegt diese relativ gleichmäßig bei knapp über 10 %, wenn weniger als 52 Gy, 52 bis 56 Gy oder 57 bis 60 Gy eingestrahlt wurden. Wurden Dosen größer als 60 Gy eingestrahlt, trat bei den 22 Patienten kein Lokalrezidiv mehr auf.

Hierunter fielen allerdings allein 15 Patienten, die mit einem histologisch inkomplett oder sogar in einzelnen Fällen komplett entfernten T<sub>cis</sub>- oder T<sub>1a</sub>-Tumor nachbestrahlt wurden. Bei diesen Tumoren wäre auch in der primären Bestrahlungssituation mit der entsprechenden Dosis eine hohe lokale Kontrolle zu erwarten gewesen.

Erfreulicherweise erlitt von den Patienten mit fehlenden tumorfreien Schnitträndern (3 Fälle nach Laryngektomie und den 11 nach funktionserhaltender Operation) keiner nach einer medianen Herddosis von 61 Gy ein Lokalrezidiv.

Ob es auch im Spiegel der Literaturdaten sinnvoll ist in der postoperativen adjuvanten Bestrahlungssituation eine Herddosis auf den Primärtumorsitz von zumindest 60 Gy anzustreben, kann mit den eigenen Daten insbesondere aufgrund unterschiedlicher Dosierungskonzepte in den einzelnen Dosisgruppen und mehrheitlich vorliegender früher Tumoren in der Dosisgruppe größer als 60 Gy nicht entschieden werden.

## 5.11. Rezidivtherapie

Die Wahrscheinlichkeit einer Kontrolle nach dem Auftreten eines Rezidivs bei primär bestrahlten Patienten war mit 20,3 % gering. Noch schlechtere Raten werden von RÜBE et al. (119) mit 13,9 % oder von SEIFERT et al. (126) mit 12,4 % bei primär bestrahlten Patienten aller Kategorien berichtet.

Bezogen auf alle 118 Rezidive gelang eine Kontrolle sogar nur in 11,9 %.

Mit steigender T-Kategorie konnte dabei eine kurative Rettungsbehandlung seltener durchgeführt werden ( $T_{cis/1}$  47,4 %,  $T_2$  23,1 %,  $T_3$  11,1 %,  $T_4$  4,2 %).

Insgesamt war die Rate an Salvage- (Rettungs-) Behandlungen bezogen auf alle Rezidive mit 16,9 % und bezogen auf alle Rezidive nur primär bestrahlter Patienten mit 26,6 % vergleichsweise niedrig.

So berichteten PARSONS et al. (114) über eine Rate von 65,2 % oder VERMUND et al. (159) von 60,0 % jeweils bei primär bestrahlten rezidivierten supraglottischen Tumoren aller Kategorien. Bei KLINTENBERG et al. (74) lag diese Rate bei 50,0 % bei primär bestrahlten glottischen  $T_{1/2}$ -Tumoren.

Immerhin 9 der Passauer Patienten hatten allerdings eine mögliche kurative Rettungsbehandlung abgelehnt oder waren zuvor interkurrent verstorben.

In 83,1 % aller Rezidivfälle erfolgte nur noch eine palliative Therapie. Am häufigsten wurden symptomatische Maßnahmen gefolgt von einer erneuten Radiatio angewandt.

Die Lebenserwartung nach einer Rezidivtherapie war, wenn eine Rettungsbehandlung keinen Erfolg hatte, ausgesprochen schlecht:

Trat ein Versagen nach einem kurativen Ansatz der Rezidivtherapie auf, ergab sich noch eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten. Noch schlechter schnitten Patienten nach einer von vorneherein palliativen Rezidivtherapie mit einer medianen Überlebenszeit von 4,5 Monaten ab.

Betrachtet man hier nur die postoperativ bestrahlte Gruppe war die mediane Überlebenszeit mit 5,0 Monaten ebenso schlecht. In dieser Gruppe starben mit einer Ausnahme (lokal rezidiviertes Carcinoma in situ) alle Patienten an ihrem Tumorrezidiv.

Ähnlich schlechte Ergebnisse finden sich auch in der Arbeit von RÜBE et al. (120). Hier waren alle postoperativ bestrahlten Patienten 31 Monate nach Auftreten der Rezidive verstorben.

## 5.12. Überlebens- und Rezidivraten nach T-Stadium und Tumorsitz

### 5.12.1. Gesamtkollektiv

Von den 382 untersuchten Passauer Patienten verloren 86 Patienten (25,1 %) wegen eines Kehlkopfkarcinoms ihr Leben. Für das Gesamtkollektiv ergab sich eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 74,0 %.

Ähnliche Ergebnisse mit einer Spanne von 60 bis 78 % berichten VERMUND et al. (158) bei einem Vergleich zweier Zentren mit 821 primär und postoperativ bestrahlten Patienten.

Glottische Tumoren wiesen in der vorliegenden Studie eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 82,7 % auf, während sie bei supraglottischen Tumoren nur 63,9 % betrug. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,0002$ ).

Wenn primär ein subglottischer Tumor diagnostiziert wurde, lag diese Rate bei 53,5 %. Der Unterschied zu den glottischen Tumoren war signifikant ( $p = 0,0033$ ), zu den supraglottischen Tumoren nicht ( $p = 0,2922$ ).

In der vorher zitierten Studie von VERMUND lagen die entsprechenden Überlebensraten bei glottischen Tumoren zwischen 78 und 90 %, bei supraglottischen Tumoren zwischen 45 und 60 %. Auch RAITIOLA et al. (116) gaben Werte in diesem Bereich an. Für subglottische Tumoren ermittelten WARDE et al. (164) eine 5-Jahresüberlebensrate von 61 %.

### 5.12.2. Carcinoma in situ

Die beste Behandlung des Carcinoma in situ (unter Einschluss des frühinvasiven Karzinoms) wird kontrovers diskutiert. Es kommen endoskopische Resektionen entweder mit konventionellen mikrochirurgischen Instrumenten oder mit dem Laser, eine Chordektomie (Stimmbandresektion) und schließlich die Radiotherapie zur Anwendung (2,59,104).

Bei den 15 eigenen, nach einer Probeexzision primär bestrahlten Patienten, betrug die lokale Kontrollrate nach 5 und 10 Jahren nach Herddosen zwischen 60 und 64 Gy jeweils 100 %. Von den 9 nach endoskopischer Resektion bestrahlten Patienten, entwickelte einer ein histologisch gesichertes, nicht invasives Tumorrezidiv nach knapp 25 Monaten, das nach erneuter endoskopischer Abtragung (Salvage-Therapie) dauerhaft beherrscht werden konnte. So konnte nach einer initialen Kontrollrate von 94,4 % nach 5 und 10 Jahren letztlich bei allen Fällen eine lokale Kontrolle erzielt werden, ohne dass ein Patient seinen Kehlkopf verlor.

Diese Daten zeigen, dass insbesondere die primäre Strahlentherapie durchaus eine effektive Behandlung eines Carcinoma in situ des Kehlkopfes ermöglicht.

Die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate betrug folgerichtig bei den Passauer Patienten 100 %, andere Autoren gaben ebenfalls gute Raten mit 95 bis 100 % an (1,61,83). In der Literatur (79,83,104,133,135) schwanken die Angaben zur initialen lokalen Kontrolle bei der Strahlentherapie nach 5 Jahren zwischen 79 und 95 % und nach 10 Jahren zwischen 69 und 92 %, bei definitiven Kontrollraten nach einer chirurgischen Rettungsbehandlung von 90 bis 100 %. Alleinige operative Verfahren erzielten hier lokale Kontrollraten initial von 66 bis 100 % und nach Rettungsbehandlung von 99 bis 100 %.

MILLER (102) hat über eine besonders schlechte lokale Kontrollrate von 45 % nach Bestrahlung berichtet. Allerdings handelte es sich hier um besonders ausgedehnte Tumoren, deren Großteil in der heute bei Kehlkopftumoren nicht mehr üblichen Orthovolttechnik mit unzureichender Tiefendosis behandelt wurde.

Andere Autoren (72) geben zu bedenken, dass in einem größeren Anteil der Fälle das Carcinoma in situ schon durch die Biopsie vollständig entfernt worden sein könnte. Dies könne bessere Behandlungsergebnisse vortäuschen. Bei den eigenen primär bestrahlten Patienten lagen immerhin bei mehr als zwei Drittel der Fälle Angaben zu fehlenden tumorfreien Schnitträndern vor. Aufgrund der HNO-ärztlichen Untersuchungsbefunde musste aber in allen Fällen von einem makroskopischen Resttumor ausgegangen werden.

### 5.12.3. Primär bestrahlte glottische T<sub>1</sub>-Tumore

Bei der Behandlung von glottischen T<sub>1</sub>-Tumoren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt werden können (44,118,127), kann alternativ zu operativen Verfahren eine alleinige Radiotherapie durchgeführt werden.

Entscheidet man sich für ein operatives Vorgehen, so können je nach Tumorausdehnung entweder endoskopische Resektionen (mikrochirurgisch oder zunehmend laserchirurgisch), eine Chordektomie oder stimmfunktionserhaltende Teilresektionen des Kehlkopfes in Frage kommen (59,141,169).

Lymphabflussbehandlungen werden wegen des praktisch fehlenden Vorkommens von Lymphknotenmetastasen nicht durchgeführt (35).

Bei der primären Bestrahlung des frühen Stimmbandkarzinoms wird eine kleinvolumige Bestrahlung mit Feldgrößen von 5 cm x 5 cm bei Linearbeschleunigern und von 6 cm x 6 cm bei Kobalt-60-Geräten bei der Gegenfeldbestrahlung empfohlen (34,35,47). In der vorliegenden Studie lag die durchschnittliche Feldgröße für beide Gerätetypen zusammengefasst bei T<sub>1a</sub>-Tumoren mit 7,2 cm x 6,8 cm und bei T<sub>1b</sub>-Tumoren mit 7,0 cm x 7,2 cm geringfügig höher.

Bei den relativ kleinen Feldgrößen und der Mobilität des Kehlkopfes in Bezug auf die Haut sind eine konstante Lagerung und Fixationshilfen (bei uns ab 1989 Bestrahlungsmaske) für die tägliche Reproduzierbarkeit der Dosisverteilungen entscheidend. Häufige Feldkontrollen, insbesondere auch anhand anatomischer Leitstrukturen (so liegt z. B. die Stimmbandebene etwa 1 cm unterhalb der oberen Inzisur des Schildknorpels) sind wichtig (35).

Augenblicklich finden zur besseren Anpassung des Zielvolumens an den Tumor zunehmend auf CT-Datensätze gestützte dreidimensionale Bestrahlungsplanungssysteme Verwendung, die in der Lage sind die Anatomie- und Isodosendarstellungen in beliebigen Ebenen vorzunehmen. In dieser Studie waren Bestrahlungsplanungen am Rechner noch ausschließlich zweidimensional.

Von 46 primär bestrahlten T<sub>1a</sub>-Stimmbandkarzinomen wiesen 12 (26,1 %) einen zusätzlichen Befall der vorderen Kommissur auf. Es kam in 16,7 % der Fälle zu einem Lokalrezidiv. Im Vergleich dazu entwickelten seltener (in 11,8 %) die Patienten ohne Befall ein Lokalrezidiv. Für die T<sub>1b</sub>-Tumoren traf dies auch zu, die entsprechenden Raten betragen 33,3 bzw. 0 %.

Die Häufigkeit des Befalls der vorderen Kommissur bei frühen glottischen Tumoren wird in der Literatur mit 20 bis 41,3 % (37,80,90,121,131,156) angegeben. Über den Einfluss auf die lokale Kontrolle sind die Angaben widersprüchlich:

Während MARSHAK et al. (90) und LE et al. (80) einen statistisch signifikanten Einfluss fanden, war dies bei FRANCHIN et al. (37) und RUDOLTZ et al. (121) nicht der Fall.

Im Bereich der vorderen Kommissur liegt die Epithelauskleidung des Larynx der Innenseite des Schildknorpels dicht an. Als Ursache für schlechtere Ergebnisse beim Befall der vorderen Kommissur wird eine klinisch okkulte, nur histologisch nachweisbare, Knorpelinfiltration angesehen. Diese entscheidet aber über die Einordnung des Tumors in die Kategorie T<sub>1</sub> oder T<sub>4</sub>. Die normalerweise applizierte Dosis reicht dann nicht aus, um das vorhandene Tumolvolumen zu beherrschen (34,35). Wie auch in dieser Studie kann daher, statt mit Keilfiltern (siehe Abschnitt 3.2.2.3.) mit offenen Feldern bestrahlt werden, um die dann vorliegende ventrale, im Bereich der vorderen Kommissur liegende Dosisüberhöhung (im allgemeinen 15 bis 20 %), auszunutzen (35).

Bei glottischen T<sub>1a</sub>-Tumoren werden tumorspezifische 5-Jahresüberlebensraten von 92 bis 100 % angegeben (1,74). Diese liegen bei T<sub>1b</sub>-Tumoren zwischen 83 und 94 % (1,74,131).

Die Passauer Strahlentherapie erzielte bei den T<sub>1a</sub>-Tumoren eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 95,2 %, bei den T<sub>1b</sub>-Tumoren eine von 83,3 % und liegt damit im Rahmen der Literaturergebnisse.

Wesentlich mehr Autoren fassen die Ergebnisse für die beiden T-Stadien in ein glottisches T<sub>1</sub>-Stadium zusammen und geben Raten zwischen 83 und 100 % an (3,56,60,74,102,109,121,131). Mit einem Wert von 92,7 % liegt die eigene tumorspezifische 5-Jahres-überlebensrate exakt in dieser Bandbreite.

Bei der lokalen Kontrolle nach 5 Jahren betragen im eigenen Krankengut die Raten bei T<sub>1</sub>-Tumoren insgesamt 82,0 %, bei T<sub>1a</sub>-Tumoren 85,3 % und bei den T<sub>1b</sub>-Tumoren 68,8 %.

Berücksichtigt man, dass bei einem T<sub>1a</sub>-Tumor zusätzlich und einem T<sub>1b</sub>-Tumor alleinig ein Lymphknotenrezidiv vorlag, ergibt sich eine lokoregionäre Kontrollrate von 85,3 % bei den T<sub>1a</sub>-Tumoren (gleich wie lokale Kontrolle, da ja kombiniert auftretend) bzw. von 62,5 % bei den T<sub>1b</sub>-Tumoren.

In einer großen Sammelstatistik (35) betrug die lokale Kontrolle bei 4748 Patienten mit T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>-Tumoren in einem Zeitraum von 1961 bis 1990 84 % (Einzelergebnisse 50 bis 94 %), wobei ein Trend zur Verbesserung der Tumorkontrolle über die Jahre festzustellen war. Autoren aus der jüngeren Zeit geben Raten zwischen 75 und 95 % an (56,74,80,90,102,109,118,121,134). Mehrere Studien (12,32,37,60,61,74,118,130) führen auch für T<sub>1a</sub>- und T<sub>1b</sub>-Tumoren getrennte lokale 5-Jahreskontrollraten auf. Für erstere T-Kategorie lagen diese zwischen 85 und 95 %, für letztere zwischen 66 und 96 %.

Die eigenen lokalen Kontrollraten lagen teilweise im unteren Bereich der Literaturangaben. Eine mögliche Erklärung bei T<sub>1a</sub>-Karzinomen ist darin zu sehen, dass von den 6 Tumoren mit Lokalrezidiven 4 mit einer heute nicht mehr üblichen, täglich alternierenden, Bestrahlungstechnik behandelt wurden. Diese wies bei der Gabe von weniger als 2 Gy Herddosis eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle auf. Bei den T<sub>1b</sub>-Tumoren ist sicherlich auch die geringe Fallzahl mit entsprechend hohen statistischen Schwankungsbreiten zu berücksichtigen.

Bei beiden T-Kategorien ist außerdem in einigen Fällen ein Understaging durch den Befall der vorderen Kommissur mit dadurch möglicher okkulter Knorpelinvasion und nachfolgender Verschlechterung der lokalen Kontrolle (wie bei den eigenen Fällen) zu diskutieren.

#### 5.12.4. Primär bestrahlte glottische T<sub>2</sub>-Tumore

Bei glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren kann bei oberflächlichen Tumoren ohne Einschränkung der Stimmbandbeweglichkeit primär bestrahlt werden.

Alternativ dazu und bei eingeschränkter Stimmbandbeweglichkeit bieten sich stimmfunktionserhaltende Kehlkopfteilresektionen an. In besonderen Fällen, wie bei Tumoren mit einer subglottischen oder dorsalen Ausdehnung über die Grenzen einer Teilresektion hinaus, ist die Laryngektomie erforderlich (35,59,141).

Eine Behandlung des Lymphabflusses bei klinischen N<sub>0</sub>-Fällen ist bei erhaltener Stimmbandmobilität nicht indiziert, da das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung 3 % bei lokaler Tumorfreiheit beträgt. Tritt allerdings ein Lokalrezidiv auf, so steigt das Risiko von Lymphknotenmetastasen auf 22 %, so dass dann eine Neck dissection zusammen mit der lokalen Salvage-Operation empfohlen wird (95).

Die Indikation zur funktionellen Neck dissection bzw. zur Lymphabflussbestrahlung, wenn diese nicht möglich ist, besteht im klinischen Stadium N<sub>0</sub> beim glottischen Karzinom des Stadiums T<sub>2b</sub> (mit eingeschränkter Stimmbandbeweglichkeit; siehe weiter unten) bis T<sub>4</sub> (34).

In der vorliegenden Studie traten nach Primärtherapie keine Lymphknotenrezidive oder Fernmetastasen bei glottischen T<sub>2</sub>-Karzinomen auf. Bei den 10 Lokalrezidiven handelte es sich um infield-Rezidive. Die Rezidivrate von 25,7 % liegt im Bereich der in der Literatur angegebenen Raten von 16 bis 60 % (137).

Die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate betrug 81,5 % und die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren 57,9 %. In der Literatur werden tumorspezifische 5-Jahresüberlebensraten von 59 bis 100 % (19,53,56,74,131,137,166) und lokale Kontrollraten von 37 bis 88 % (35,37,55,56,74,80,90,102,109,134) angegeben.

Die relativ weite Bandbreite der obigen Ergebnisse spiegelt u. a. sicherlich auch ein Problem der T-Kategorie des TNM-Systems wider. Die Bewertung der Tiefeninfiltration erfolgt anhand der Stimmlippenmotilität und zwar sowohl für die T<sub>2</sub>- als auch die T<sub>3</sub>-Klassifizierung, im ersten Fall mit Einschränkung und im zweiten Fall mit Aufhebung der Beweglichkeit. Viele dieser bevorzugt in der vorderen Kehlkopfhälfte entstehenden Tumoren haben das Kehlkopferüst schon erreicht oder sogar penetriert, bevor eine Veränderung der Motilität klinisch sichtbar wird. Dies bedeutet, dass sich die Definition von T<sub>2</sub>- bis T<sub>4</sub>-Tumoren überlappen können (100). Manche Autoren unterteilen das glottische T<sub>2</sub>-Stadium daher auch in ein T<sub>2a</sub>-Stadium (Stimmband normal beweglich) und ein T<sub>2b</sub>-Stadium (Stimmband nur eingeschränkt beweglich), wobei sich in mehreren Arbeiten (35,66,163) die lokale Kontrolle im ersten Fall an T<sub>1</sub>-Tumore, im letzteren an T<sub>3</sub>-Tumore annähert. In anderen Arbeiten (37,154) hat sich dies allerdings nicht bestätigt. Bei den eigenen T<sub>2</sub>-Tumoren war nur in 3 Fällen eine Einschränkung der Stimmbandbeweglichkeit beschrieben, so dass hier eher günstige Verhältnisse vorlagen.

Die Passauer Daten liegen im Rahmen der Literaturangaben. Wahrscheinlich hätte aber eine Steigerung der Gesamtdosis, die bei allen primär bestrahlten glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren bei median 64,0 Gy lag und insbesondere die Vermeidung täglich alternierender Bestrahlungstechniken (3 Fälle) zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle beigetragen. In der Literatur werden 66-70 Gy Herddosis in konventioneller Fraktionierung (siehe 5.10.8.) zur Beherrschung von glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren gefordert (19,55,161).

Wie auch bei den glottischen T<sub>1</sub>-Tumoren ist an ein Understaging zu denken, da in 16 Fällen ein Befall der vorderen Kommissur mit möglicher okkulten Knorpelinvasion angegeben war (siehe auch 5.12.3.). Immerhin 43,8 % von diesen Patienten erlitten ein Lokalrezidiv, im Gegensatz zu 25,0 %, wenn kein Befall vorlag.

#### 5.12.5. Salvage-Therapie bei glottischen T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Tumoren

Nach der in der Regel operativ erfolgten Salvage-Therapie (Rettungstherapie) von Rezidiven konnten bei den eigenen Patienten endgültige lokale Kontrollraten nach 5 Jahren von 95,3 % bei T<sub>1a</sub>-Tumoren, von 76,4 % bei T<sub>1b</sub>-Tumoren und von 78,4 % bei glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren erzielt werden. Bei den glottischen T<sub>1</sub>-Tumoren insgesamt betrug die Rate 92,0 %.

Bemerkenswert ist, dass bei zwei T<sub>1b</sub>-Tumoren und bei drei T<sub>2</sub>-Tumoren eine infolge der relativ geringen Ausdehnung des Rezidivs durchaus mögliche Laryngektomie als Rettungschirurgie vom Patienten abgelehnt bzw. aus internistischen oder Altersgründen nicht durchgeführt wurde. Dies hätte die endgültigen lokalen Kontrollraten noch erhöhen können.

In der Literatur werden bei einzelnen Autoren bei T<sub>1a</sub>-Tumoren Raten von 97 bis 99 % und bei T<sub>1b</sub>-Tumoren von 94 bis 96 % angegeben (32,33).

Häufiger waren aber Angaben zur zusammengefassten glottischen T<sub>1</sub>-Kategorie zu erhalten, wobei die Werte zwischen 89 und 100 % schwankten (34,56,64,74,162).

Bei glottischen T<sub>2</sub>-Tumoren liegen die Angaben zwischen 59,4 und 94 % (34,53,56,64,74,119,162). Unsere eigenen Daten bewegten sich hier in den entsprechenden Wertebereichen.

Bei den 9 glottischen T<sub>1</sub>-Tumoren mit Lokalrezidiven konnte in 3 Fällen eine stimmerhaltende Salvage-Therapie durchgeführt werden, in 3 Fällen musste laryngektomiert werden. Daraus resultiert eine 5-Jahreswahrscheinlichkeit der lokalen Kontrolle mit erhaltenem Larynx und damit erhaltener Stimme von 87,9 %. In der Literatur (33,116,162) werden entsprechende Raten von 80 bis 96 % bei diesen Tumoren angegeben.

#### 5.12.6. Primär bestrahlte glottische T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Tumore

Glottische T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Tumoren erfordern in der Regel eine Laryngektomie, meist mit postoperativer Bestrahlung, einzelne Fälle sind für Teilresektionen geeignet (59,141).

Gegenstand klinischer Forschung ist in letzter Zeit in höheren Tumorstadien (große T<sub>2</sub>-Tumoren, die schlecht teilreseziert werden können und T<sub>3</sub>-Tumoren) anstatt der primären Laryngektomie zum Stimmerhalt eine Radiochemotherapie durchzuführen (10,141).

Bei von vornherein inoperablen Patienten führt man heute je nach Allgemeinzustand des Patienten und eventuellen Kontraindikationen in der Regel eine simultane Radiochemotherapie oder alleinige Strahlentherapie (wie bei allen Patienten in dieser Studie) durch (10).

Patienten mit glottischen T<sub>3</sub>-Tumoren (17 x T<sub>3</sub> N<sub>0</sub>, 1 x T<sub>3</sub> N<sub>+</sub>) hatten in Passau eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 39,1 %, eine lokale Kontrollrate von 40,3 %, eine lokoregionäre Kontrolle von 32,3 % und schließlich eine komplette Kontrollrate (einschließlich Fernmetastasierung) von 26,9 % jeweils nach 5 Jahren. Nach Salvage-Therapie blieben 52,9 % der Patienten letztlich lokalrezidivfrei.

Ähnliche Ergebnisse berichten teilweise unter Einschluss der wenigen primär nodalpositiven Patienten WEISCHEDL et al. (166) mit einer tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensrate von 36,7 % und RÜBE et al. (119) mit einer lokalrezidivfreien 5-Jahresüberlebensrate von 35,9 %. Auch WANG (162) ermittelt eine ähnlich hohe lokale Kontrolle nach 5 Jahren von 36 % und nach Salvage-Therapie von 57 %.

VAN DEN BOGAERT et al. (153) erzielen bei inoperablen Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand eine besonders schlechte lokale Kontrollrate von 23 % nach 5 Jahren.

SANDBERG et al. (122) erreichen bei T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>-Tumoren eine lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren von 39 % (bei den eigenen Fällen 29,2 %) und eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 38 % (bei den eigenen Fällen 42,1 %).

Höhere 5-Jahresüberlebensraten bei T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>-Fällen von 50 bis 87 % und höhere lokoregionäre Kontrollraten von 58 bis 70 % werden von anderen Autoren (11,68,82,97,98,170) dargestellt. Dabei wurden aber z. T. hyperfraktionierte Schemata (also mehrere tägliche Bestrahlungsfractionen im Abstand von 6 Stunden) angewandt, die einen Trend zur Verbesserung der Ergebnisse haben (127). Außerdem wurden, im Gegensatz zu dieser Studie, auch Patienten eingeschlossen, die geeignet für eine Larynxoperation waren, was eine günstigere Ausgangsposition darstellt.

Die eigenen relativ schlechten Ergebnisse können in erster Linie durch 4 Patienten erklärt werden, die mit z. T. deutlich unter 60 Gy bestrahlt wurden, danach ein Lokalrezidiv entwickelten und am Tumor verstarben.



Heute werden lokal bis 70 Gy Gesamtherddosis möglichst mit simultaner Chemotherapie bevorzugt (10,161). Bei unseren Fällen wurde eine mediane Herddosis von nur 64 Gy verabreicht.

Um auch die T<sub>4</sub>-Tumoren bei der Auswertung zu berücksichtigen wurde die T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Kategorie zusammengefasst. Die eigenen Daten (18 x T<sub>3</sub>, 2 x T<sub>4</sub> N<sub>0</sub>) weisen hier eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 36,9 % und eine lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren von 30,5 % aus.

Einige Autoren (34,68,82,153) fassen ebenfalls die Ergebnisse für glottische T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Tumore zusammen.

Es werden tumorspezifische 5-Jahresüberlebensraten von 67 bis 85 % und lokoregionäre 5-Jahreskontrollraten von 23 bis 65 % angegeben. Eine Erklärung der eigenen schlechten Raten erfolgte bei den T<sub>3</sub>-Tumoren.

#### 5.12.7. Zusammenfassung primäre Bestrahlung glottischer Tumore

Die primäre Bestrahlung von frühen glottischen Tumoren (besonders von T<sub>cis</sub>- und T<sub>1a</sub>-Tumoren) stellt nach den Ergebnissen dieser Studie mit tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensraten von 100 % (T<sub>cis</sub>), 95,2 % (T<sub>1a</sub>), 83,3 % (T<sub>1b</sub>) und 81,5 % (T<sub>2</sub>) durchaus eine chancenreiche und den Literaturdaten entsprechende Behandlungsform dar.

Unter Anwendung adäquater Bestrahlungstechniken und Einzel- und Gesamtherddosen wären wahrscheinlich bei den frühen glottischen Karzinomen schon nach der Erstbehandlung bessere lokale Kontrollraten nach 5 Jahren (T<sub>cis</sub> 100%, T<sub>1a</sub> 85,3 %, T<sub>1b</sub> 68,8 % und T<sub>2</sub> 57,9 %) zu erzielen gewesen.

Nach Salvage-Therapie der Lokalrezidive stieg die endgültige lokale Kontrolle auf 95,3 % bei T<sub>1a</sub>-Tumoren, auf 76,4 % bei T<sub>1b</sub>-Tumoren und auf 78,4 % bei T<sub>2</sub>-Tumoren jeweils nach 5 Jahren an.

Bei fortgeschrittenen glottischen Tumoren (T<sub>3</sub>,T<sub>4</sub>) sollte soweit möglich eine Operation ggf. mit Nachbestrahlung der primären Radiatio vorgezogen werden.

Bei unseren inoperablen Fällen konnte bei teilweise nicht geeigneter Bestrahlungstechnik und Gesamtherddosis noch eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 36,9 % erzielt werden. Behandlungskonzepte mit zusätzlicher simultaner Chemotherapie und Gesamtherddosen bis 70 Gy werden hier heute zunehmend Standard.

#### 5.12.8. Primär bestrahlte supraglottische T<sub>1</sub>-Tumore

Bei supraglottischen T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>-Tumoren kann alternativ zur Operation eine alleinige Radiotherapie unter Einbeziehung der abführenden Lymphwege durchgeführt werden (10,35,141).

Ansonsten ist bei supraglottischen Tumoren die Operation lokal und des regionären Lymphabflusses ggf. mit Nachbestrahlung vorzuziehen (10,34,59).

Bei Tumoren oberhalb der Glottisebene mit tumorfreiem paraglottischem Raum kommen Teilresektionen (supraglottische Laryngektomie) mit der Maximalvariante der subtotalen Laryngektomie bei Infiltration der periepiglottischen Räume zur Anwendung.

Bei weiter reichendem Tumorwachstum erfolgt schließlich die totale Laryngektomie, die je nach Ausdehnung mit einer Teilpharyngektomie kombiniert wird (141).

Wenn keine funktionelle Neck dissection stattfand, sollte der Lymphabfluss immer mitbestrahlt werden (34).

Eine hyperfraktionierte Bestrahlung kann die lokale Kontrolle verbessern (167).

In der Regel wurden in der vorliegenden Untersuchung supraglottische Tumore aus Altersgründen, aus Gründen internistischer Kontraindikationen oder wegen einer Operationsablehnung nicht primär chirurgisch sondern strahlentherapeutisch behandelt.

Bei der primären Bestrahlung der supraglottischen T<sub>1</sub>-Tumore werden häufig in der Literatur nur Ergebnisse für T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>-Fälle angegeben, da hier eine Indikation zur alleinigen Bestrahlung besteht:

Berichtet werden hier lokoregionäre Kontrollraten nach 5 Jahren von 51,4 bis 100 % (14,23,35,56,57,159,162) und tumorspezifische 5-Jahresüberlebensraten von 69 bis 91 % (52,57,142,162).

Schließt man die nodalpositiven Fälle in die Auswertung mit ein, werden von wenigen Autoren entsprechende lokoregionäre Kontrollraten von 73 bis 75 % (24,161,162) und nach Salvage-Therapie von 80 bis 86 % (128) angegeben.

RÜBE et al. (119) finden unter Berücksichtigung der nodalpositiven Patienten eine Lokalrezidivfreiheit nach 5 Jahren von 70 % und eine gesamtrezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate (unter Einschluss von Fernmetastasen) von 64,2 %.

Im Passauer Patientenkollektiv mit allerdings nur 10 Patienten (7 x N<sub>0</sub>, 3 x N<sub>+</sub>) fand sich eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 62,5 % (nur bei N<sub>0</sub>-Fällen von 80,0 %), eine lokale und lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren von 67,5 % (nur bei N<sub>0</sub>-Fällen von 85,7 %), die nach Salvage-Therapie auf 75,0 % anstieg und eine gesamtrezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate von 56,3 %.

Ein Vergleich ist bei der geringen Fallzahl mit entsprechend großer statistischer Schwankungsbreite und der geringen Zahl von vergleichbaren Raten nur eingeschränkt möglich. Die Ergebnisse liegen aber in etwa im Bereich der Literaturdaten.

### 5.12.9. Primär bestrahlte supraglottische T<sub>2</sub>-Tumore

Bei supraglottischen T<sub>2</sub>-Tumoren werden lokale Kontrollraten nach 5 Jahren von 50 bis 83 % (24,35,56,162,165) und tumorspezifische 5-Jahresüberlebensraten von 76 bis 83 % (34,136,142) angegeben. Dabei kamen z. T. unterschiedliche Bestrahlungsmodalitäten oder eine ausschließliche Auswertung von N<sub>0</sub>-Fällen vor oder es fehlte eine Angabe, ob unter dem Begriff lokale Kontrolle auch die regionären Rezidive miteinbezogen waren.

Im eigenen Patientengut wurden bei supraglottischen T<sub>2</sub>-Tumoren (18 x N<sub>0</sub>, 11 x N<sub>+</sub>) eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 57,6 %, eine lokale Kontrollrate von 78,2 %, eine lokoregionäre Kontrollrate von 59,2 % und eine Kontrollrate aller Rezidive von 53,3 % jeweils nach 5 Jahren erreicht.

Bei SHIMM et al. (128) fand sich unter Einschluss der nodalpositiven Patienten eine gut übereinstimmende lokoregionäre Kontrollrate von 59 %.

Bei DAUGAARD et al. (23) lag diese mit 41,4 % bei immerhin 153 ausgewerteten Patienten tiefer.

INUE et al. (57) berichten bei 49 N<sub>0</sub>-Fällen über eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 78 %. Die Passauer Rate war hier mit 73,3 % in vergleichbarer Größenordnung.

Auffällig war bei den eigenen Ergebnissen der relativ deutliche Abfall der lokoregionären gegenüber der lokalen Kontrollrate. Wie in dieser Arbeit schon gezeigt wurde (siehe 5.10.4.) hatte das N-Stadium bei Erstdiagnose eine überragende Bedeutung für die regionäre Kontrolle. Demgemäss hatten auch alle Patienten mit Lymphknotenrezidiven schon vorher Lymphknotenmetastasen.

#### 5.12.10. Primär bestrahlte supraglottische T<sub>3/4</sub>-Tumore

Bei den 19 supraglottischen T<sub>3/4</sub>-Tumoren (15 x N<sub>0</sub>, 4 x N<sub>+</sub>) wurde in Passau eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 59,8 % erzielt, die nach 10 Jahren aber noch auf 19,9 % abfiel, da ein Spätrezidiv auftrat und nach zwei Salvage-Therapien sich erneute, zum Tode der Patienten führende, Rezidive entwickelten.

Nach 5 Jahren betrug die lokale und die lokoregionäre Kontrollrate 49,9 %, die Gesamtkontrolle unter Einschluss der Fernmetastasen nur 29,8 %.

Speziell bei T<sub>3</sub>-Fällen ergab sich eine lokoregionäre Kontrolle von 44,4 % und bei T<sub>4</sub>-Fällen von 57,1 % bei jeweils geringen Fallzahlen.

Sehr gute Übereinstimmung besteht wiederum bei SHIMM et al. (128) mit einer lokoregionären Kontrollrate bei T<sub>3/4</sub>N<sub>0</sub>N<sub>+</sub>-Tumoren von 53 %.

DAUGAARD et al. (23) geben für T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>N<sub>+</sub>-Fälle eine schlechtere entsprechende lokoregionäre Kontrollrate von 30,6 % (n = 168) und bei T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>N<sub>+</sub>-Fällen von 22,4 % (n = 204) an.

KARIM et al. (68) vermelden in einer Sammelstatistik lokoregionäre Kontrollraten nach 5 Jahren von 33 bis 50 % bei T<sub>3/4</sub>N<sub>0</sub>N<sub>+</sub>-Fällen, 64 bis 74 % bei T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>N<sub>+</sub>-Patienten und 18 bis 70 % bei T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>N<sub>+</sub>-Patienten. Die tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensraten betragen zwischen 44 und 79 % (52,68), wobei hier z. T. wiederum hyperfraktionierte Fälle betrachtet wurden.

#### 5.12.11. Zusammenfassung primäre Bestrahlung supraglottischer Tumore

Zusammenfassend ist festzustellen, dass – wenn eine an sich gewünschte Operation bei supraglottischen Tumoren nicht durchgeführt werden kann – mit der primären Bestrahlung noch akzeptable Ergebnisse erzielt werden können.

Bei allen primär bestrahlten supraglottischen Tumoren (n = 58) betrug die tumorspezifische Überlebensrate nach 5 Jahren 58,5 % und nach 10 Jahren 45,8 %, die lokale Kontrolle 66,7 %, die lokoregionäre Kontrolle 57,8 % und die gesamte Kontrolle unter Einschluss der Fernmetastasen 46,7 % (jeweils nach 5 Jahren).

#### 5.12.12. Postoperative Bestrahlung

Den Stellenwert der postoperativen Strahlentherapie richtig einzuordnen, wird durch nur wenige speziell den Larynx betreffende retrospektive oder gar randomisierte Untersuchungen erschwert.

Als postoperative Bestrahlungsindikationen (10,34) gelten heute beim glottischen Karzinom das Stadium pT<sub>4</sub> und/oder pN<sub>1-3</sub>. Fakultativ nachbestrahlt werden kann im Stadium pT<sub>2-3</sub>.

Bei supraglottischen Tumoren wird primär eine operative Behandlung (außer bei T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> alternativ primäre Radiatio) mit postoperativer Bestrahlung (ab pT<sub>3</sub> und/oder pN<sub>1-3</sub>, fakultativ bei pT<sub>2</sub>pN<sub>0</sub>) empfohlen.

Nicht eindeutig tumorfreie Schnittränder erfordern, soweit eine Nachresektion nicht möglich ist, immer eine strahlentherapeutische Nachbehandlung.

### 5.12.13. Postoperative Bestrahlung glottischer $T_{1/2}$ -Tumore

Für glottische  $T_{1/2}$ -Tumoren finden sich, da meist entweder eine Operation oder eine Bestrahlung durchgeführt wird, nur spärliche Angaben in der meist älteren Literatur.

RÜBE et al. (120) berichten über eine 5-Jahreswahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit (unter Einschluss von Fernmetastasen) von 72 %, wobei allerdings nur ein einziges  $T_1$ -Karzinom vorlag. Die 5-Jahreslokalrezidivfreiheit lag bei 88 %.

DÜHMKE et al. (27) geben einen Wert für die 5-Jahresrezidivfreiheit von 95 % an.

WEISCHEDL et al. (166) ermittelten eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate bei  $T_{1/2}$ -Tumoren (unter Einschluss von  $T_{cis}$ ) von 77,9 % und nach 10 Jahren von 62,9 %.

Eine overall-5-Jahresüberlebensrate von 46,7 % findet sich bei DURKOWSKY et al. (30) bei nur 15 Patienten und von 55,6% bei NORDMANN et al. (110).

Die eigenen Ergebnisse (n = 33) lagen bei relativ hohem Anteil an  $T_{cis}$ - und  $T_1$ - Tumoren etwas über den verfügbaren Literaturangaben. Die tumorspezifische Überlebensrate betrug nach 5 und 10 Jahren 96,7 %, die lokale und lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren 100 %. Die rezidivfreie Rate unter Einschluss der Fernmetastasen wurde mit 96,9 % ermittelt. Das overall survival lag nach 5 Jahren bei 66,7 %.

### 5.12.14. Postoperative Bestrahlung glottischer $T_{3/4}$ -Tumore

Bei glottischen  $T_{3/4}N_0N_+$ -Tumoren finden sich Angaben zur lokoregionären Kontrolle nach 5 Jahren bei VAN DEN BOGAERT et al. (153) von 65 %.

Bei GANZER et al. (39) und bei VAN DEN BOGAERT et al. (153) wird ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 51,3 % bzw. 47 % angegeben.

WEISCHEDL et al. (166) erzielten eine tumorspezifische Überlebensrate von 66,7 % nach 5 Jahren und von 54,2 % nach 10 Jahren bzw. nur bei  $T_3$ -Tumoren von 68,3 % nach 5 Jahren und von 55,4 % nach 10 Jahren.

Betrachtet man nur die glottischen  $T_3$ -Tumoren, wird von RÜBE et al. (120) eine lokoregionäre Rezidivfreiheit von 62 % erreicht, bei einer tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensrate von 60 % und einer gesamten Rezidivfreiheit (unter Einschluss der Fernmetastasen) von 56 % nach 5 Jahren.

Bei den eigenen Patienten wurde bei 51 glottischen  $T_{3/4} N_0N_+$ -Tumoren eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 69,8 % (nach 10 Jahren von 59,8 %), ein overall survival von 52,8 %, eine lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren von 74,5 % und eine Gesamtrezidivfreiheit nach 5 Jahren von 65,7 % ermittelt. Bei der alleinigen Betrachtung von glottischen  $T_3$ -Tumoren errechnete sich eine tumorspezifische Überlebensrate nach 5 Jahren von 75 % und nach 10 Jahren von 66,2 %.

Auch hier liegen die Passauer Raten in der Größenordnung der verfügbaren Literaturdaten.

### 5.12.15. Postoperative Bestrahlung supraglottischer $T_{1/2}$ -Tumore

Bei supraglottischen postoperativ bestrahlten  $T_{1/2}N_0N_+$ -Patienten ( $n = 48$ ) erzielten wir eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 70,3 % und von 66,6 % nach 10 Jahren. Das overall survival betrug nach 5 Jahren 47,5 %. Eine lokale Kontrolle von 100 % stand einer lokoregionären Kontrolle von 78,8 % gegenüber. Nach 5 Jahren insgesamt tumorfrei waren 69,5 % der Patienten.

RÜBE et al. (120) geben bei  $T_{1/2}N_0N_+$ -Fällen eine recht gut übereinstimmende entsprechende lokoregionäre Kontrollrate und Gesamtkontrolle von 76 % bzw. 75 % an.

Eine mit 93 % höhere lokoregionäre Kontrolle im gleichen Zeitraum findet sich bei SHIMM et al. (128) allerdings nur bei Fällen, die primär keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Ebenfalls nur unter Berücksichtigung von  $N_0$ -Fällen errechnen WEEMS et al. (165) eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 94 %. Sehr gut vergleichbar sind dagegen wieder die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 95,2 % und die lokoregionäre Kontrollrate nach 5 Jahren von 94,4 % bei den eigenen  $N_0$ -Fällen.

Von verschiedenen anderen Autoren wird eine Gesamtüberlebensrate (overall survival) in einer Spannbreite von 46,9 bis 75 % (30,110,120,128) angegeben. Die eigene Rate liegt hier an der unteren Grenze des Intervalls. Dies dürfte vor allem durch den häufigen Tod an Zweitumoren (14 Fälle) bedingt sein.

### 5.12.16. Postoperative Bestrahlung supraglottischer $T_{3/4}$ -Tumore

Bei  $T_{3/4}N_0N_+$ -Tumoren ( $n = 47$ ) ergab sich eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 64,1 % und ein overall survival im gleichen Zeitraum von 42 %. Die lokale Kontrollrate betrug 83,8 %, die lokoregionäre Kontrollrate 74,0 % und die gesamte Kontrolle 61,7 % (jeweils nach 5 Jahren).

Gleiche oder tendenziell schlechtere Ergebnisse finden sich in der ausgewerteten Literatur:

RÜBE et al. (120) berichten über eine lokoregionäre Kontrolle von 57,8 % und eine Gesamtkontrolle von 54 %.

SHIMM et al. (128) geben eine lokoregionäre Kontrolle von 61 % an. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten schwanken in den Literaturangaben von 36 bis 54 % jeweils bei  $N_0N_+$ -Fällen (30,39,120,125,128).

WEEMS et al. (165) ermitteln eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 48 % bei 46  $N_0N_+$ -Fällen.

### 5.12.17. Zusammenfassung postoperative Bestrahlung

Im wesentlichen lagen die untersuchten Rezidiv- und Überlebensraten im Rahmen der relativ spärlichen Literaturdaten.

Um den Nutzen einer postoperativen Radiatio insbesondere in der adjuvanten Situation besser einschätzen zu können, wären weitere randomisierte prospektive Studien wünschenswert. Dabei wäre auch der Vergleich mit rein chirurgischen Serien interessant.

### 5.13. Zweittumore

Insgesamt entwickelten 91 Patienten (23,8 %) Zweittumore, wobei diese am häufigsten im Bereich der Atemwege (38,5 %) mit überwiegender Mehrheit im Bronchialsystem, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt (25,3 %) und Urogenitalbereich (16,5 %) lokalisiert waren. Hauptsächlich handelte es sich um metachrone Tumoren, die in 79 Fällen der Primärtherapie des Larynxkarzinoms in einem medianen Intervall von 5,0 Jahren nachfolgten. Bezogen auf das Gesamtkollektiv hatten diese Tumoren einen Anteil von 20,7 %.

Vergleichbare Daten liefert eine Untersuchung von Mc DONALD (91), wo 21 % der Patienten nach einem medianen Intervall von 4,6 Jahren nach Primärtumorbehandlung ein Zweitkarzinom entwickelten. Davon waren 44 % Bronchialkarzinome (in Passau 33,0 %). Eine Sammelstatistik (34) gibt die Häufigkeit von Zweittumoren in einer Spanne von 11 bis 23 % an.

VERMUND et al. (158) finden in ihren Untersuchungen ähnlich hohe Raten von Zweittumoren von 19 und 20 % in zwei Behandlungszentren. Hier verstarben am Zweittumor 13 bzw. 10 % der Patienten (jeweils bezogen auf das Gesamtkollektiv). Diese Rate betrug bei den eigenen Patienten 15,7 %.

Eine vergleichsweise geringe Sterberate hinsichtlich Zweittumoren (1,4 %) beobachteten SEIFERT et al. (126) bei 213 Patienten mit glottischen und supraglottischen Tumoren.

Verschiedene Autoren (1,19,66,73,80,105,108,174) kommen ebenfalls, wie oben ausgeführt, zu der Feststellung, dass der Zweittumor in der Mehrzahl der Fälle wiederum im Bereich der Luftwege liegt. Demgegenüber werden bei KLINTENBERG et al. (74) die höchsten Raten für Urogenital- und Gastrointestinaltumoren angegeben.

Einige Autoren (20,128) schreiben den supraglottischen Tumoren eine höhere Rate an Zweittumoren zu. Auch die Passauer Statistik weist eine solche Tendenz auf. Bei glottischen Tumoren fanden sich 45,1 % und bei supraglottischen Tumoren 51,6 % der Zweitmaligome.

Insgesamt traten 14 Zweittumoren im Kehlkopf oder in Kehlkopfnähe mit einem medianen Intervall von 5,0 Jahren auf. Diese wurden entweder aufgrund der histologischen Untersuchung, des räumlich eindeutig unterschiedlichen Tumorsitzes oder eines langen Zeitabstandes zur Primärtherapie (mehr als 5 Jahre) als solche eingeordnet. Eine Unsicherheit bestand hier darin, dass eine histologisch unterschiedliche Differenzierung im Vergleich zum Primärtumor nicht repräsentativ sein musste, so dass also doch ein Spätrezidiv vorgelegen haben konnte.

Nach ZUPPINGER (174) ist die Frage der Zweittumoren und ihres Zusammenhanges mit dem Primärtumor fast so alt wie das Krebsproblem selbst. Als primär multipel sind danach Geschwülste aufzufassen, die sich gleichzeitig oder nacheinander entwickeln, für die sich aber ein Abhängigkeitsverhältnis im Sinne von Primärtumor und Metastase nicht konstruieren lässt. Gerade dies ist aber in der Praxis oftmals schwierig.

Auch die Möglichkeit einer strahlenbedingten Entstehung dieser Tumore muss diskutiert werden. Es bestehen heute keine Zweifel mehr daran, dass ionisierende Strahlen als mutagene Noxe maligne Tumore induzieren können (50). Es bleibt die Frage, wie häufig und bei welcher Dosis diese auftreten und ob Interaktionen mit anderen Einflussfaktoren, z. B. dem Teerkondensat, eine Rolle spielen können (72).

Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass in der Gruppe der Patienten mit frühen glottischen und damit prognostisch günstigen Larynxtumoren ( $T_{cis}, T_1, T_2$ ) mehr als doppelt so viele Patienten am Zweitkarzinom als am Kehlkopftumor verstarben.

Außerdem verloren mit einer Ausnahme alle Patienten ohne Hinweis auf einen Progress des Kehlkopfkarcinoms wegen eines Bronchialkarcinoms ihr Leben. Von diesen Zweittumoren waren 5 Jahre nach Ende der Primärtherapie erst 50 % aufgetreten.

Paradoxaerweise ist eine Verbesserung der Langzeitergebnisse insbesondere beim frühen Larynxkarzinom also nur mit Früherkennung oder Prävention der Zweitmalignome insbesondere durch Nikotinkarenz zu erwarten.

Deshalb ist zusammen mit anderen Autoren (72,174) die Forderung zu stellen, dass eine Nachsorge nach dem 5. Jahr nicht enden darf. Vielmehr müssen die Patienten mindestens jährlich untersucht werden, wobei sich die Kontrolluntersuchung nicht auf den Larynx beschränken darf.

Auch muss der Patient ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass er bei evtl. späteren, länger andauernden Beschwerden den Hausarzt aufsuchen soll. Zumindest jährliche Röntgen-Thoraxaufnahmen in 2 Ebenen, auch über das 5. Jahr hinaus, sind zur Früherkennung von Bronchialneoplasmen unbedingt erforderlich.

## 5.14. Nebenwirkungen der Bestrahlung

### 5.14.1. Akute Nebenwirkungen

Eine standardisierte Erfassung der akuten Nebenwirkungen erfolgte im Beobachtungszeitraum der Studie nicht. Bei immerhin 100 Patienten fanden sich keine diesbezüglichen Angaben in den Akten.

Von den akuten Nebenwirkungen traten bei den 282 Patienten mit diesbezüglichen Angaben am häufigsten trockene Hautreaktionen (67,7 %) mit einem Erythem aller Abstufungen und Schluckbeschwerden (44,7 %) durch die Erfassung der Pharynxwand auf.

Seltener waren eine Heiserkeit, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Lymphödeme und feuchte Epitheliolysen der bestrahlten Haut.

Bei der Bewertung dieser Angaben muss insbesondere die Qualität der Erfassung der Nebenwirkungen in den Akten berücksichtigt werden. So erscheint z.B. die Angabe der Häufigkeit der Schluckbeschwerden mit 44,7 % unterschätzt, da die Pharynxwand bei Kehlkopfbestrahlungen immer erfasst ist.

In 14 Fällen (3,7 % bezogen auf das Gesamtkollektiv) musste die Radiatio zwischen 5 und 16 Tagen wegen therapiebedingter Nebenwirkungen (meist Schluckbeschwerden) unterbrochen werden. 4 dieser Patienten erlitten später ein lokoregionäres Rezidiv, einer eine Fernmetastasierung.

VAN ACHT et al. (1) berichten über eine Unterbrechungsrate von 6,6 %, SKOŁYSZEWSKI et al. (132) von 3,9 % und FRANCHIN et al. (37) von 9,2 %. Bestrahlungsunterbrechungen von mehr als zwei bis vier Tagen sollten möglichst vermieden werden, da schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle zu erwarten sind (1,29,34,35,109,155).

### 5.14.2. Späte Nebenwirkungen

Sogenannte Spätnebenwirkungen, die als chronische Nebenwirkungen mehr als 3 Monate nach Therapieende definiert sind (124), traten in schwererer Form in 3,1 % auf. Keiner der betroffenen Patienten verstarb daran, in Einzelfällen mussten aber ausgedehnte, die Lebensqualität erheblich beeinflussende operative Maßnahmen durchgeführt werden.

FLENTJE und WANNENMACHER (35) geben schwere Komplikationen bei typischer Fraktionierung und Dosen unterhalb von 70 Gy mit unter 5 % an. Andere Autoren berichten über Raten von Spätnebenwirkungen von unter 1 % bis 5,5 % (34,35,74,121,132,152,161).

Eine Osteoradionekrose der Mandibula bei Bestrahlung des Larynxkarzinoms ist selten (72), da diese insbesondere bei frühen Tumoren nicht im Bestrahlungsfeld liegen muss.

Es fanden sich drei Fälle nach minimalen Herddosen von 60, 62 und 71 Gy (jeweils auf die 90-%-ige, die Mandibula umschließende Isodose bezogen, wodurch in der Spitze höhere Dosiswerte auftreten können) 44, 69 und 6 Monate nach Primärtherapie. Bei einem weiteren Fall einer Osteonekrose der Mandibula erschien der Zusammenhang mit der Bestrahlung unwahrscheinlich.

COOPER et al. (22) geben in einer Serie von 100 mit konventioneller Fraktionierung bestrahlten HNO-Tumoren (also nicht nur Larynx Tumoren) eine auffallend hohe Häufigkeit von 22 % an. Als begünstigenden Faktor umschloss die Behandlung allerdings neben der externen Bestrahlung auch heute unübliche lokale Radiumimplantate. Unter einer Herddosis von 65 Gy traten hier keine Osteoradionekrosen auf, das Intervall zwischen Abschluss der Primärtherapie und Auftreten betrug 1 bis 72 Monate.

Im Beobachtungszeitraum entwickelte sich eine (0,3 %) massive Chondroradionekrose 4 Monate nach Ende der Bestrahlung. Dabei wurde eine Herddosis von 64 Gy auf die den Kehlkopf umschließende 80 %-Isodose eingestrahlt.

Die Häufigkeitsangaben von Chondroradionekrosen werden in einer großen Spannweite von unter 1 % (96) bis 15 % (72) angegeben.

KLINTENBERG et al. (74) fanden bei 223 primär bestrahlten Patienten eine (0,4 %) Chondroradionekrose, SYKES et al. (142) bei 331 supraglottischen Tumoren 5 (1,5 %) Fälle. Eine Chondroradionekrose entsteht meist schon während der Bestrahlung, manchmal wird sie aber erst einige Monate oder sogar erst ein Jahr oder noch später (in Einzelfällen nach 25 und 30 Jahren) nach Abschluss der Bestrahlung manifest (72).

Persistierende massive endolaryngeale Ödeme erlitten zwei Patienten (0,5 %). Hier wird die Häufigkeit von 0,8 % (74) über 2,5 % (94) bis 6,1 % (96) angegeben.

Massive subkutane Fibrosen traten in vier Fällen (1,0 %) auf. Bei ZUPPINGER (174) wird die Häufigkeit mit 3 % zitiert.

Narbige Pharynx- und Ösophagusstenosen als Spätfolgen nach Bestrahlung sind selten (174). Bei GANZER et al. (39) traten bei 280 postoperativ bestrahlten Patienten drei Fälle auf (1,1 %). Bei den eigenen Patienten ist ein Fall (0,3 %) einer bougiepflichtigen Ösophagusstenose nach Bestrahlung eines subglottischen Tumors bekannt geworden.



Zuletzt ist noch von einem möglichen Fall einer Strahlenmyelopathie mit diffuser Schädigung der zervikalen Wurzeln nach 50 Gy Maximaldosis nach Bestrahlung eines subglottischen Tumors zu berichten. Über den weiteren Verlauf konnte nur noch in Erfahrung gebracht werden, dass diese nicht progredient bis zum Tode verlief.

Symptome einer Strahlenmyelopathie können nach Dosen von 35 Gy, meist aber erst nach 50 Gy, mit einer Latenz von 4 Monaten bis 6 Jahren auftreten. Es kommt zu einem fortschreitenden Ausfall der sensiblen, später der motorischen Nerven. Dies endet meist – therapeutisch unbeeinflussbar – in der Querschnittslähmung (50). Es gibt aber auch weniger ausgeprägte Fälle mit elektrisierenden Schmerzen am Rumpf und in den Extremitäten beim Neigen des Kopfes, das sog. Lhermitte-Syndrom (72).

## 6. Zusammenfassung

In der radioonkologischen Abteilung des Klinikums Passau wurden im Zeitraum von 1970 bis 1995 382 Patienten mit Kehlkopfkarzinomen und Carcinomata in situ des Kehlkopfes mit kurativem Ziel bestrahlt. 185 Fälle wurden primär, 197 Fälle postoperativ behandelt. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 4 Jahre.

Die retrospektive Auswertung dieses Krankengutes bezüglich Epidemiologie, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie, Rezidivverhalten und Überlebenswahrscheinlichkeiten mit nachfolgendem Literaturvergleich ist Gegenstand der vorliegenden Dissertationsschrift.

Überlebens- und Rezidivraten wurden nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet und mit dem logrank-Test verglichen.

Bei den Larynxtumoren war das männliche Geschlecht deutlich bevorzugt bei einem Geschlechterverhältnis von 15,3:1. Der Altersgipfel lag zwischen dem 55. und 71. Lebensjahr, das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs bei 62,0 Jahren.

Der durchschnittliche Karnofsky-Index betrug 85 %. 99,5 % der Patienten konnten ambulant behandelt werden.

Beherrschender Risikofaktor war der Nikotinkonsum. 94,9 % aller Patienten mit diesbezüglichen Angaben waren Raucher oder Exraucher.

Leitsymptom der Stimmlippenkarzinome und der subglottischen Tumore war die Heiserkeit, das der supraglottischen Tumore Schluckbeschwerden. Die durchschnittliche Anamnesedauer war mit mehr als 150 Tagen unbefriedigend lang.

Die prätherapeutische Diagnostik wurde nach dem jeweils im Erhebungszeitraum gültigen Standard durchgeführt. Seit etwa 1988 wurden alle Punkte der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie erfüllt.

Das Krankengut unterteilte sich in 358 invasive Karzinome und 24 Carcinomata in situ. Bei den invasiven Tumoren fanden sich 98,3 % Plattenepithelkarzinome und 1,7 % seltene Larynxmalignome.

Am häufigsten traten Tumore mit mäßigem Differenzierungsgrad ( $G_2$ ) auf. Der Anteil an Tumoren mit unbekanntem Differenzierungsgrad war mit 23,5 % relativ hoch. Das Vorhandensein oder Fehlen einer Verhornung als Ausdruck der Differenzierung war dagegen bei allen invasiven Tumoren angegeben: 81,6 % wiesen eine Verhornung auf. Das Grading nahm parallel zur Abnahme der Häufigkeit der Verhornung ab.

55,8 % der Tumore waren glottischen Ursprungs ( $T_{cis}$  10,8 %,  $T_{1a}$  28,2 %,  $T_{1b}$  6,1 %,  $T_2$  21,6 %,  $T_3$  24,9 % und  $T_4$  8,5 %) und 40,3 % supraglottischen Ursprungs ( $T_{cis}$  0,6 %,  $T_1$  10,4 %,  $T_2$  46,1 %,  $T_3$  18,2 % und  $T_4$  24,7 %). 3,9 % aller Fälle waren subglottisch lokalisiert ( $T_1$  40,0 %,  $T_2$  26,7 %,  $T_3$  13,3 % und  $T_4$  20,0 %). Es lagen 63,4 % frühe Stadien ( $T_{cis/1/2}$ ) und 36,6 % fortgeschrittene Stadien ( $T_{3/4}$ ) vor.

Bei Erstdiagnose lymphogen metastasiert waren 19,9 % aller Patienten (histologisch gesichert 15,4 %). Am häufigsten entwickelten supraglottische Tumore Lymphknotenmetastasen (36,4 %), gefolgt von subglottischen (13,3 %) und glottischen Karzinomen (8,5 %). Das Auftreten von Halslymphknotenmetastasen nahm bei den glottischen Tumoren mit zunehmender Tumorausdehnung (T-Stadium) zu. Bei supraglottischen Tumoren fanden sich allerdings bei frühen Tumoren mehr Lymphknotenmetastasen als bei fortgeschrittenen.

Insgesamt entwickelten 118 aller Patienten (30,9 %) ein Erstrezidiv im Beobachtungszeitraum.

Die lokale Rezidivrate betrug, bezogen auf das Gesamtkollektiv, 17,8 % (primäre Bestrahlungsgruppe 26,5 % vs. postoperative Bestrahlungsgruppe 4,6 %), die regionäre Rezidivrate 10,2 % (7,0 % vs. 13,2 %) und die Fernmetastasierungsrate 10,5 % (9,7 % vs. 13,2 %).

Rezidive traten nach durchschnittlich 16,6 Monaten (primäre Bestrahlungsgruppe 14,2 Monate vs. postoperative Bestrahlungsgruppe 19,5 Monate) auf. Nach 3 Jahren manifestierten 86,4 % der Rezidive, 2,5 % traten als sog. Spätrezidive kurz nach einem Intervall von 5 Jahren auf.

Lokalrezidive entwickelten sich zunehmend häufiger mit fortschreitender Tumorausdehnung. In der postoperativen Bestrahlungsgruppe fanden sich deutlich weniger Lokalrezidive als in der primären Bestrahlungsgruppe, was besonders deutlich bei T<sub>3/4</sub>-Fällen auffiel. Hier war auch die Wahrscheinlichkeit der lokalen Tumorfreiheit nach 5 Jahren und die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate signifikant besser, was für ein primär operatives Vorgehen in diesen Stadien, ggf. mit Nachbestrahlung, spricht.

Eine Lymphknotenmetastasierung bei Erstdiagnose hatte in der postoperativen Bestrahlungsgruppe eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle zur Folge, während der Unterschied bei primär bestrahlten Patienten nur tendenziell schlechter war. Daraus konnte aber keine Indikation für eine aggressivere Behandlung des Primärtumorsitzes in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose abgeleitet werden.

Keinen signifikanten Unterschied in beiden Bestrahlungsgruppen im Hinblick auf die lokale Kontrolle fand sich bei verhornenden und nicht verhornenden Tumoren.

War die vordere Kommissur bei primär bestrahlten glottischen T<sub>1</sub>- oder T<sub>2</sub>-Tumoren befallen, traten höhere absolute Lokalrezidivraten auf als bei Nichtbefall. Ein Understaging infolge einer klinisch okkulten Schildknorpelinfiltration kann hier die Ursache sein.

Als Sonderform der Lokalrezidive fanden sich parastomale Rezidive nach Laryngektomie aber auch nach alleiniger Tracheotomie mit einer Rate von 11,9 %. Ein solches Rezidiv war mit einer infausten Prognose verbunden.

Erwartungsgemäß hatte in der primären und postoperativen Bestrahlungsgruppe der Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung:

In beiden Behandlungsgruppen war bei primär nodalpositiven Patienten die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate, die regionäre Rezidivfreiheit und das gesamtrezidivfreie Überleben jeweils nach 5 Jahren hochsignifikant schlechter.

In der primären Bestrahlungsgruppe hatte die Verhornung eines Tumors eine signifikant höhere regionäre Kontrolle nach 5 Jahren zur Folge, in der postoperativen Gruppe war der Unterschied nicht signifikant.

Supraglottische Tumore wiesen eine etwa 5-fach höhere regionäre Rezidivrate auf als glottische, während bei den Lokalrezidiven die glottischen Tumoren im Vordergrund standen. Regionäre Rezidive fanden sich häufiger bei den fortgeschrittenen T-Stadien.

Fernmetastasen als Erstrezidiv traten mit einer Rate von 10,5 % auf. Bezogen auf den gesamten Verlauf einer Karzinomerkrankung betrug diese Rate 13,6 %. Am häufigsten waren dabei Lungenmetastasen gefolgt von Hautmetastasen.

Die Fernmetastasierungsrate war bei fortgeschrittenen Tumoren höher als bei frühen Tumoren.

Am häufigsten entwickelten sich Fernmetastasen bei subglottischen Tumoren, gefolgt von supraglottischen und glottischen Fällen.

Patienten, die schon von vorneherein lymphogen metastasiert waren, erlitten signifikant häufiger eine Fernmetastasierung in beiden Bestrahlungsgruppen.

Bei verhornenden Tumoren traten seltener Fernmetastasen auf, wobei der Unterschied in der primären Bestrahlungsgruppe signifikant war.

Simultane Radiochemotherapie-Protokolle sollen heute bei Risikopatienten zur Verbesserung der lokoregionären Kontrolle und der Fernmetastasierungsraten beitragen.

Die Untersuchung des Rezidivverhaltens in Abhängigkeit von der Art der Operation ergab bei 9,0 % der laryngektomierten und 11,9 % der funktionserhaltend operierten Patienten ein Lokalrezidiv. 10,8 % entwickelten nach durchgeführter Neck dissection ein regionäres Rezidiv in diesem Bereich.

Bei der Bestrahlung von Kehlkopfkarcinomen ist eine Herddosis von nicht wesentlich unter 2 Gy an einem Bestrahlungstag notwendig. Die Ergebnisse von täglich alternierenden Bestrahlungstechniken in der primären Bestrahlungsgruppe zeigten bei Einzelherddosen von etwa 2 Gy eine tendenziell und von deutlich unter 2 Gy eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle. Im ersten Fall können Dosisinhomogenitäten, im zweiten Dosisinhomogenitäten und die Unterdosierung am Larynx eine Rolle spielen.

In der primären Bestrahlungsgruppe war mit steigender Herddosis ab 60 Gy keine Reduktion der Lokalrezidivrate (je nach Dosisgruppe zwischen 22,6-36,3 %) zu erzielen. Unterschiedliche Dosierungskonzepte und eine einseitige Verteilung der prognostisch günstigen T-Kategorien lassen hier weitere Schlussfolgerungen nicht zu.

In der postoperativen Bestrahlungsgruppe lag die Lokalrezidivrate in den Dosisgruppen bis einschließlich 60 Gy jeweils knapp über 10 %, oberhalb von 60 Gy traten keine Lokalrezidive mehr auf. Hierunter fielen allerdings viele Patienten mit prognostisch günstigen T<sub>cis</sub>- oder T<sub>1a</sub>-Tumoren.

Eine generelle Empfehlung in der adjuvanten postoperativen Bestrahlungssituation zumindest eine Herddosis von 60 Gy zu geben, wie häufig in der Literatur zu finden ist, konnte anhand der Passauer Daten aus diesem Grund und wegen unterschiedlicher Dosierungskonzepte in den einzelnen Dosisgruppen nicht gegeben werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer Kontrolle nach dem Auftreten eines Rezidivs war mit 11,9 % gering. In 83,1 % aller Rezidivfälle erfolgte ohnehin nur eine palliative Therapie, wobei am häufigsten symptomatische Maßnahmen durchgeführt wurden. Die Prognose war hier mit medianen Überlebenszeiten zwischen 4,5 und 10 Monaten sehr schlecht.

Beim Carcinoma in situ betrug die lokale Kontrolle nach 5 und 10 Jahren in der primären Bestrahlungsgruppe 100 %, in der postoperativen Bestrahlungsgruppe 94,4 %, nach Salvage-Therapie 100 %. Kein Patient verstarb an diesem Tumor oder verlor seinen Kehlkopf.

Bei primär bestrahlten glottischen Tumoren fanden sich folgende tumorspezifische 5-Jahresüberlebensraten: T<sub>1a</sub> 95,2 %, T<sub>1b</sub> 83,2 %, T<sub>2</sub> 81,5 %, T<sub>3</sub> 39,1 % bzw. T<sub>3/4</sub> 36,9 %. Die lokale Kontrolle nach 5 Jahren betrug bei T<sub>1a</sub>-Tumoren 85,3 %, T<sub>1b</sub>-Tumoren 68,8 %, T<sub>2</sub>-Tumoren 57,9 % und T<sub>3</sub>-Tumoren 40,3 % (T<sub>3/4</sub> 38,1 %). Nach Salvage-Therapie ergaben sich folgende definitive lokale 5-Jahreskontrollraten: T<sub>1a</sub> 95,3 %, T<sub>1b</sub> 76,4 %, T<sub>2</sub> 78,4 % und T<sub>3</sub> 52,9 %.

In der Gruppe der primär bestrahlten supraglottischen Tumore fanden sich tumorspezifische 5-Jahresüberlebensraten und lokoregionäre Kontrollraten nach 5 Jahren von: T<sub>1</sub> 62,5 % und 67,5 %, T<sub>2</sub> 57,6 % und 59,2 %, T<sub>3/4</sub> 50,8 % und 49,9 %.

Bei den frühen glottischen Tumoren stellte die primäre Bestrahlung insbesondere mit einer Salvage-Operation in Reserve durchaus eine chancenreiche und den Literaturdaten entsprechende Behandlungsform dar.

Bei fortgeschrittenen glottischen Tumoren ( $T_3, T_4$ ) sollte soweit möglich eine Operation ggf. mit Nachbestrahlung der primären Radiatio vorgezogen werden. Behandlungskonzepte mit zusätzlicher simultaner Chemotherapie und Gesamtherddosen bis 70 Gy werden hier heute zunehmend Standard.

Die lokalen Kontrollraten hätten sich in der primären Bestrahlungsgruppe durch die Anwendung adäquater Bestrahlungstechniken mit der Gabe von 2 Gy Herddosis an einem Bestrahlungstag in einigen Fällen wahrscheinlich noch verbessern lassen.

Bei den supraglottischen Tumoren waren, wenn eine geplante Operation nicht durchgeführt werden konnte, mit der primären Bestrahlung noch akzeptable Ergebnisse, die im wesentlichen im Bereich der Literaturdaten lagen, zu erzielen.

Bei den postoperativ bestrahlten Patienten lag die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate bei glottischen  $T_{1/2}$ -Tumoren bei 96,7 %, bei glottischen  $T_{3/4}$ -Tumoren bei 69,8 % und bei supraglottischen  $T_{1/2}$ -Tumoren bei 70,3 %, bei supraglottischen  $T_{3/4}$ -Tumoren bei 46,1 %. Die lokoregionären Kontrollraten nach 5 Jahren ergaben folgende Werte: glottische  $T_{1/2}$ -Tumore 100 %, glottische  $T_{3/4}$ -Tumore 74,5 %, supraglottische  $T_{1/2}$ -Tumore 78,8 % und supraglottische  $T_{3/4}$ -Tumore 74,0 %.

Im wesentlichen lagen die untersuchten Rezidiv- und Überlebensraten im Rahmen der relativ spärlichen Literaturdaten. In der postoperativen  $R_1$ -Situation war nach einer medianen Gesamtherddosis von 61 Gy erfreulicherweise in keinem Fall ein Lokalrezidiv aufgetreten. Um den Nutzen einer postoperativen Radiatio insbesondere in der adjuvanten Situation besser einschätzen zu können, wären weitere randomisierte prospektive Studien wünschenswert. Dabei wäre auch der Vergleich mit rein chirurgischen Serien interessant.

91 Patienten (23,8 %) entwickelten einen Zweitumor, der am häufigsten im Bereich der Atemwege (Bronchien) lag. Davon entstanden 79 Tumore metachron nach dem Larynxkarzinom in einem medianen Intervall von 5,0 Jahren.

Erstaunlicherweise starben in der Gruppe der frühen, prognostisch günstigen, glottischen Tumore mehr als doppelt so viele Patienten am Zweitumor als am Kehlkopftumor. Außerdem verstarben bis auf einen alle Patienten ohne Hinweis auf einen Tumorprogress des Kehlkopfkarzinoms an ihren Bronchialzweitkarzinomen. Von diesen waren 5 Jahre nach Ende der Primärtherapie erst 50 % aufgetreten.

Paradoxerweise ist eine Verbesserung der Langzeitergebnisse beim Larynxkarzinom also nur mit Früherkennung oder Prävention der Zweitmalignome insbesondere durch Nikotinkarenz zu erwarten. Dies unterstreicht die Forderung, dass eine Nachsorge sich nicht auf den Larynx beschränken und insbesondere nicht nach 5 Jahren enden darf.

Bei den akuten Nebenwirkungen traten am häufigsten (67,7 %) trockene Hautreaktionen mit Erythemen aller Abstufungen gefolgt von Schluckbeschwerden (44,7 %) auf. In 14 Fällen musste die Bestrahlung wegen therapiebedingter Nebenwirkungen zwischen 5 und 15 Tagen unterbrochen werden.

Die Rate der schwereren Spätnebenwirkungen lag bei 3,1 % und damit unterhalb der allgemein akzeptierten Grenze von 5 %. Kein Patient verstarb an diesen Nebenwirkungen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Acht, M.J.J. van, Hermans, J., Dolsma, W.V., Hulshof, J.H., Leer, W.H.  
Glottic and supraglottic carcinoma: a retrospective comparison of radiotherapy alone with sandwich therapy in 366 patients.  
Radiother. Oncol. 14 (1989) 103 - 112
2. Adams, L.G., Maisel, R.H.  
Malignant tumors of the larynx and hypopharynx.  
In "Otolaryngology - head and neck surgery", Cummings, Ch. W. (Ed.),  
Mosby-Year Book, St. Louis, 1998, third edition, 2130 - 2175
3. Akine, Y., Takenaka, E., Inouye, K.  
Early glottic carcinoma (T1N0). Results of irradiation with or without endoscopic microsurgery.  
Acta Radiol. Oncol. 23 (1984) 15 - 19
4. Amdur, R.J., Parsons, J.T., Mendenhall, W.M., Million, R.R., Stringer, S.P., Cassisi, N.J.  
Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16 (1989) 25 - 36
5. Ang, K.K., Kaanders, J.H.A.M., Peters, L.J.  
"Radiotherapy of head and neck cancer: indications and techniques"  
Lea und Febiger, Philadelphia, 1994, 74 - 86
6. Beitler, J.J., Mahadevia, P.D., Silver, C.F., Wadler, S., Rubin, J.S., Bello, J.A., Mitnick, R.J., Vikram, B.  
New barriers to ventricular invasion in paraglottic laryngeal cancer.  
Cancer 73 (1994) 2648 - 2652
7. Bentzen, S.M.  
Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy.  
Radiother. Oncol. 46 (1998) 5 - 18
8. Bohndorf, W.  
100 Jahre Strahlentherapie in der HNO-Heilkunde.  
HNO 43 (1995) 579 - 581
9. Bohndorf, W., Creutzig, H.  
Tumoren im Halsbereich.  
In: "Strahlentherapie: radiologische Onkologie", Scherer, E. (Hrsg.),  
Springer, Berlin-Heidelberg- New York, 1987, 3. Auflage, 521 - 542
10. Bootz, F.  
Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie.  
HNO 48 (2000) 104 - 118
11. Bryant, G.P., Poulsen, M.G., Tripcony, L., Dickie, G.J.  
Treatment decisions in T3N0M0 glottic carcinoma.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31 (1995) 285 - 293

12. Burke, L.S., Greven, M.K., Mc Guirt, W.T., Case, B.S.D., Hoen, H.M., Raben, M.  
Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 38 (1997) 1001 - 1006
13. Byers, R.M.  
Symposium: adjuvant cancer therapy of head and neck tumors. The use of postoperative irradiation - its goals and 1978 attainments.  
Laryngoscope 89 (1979) 567 - 572
14. Carl, J., Andersen, L.J., Pedersen, M., Greisen, O.  
Prognostic factors of local control after radiotherapy in T1 glottic and supraglottic carcinoma of the larynx.  
Radiother. Oncol. (Ireland) 39 (1996) 229 - 233
15. Castelijns, J., Golding, R., Van-Schaik, C., Valk, J., Snow, G.  
MR findings of cartilage invasion by laryngeal cancer: value of predicting outcome of radiation therapy.  
Radiology 174 (1990) 669 - 673
16. Caversaccio, M.D., Zbären, P., Läng, H.  
Seltene maligne Larynxtumoren.  
HNO 43 (1995) 383 - 388
17. Chao, K.S.C.  
Larynx.  
In "Radiation oncology: management decisions", Chao, K.S.C., Perez, C.A., Brady, L.W. (Eds.),  
Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1999, 263 - 273
18. Chatani, M., Matayoshi, Y., Masaki, N., Teshima, T., Inoue, T.  
Radiation therapy for early glottic carcinoma (T1N0M0). The adverse effect of treatment interruption.  
Strahlenther. Onkol. 173 (1997) 502 - 506
19. Chatani, M., Yoshinobu, M., Yoshino, K.  
Management for stage II glottic carcinoma: radiation therapy or surgery.  
Strahlenther. Onkol. 172 (1996) 664 - 668
20. Choy, A.T., van Hasselt, C.A., Chisholm, E.M., Williams, S.R., King, W.W.K., Li, A.K.C.  
Multiple primary cancer in Hong Kong Chinese patients with squamous cell cancer of the head and neck.  
Cancer 70 (1992) 815 - 820
21. Clasen, B.P.E., Kellermann, S., Steinhoff, H.J., Schwab, W.  
Das Larynxkarzinom in Deutschland. Epidemiologische Trends aus dem Register der Arbeitsgemeinschaft Klinische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie.  
Otorhinolaryngol. Nova 1 (1991) 321 - 327
22. Cooper, J.S., Fu, K., Marks, J., Silverman, S.  
Late effects of radiation therapy in the head and neck region.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31 (1995) 1141 - 1164
23. Daugaard, B.J.K., Sand, H.H.  
Primary radiotherapy of carcinoma of the supraglottic larynx - a multivariate analysis of prognostic factors.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41 (1998) 355 - 360

24. De Schryver, A.  
Radiotherapy of laryngeal cancer. General principles and results in T1 and T2 cases.  
Acta Otorhinolaryngol. Belg. 46 (1992) 187 - 195
25. Deitmer, Th.  
Eine pathophysiologische These zur Entstehung von Larynx-Karzinomen.  
Laryngo-Rhino-Otol. 69 (1990) 98 - 101
26. Deitmer, Th.  
Gutachterliche Kasuistiken zur Zusammenhangsfrage: Asbestfaserstaubexposition und Kehlkopfkrebs.  
Laryngo-Rhino-Otol. 71 (1992) 491 - 494
27. Dühmke, E., Gremmel, H., Ziemens, A.  
Kieler Resultate der Radiotherapie des frühen Larynxkarzinoms.  
In: "Funktionserhaltende Therapie des frühen Larynxkarzinoms. Symposium Göttingen, November 1990", Steiner, W., Reck, R., Dühmke, E. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 1990, 70 - 78
28. Dullerud, R., Johansen, J.G., Dahl, T., Faye-Lund, H.  
Influence of CT on tumor classification of laryngeal carcinomas.  
Acta Radiol. (1992) 314 - 318
29. Duncan, W., Mac Dougall, H.R., Kerr, G.R., Downing, D.  
Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer.  
Radiother. Oncol. 41 (1996) 203 - 207
30. Durkovsky, J., Sevcikova, L., Boljesikova, E.,  
Results of radiation therapy and a combination of radiation and surgery in the laryngeal cancer.  
Neoplasma 24 (1977) 213 - 224
31. Eckel, H.E.  
Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome.  
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 110 (2001) 7 - 15
32. Epstein, E.B., Le, D.J., Kashima, H., Johns, M.E.  
Stage T1 glottic carcinoma: results of radiation therapy or laser excision.  
Radiology 175 (1990) 567 - 570
33. Fein, D.A., Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Million, R.R.  
T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 25 (1993) 605 - 611
34. Fietkau, R., Sauer, R.  
Möglichkeiten und Grenzen der Radiotherapie des Larynxkarzinoms.  
Strahlenther. Onkol. 168 (1992) 1 - 16
35. Flentje, M., Wannemacher, M.  
Strahlentherapie des Kehlkopfkarcinoms.  
Radiologe 31 (1991) 332 - 338



36. Fracchiolla, N.S., Pruneri, G., Pignataro, L., Carboni, N., Capaccio, P., Boletini, A., Buffa, R., Neri, A.  
Molecular and immunohistochemical analysis of the bcl-1/cyclin D1-gene in laryngeal squamous cell carcinomas. Correlation of protein expression with lymph node metastases and advanced clinical stage.  
Cancer 79 (1997) 1114 – 1121
37. Franchin, G., Minatel, E., Gobitti, C., Talamini, R., Sartor, G., Caruso, G., Grando, G., Politi, D., Gigante, M., Toffoli, G., Trovo, M.G., Barzan, L.  
Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma stage I and II: analysis of factors affecting prognosis.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 40 (1998) 541 - 548
38. Freeman, D., Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Million, R.R.  
Does neck stage influence local control in squamous cell carcinoma of the head and neck?  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 23 (1992) 733 - 736
39. Ganzer, U., Sendrowski, P., Vosteen, K.-H., Meyer-Breiting, P.  
Die kombinierte radiochirurgische Behandlung des fortgeschrittenen Kehlkopfkarzinoms (T3-4N0-3). Ein retrospektiver Vergleich zwischen Sandwich-Technik und postoperativer Bestrahlung.  
Laryngo-Rhino-Otol. 60 (1981) 63 – 70
40. Glanz, H.  
Carcinoma of the larynx: growth, p-classification and grading of squamous cell carcinoma of the vocal cords.  
Adv. Oto-Rhino-Laryng. 32 (1984) 1 - 123
41. Glanz, H., Eichhorn, Th.  
Die prognostische Bedeutung des histologischen "Gradings" von Stimmlippenkarzinomen.  
HNO 33 (1985) 103 - 111
42. Glanz, H., Hermanek, P., Kleinsasser, O., Popella, Ch.  
Weiterentwicklung der TNM-Klassifikation der Larynxkarzinome.  
Laryngo-Rhino-Otol. 72 (1993) 568 - 573
43. Glanz, H., Kimmich, T., Eichhorn, Th., Kleinsasser, O.  
Behandlungsergebnisse bei 584 Kehlkopfcarzinomen an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Marburg.  
HNO 37 (1989) 1 - 10
44. Glanzmann, Ch., Horst, W., Grossenbacher, R., Fisch, U.  
Ergebnisse der Behandlung des Larynxkarzinoms bei 215 Patienten mit Radiotherapie allein oder in Kombination mit der Operation.  
Strahlentherapie 155 (1979) 451 - 456
45. Goldschmidt, A.J.W.  
Analyse von Überlebenszeiten-Verfahren und Beispiele.  
In: "Medizinische Statistik: klinische Forschung von der Idee zum Ergebnis",  
Goldschmidt, A.J.W. (Hrsg.),  
Springer, Berlin-New York-Tokyo, 1996, 51 - 82
46. Gottschlich, S., Maune, S., Preugschat, J., Hoffmann, M., Werner, J.A., Maass, J.D., Gorogh, T., Heidorn, K., Rudert, H.  
P53 analysis of laryngeal cancer in exon 4 to 9.  
Anticancer Res. 20 (2000) 2613 - 2616

47. Hackl, A., Schneider, G.  
"Strahlentherapie. Indikationen, CT-Bestrahlungsplanung, Dosierung"  
VCH, edition medizin, Weinheim, 1987, 51 - 61
48. Hahn, S.S., Spaulding, C.A., Kim, J.-A., Constable, W.C.  
The prognostic significance of lymph node involvement in pyriform sinus and supraglottic cancers.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13 (1987) 1143 - 1147
49. Hermanek, P.(Hrsg.), Scheibe, O., Spiessl, B., Wagner, G.  
U.I.C.C.: TNM-Klassifikation maligner Tumoren.  
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1987, 4. Auflage, 34 - 43
50. Herrmann, Th., Baumann, M.  
"Klinische Strahlenbiologie: kurz und bündig"  
Gustav Fischer, Jena-Stuttgart-Lübeck-Ulm, 1997, 3. Auflage, 80 - 142
51. Hinds, M.W., Thomas, D.B., O'Reilly, H.P.  
Asbestos, dental x-rays, tobacco and alcohol in the epidemiology of laryngeal cancer.  
Cancer 44 (1979) 1114 - 1120
52. Hoekstra, C.J.M., Levendag, P.C., van Putten, W.L.J.  
Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx without clinically detectable lymph node metastases: problem of local relapse and influence of overall treatment time.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (1990) 13 - 21
53. Howell-Burke, D., Peters, L.J., Goepfert, H., Oswald, M.J.  
T2 glottic cancer. Recurrence, salvage and survival after definitive radiotherapy.  
Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 116 (1990) 830 - 835
54. Hüsler, J., Zimmermann, H.  
"Statistische Prinzipien für medizinische Projekte"  
Hans Huber, Bern, 1993, 203 - 224
55. Inue, Ta., Inue, To., Ikeda, H., Teshima, T., Murayama, S.  
Clinical assessment of tumor clearance during radiotherapy as a prognostic factor of early glottic carcinoma.  
Strahlenther. Onkol. 168 (1992) 579 - 583
56. Inue, Ta., Inue, To., Ikeda, H., Teshima, T., Yamazaki, H., Murayama, S., Othani, M., Ozeki, S.  
Comparison of early glottic and supraglottic carcinoma treated with conventional fractionation of radiotherapy.  
Strahlenther. Onkol. 169 (1993) 584 - 589
57. Inue, Ta., Matayoshi, Y., Inue, To., Ikeda, H., Teshima, T., Murayama, Sh.  
Prognostic factors in telecobalt therapy for early supraglottic carcinoma.  
Cancer 72 (1993) 57 - 61
58. Jackel, M.C., Sellmann, L., Dorudian, M.A., Youssef, S., Fuzesi, L.  
Prognostic significance of p53/bcl-2 co-expression in patients with laryngeal squamous cell carcinoma.  
Laryngoscope 110 (2000) 1339 - 134
59. Jahnke, V.  
Bösartige Tumoren des Larynx.  
In: "Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik and Praxis", Herberhold, C. (Hrsg.),  
Thieme, Stuttgart-New York, 1995, 388 - 420

60. Johansen, L.V., Overgaard, J., Hjelm-Hansen, M., Gadeberg, C.Ch.  
Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: analysis of 478 patients treated from 1963 to 1985.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18 (1990) 1307 - 1313
61. Jorgensen, K., Munk, J.  
Glottic carcinoma stage 0 and I. Treatment results in 151 Patients.  
Acta Oncol. 27 (1988) 247 - 251
62. Jorgensen, K., Munk, J., Andersen, J.E., Hjelm-Hansen, M.  
Carcinoma of the larynx. Series of 410 patients treated primarily with Co 60 irradiation.  
Acta Radiol. Oncol. 23 (1984) 321 - 330
63. Kambic, V., Radsel, Z., Prezelj, J., Zargi, M.  
Testosteron-aetiologischer Faktor bei der Entwicklung des Larynxkarzinoms?  
HNO 33 (1985) 115 - 117
64. Kanonier, G., Fritsch, E., Rainer, T., Thumfart, W.F.  
Radiotherapy in early glottic carcinoma.  
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 105 (1996) 759 - 763
65. Kaplan, E.L., Meier, P.  
Non parametric estimation from incomplete observations.  
J. Am. Stat. Assoc. 53 (1958) 457 - 481
66. Kaplan, M.J., Johns, M.E., Clark, D.A., Cantrell, R.W.  
Glottic carcinoma: the roles of surgery and irradiation.  
Cancer 53 (1984) 2641 - 2648
67. Kaplan, M.J., Johns, M.E., Fitz-Hugh, G.S., Boyd, J.C., Mc Lean, W.C., Clark, D.A., Cantrell, R.W.  
Stage III glottic carcinoma : prognosting factors and management.  
Laryngoscope (St. Louis) 93 (1983) 725 - 728
68. Karim, M.F., Kralendonk, J.H., Njo, H., Tierie, A.H., Hasman, A.  
Radiation therapy for advanced (T3T4N0 - N3M0) laryngeal carcinoma.  
The need for a change of strategy: a radiotherapeutic viewpoint.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13 (1987) 1625 - 1633
69. Karnofsky, D.A., Adelmann, W.H., Craver, F.L.  
The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma.  
Cancer 1 (1948) 634 - 656
70. Karnofsky, D.A., Burchenal, J.H.  
The clinical evaluation of chemotherapeutical agents in cancer.  
In "Evaluation of chemotherapeutic agents", Mc Cleod, C.M. (Ed.),  
Columbia University Press, New York, 1949, 191 - 205
71. Kleemann, D., Töwe, R., Kramp, B.  
Tumorbiologische und epidemiologische Aspekte der Larynxkarzinome bei Frauen vor und nach der Menopause.  
Laryngo-Rhino-Otol. 71 (1992) 599 - 604
72. Kleinsasser, O.  
"Tumoren des Larynx und des Hypopharynx"  
Thieme, Stuttgart-New York, 1987

73. Kleinsasser, O., Madjd, S.  
Rückblick auf die Ergebnisse von 224 Totalexstirpationen des Kehlkopfes.  
Laryngo-Rhino-Otol. 48 (1969) 161 - 178
74. Klintonberg, C., Lundgren, J., Adell, G., Tylor, M., Norberg-Spaak, L., Edelman, R.,  
Carstensen, J.M.  
Primary radiotherapy of T1 and T2 glottic carcinoma. Analysis of treatment results and  
prognostic factors in 223 patients.  
Acta Oncol. 35 (1996) 81-86
75. Kokoska, M.S., Piccirillo, J.F., El-Mofty, S.K., Emami, B., Haughey, B.H., Scholnick, S.B.  
Prognostic significance of clinical factors and p53 expression in patient with glottic carcinoma  
treated with radiation therapy.  
Cancer 78 (1996) 1693 - 1700
76. Kolles, H.  
"Statistische Auswertungen in der Medizin ein praktischer Ratgeber für Doktoranden und  
Wissenschaftler; mit zahlreichen Beispielen und einer Einführung in die computergestützte  
Auswertung mit dem Statistikprogramm SPSS"  
Jungjohann, Neckarsulm-München, 1989, 103 - 114
77. Krebsregister Saarland  
Daten zum Kehlkopfkarzinom im Saarland von 1990-1997.  
Persönliche Mitteilung (2001), bisher unveröffentlicht.
78. Laramore, G.E.  
Larynx.  
In "Radiation Therapy of Head and Neck Cancer", Laramore, G.E. (Ed.),  
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1989, 125 - 143
79. Le, Qu.-Th.X., Takamiya, R., Shu, H.K., Smitt, M., Singer, M., Terris, D.J., Fee, W.E.,  
Goffinet, D.R., Fu, K.K.  
Treatment results of carcinoma in situ of the glottis: an analysis of 82 cases.  
Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 126 (2000) 1305 - 1312
80. Le, Qu.-Th.X., Fu, K.K., Kroll, S., Ryu, J.K., Quivey, J.M., Meyler, T.S., Krieg, R.M.,  
Phillips, T.L.  
Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic  
carcinoma.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 39 (1997) 115 -126
81. Lutz, Ch. K., Wagner, R.L., Johnson, J.T., Myers, E.N.  
Supraglottic carcinoma: patterns of recurrence.  
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 99 (1990) 12 - 17
82. Mac Kenzie, R.G., Franssen, E., Balogh, J.M., Gilbert, R.W., Birt, D., Davidson, J.  
Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of  
the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47 (2000) 65 - 71
83. Mac Leod, P.M., Daniel, F.  
The role of radiotherapy in in-situ carcinoma of the larynx.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18 (1990) 113 - 117
84. Maier, H., Dietz A., Gewelke, U., Heller, W.D.  
Berufliche Exposition gegenüber Schadstoffen und Krebsrisiko im Bereich der Mundhöhle,  
Oropharynx, Hypopharynx und Larynx.  
Laryngo-Rhino-Otol. 70 (1991) 93 - 98

85. Maier, H., Sennewald, E.  
"Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich  
Ergebnisse der Heidelberger Fallkontrollstudien"  
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, St. Augustin, 1994
86. Maisel, A.H.  
Carcinoma of the larynx and laryngopharynx.  
In "Head and neck cancer", Mc Quarrie, D.G. (Ed.),  
Year Book Medical Publishers, Chicago, 1986, 273 - 309
87. Mantel, N.  
Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration.  
Cancer Chemother. Rep. 50 (1966) 163 - 170
88. Marks, J.E.  
The Endolarynx and Hypopharynx.  
In "Radiation oncology: rationale, technique, results", Moss, W.T., Cox, J.D. (Eds.),  
C.v. Mosby Co., St. Louis, 1989, 6th edition, 232 - 252
89. Marks, J.E., Sessions, D.G.  
Carcinoma of the larynx.  
In "Principles and practice of radiation oncology", Perez, C.A., Brady, L. (Eds.),  
J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1987, 598 - 618
90. Marshak, G., Brenner, B., Shvero, J., Shapira, J., Ophir, D., Hochman, I., Marshak, G., Sulkes,  
A., Rakowsky, E.  
Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center  
retrospective study on 207 patients.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 43 (1999) 1009 - 1013
91. Mc Donald, S., Haie, C., Rubin, P., Nelson, D., Divers, L.D.  
Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment and  
prevention.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17 (1989) 457 - 465
92. Mc Gavran, M.H., Bauer, W.C., Ogura, J.H.  
The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx  
and their relationship to certain characteristics of the primary tumor.  
Cancer 14 (1961) 55 - 66
93. Medina, J.E.  
Neck dissection.  
In "Head and neck surgery-otolaryngology",  
Bailey, B.J., Calhoun, K.H. (Eds),  
Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1998, second edition, 1563 - 1594
94. Mendenhall, W.M., Million, R.R., Cassisi, N.J.  
Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx treated with radical irradiation: analysis of  
treatment parameters and results.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 10 (1984) 2223 - 2230
95. Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Brant, T.A., Stringer, S.P., Cassisi, N.J., Million, R.R.  
Is elective neck treatment indicated for T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx?  
Radiother. Oncol. 14 (1989) 199 - 202

96. Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Mancuso, A.A., Cassisi, N.J., Stringer, S.P., Million, R.R.  
Larynx.  
In "Principles and practice of radiation oncology", Perez, C.A., Brady, L. (Eds.),  
J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1992, second edition, 740 - 761
97. Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Stringer, S.P., Cassisi, N.J., Million, R.R.  
Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a comparison of laryngectomy and  
irradiation.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 23 (1992) 725 – 732
98. Mendenhall, W.M., Rodney, R.R., Sharkey, D.E., Cassisi, N.J.  
Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with surgery and /or radiation  
therapy.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 10 (1984) 357 – 363
99. Metternich, F.U., Brusis, T.  
Parastomale Tumoren nach Laryngektomie: Ätiologie und Therapie.  
Laryngo-Rhino-Otol. 76 (1997) 88 - 95
100. Meyer- Breiting, E.  
Überlegungen und Untersuchungen zur Klassifikation glottischer Karzinome.  
Laryngo-Rhino-Otol. 69 (1990) 6 - 12
101. Meyer, H.J., Terrahe, K., Scheu, T., Berg, H.  
Kritische Rückschau auf die Behandlung von 400 Patienten mit Larynxkarzinom.  
HNO 40 (1992) 292 - 299
102. Miller, A.H.  
Carcinoma in situ of the larynx.  
In "Workshop from the centennial conference of laryngeal cancer", Alberti, P.W., Bryce,  
D.P. (Eds),  
Appleton-Century-Crofts, New York, 1976, 161 - 166
103. Mohanti, B.K., Tandon, D.A., Bahadur, S., Rath, G.K., Tanwar, R.K., Lal, P., Biswal, B.M.  
Results of definitive radiotherapy in T1 and T2 glottic carcinoma: Institute of Rotary Cancer  
Hospital experience.  
Australas. Radiol. 40 (1996) 287 - 290
104. Murty, G.E., Diver, J.P., Bradley, P.J.  
Carcinoma in situ of the glottis: radiotherapy or excision biopsy?  
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 102 (1993) 592 - 595
105. Narayana, A., Vaughan, A.T.M., Fisher, S.G., Reddy, S.P.  
Second primary tumors in laryngeal cancer: results of long-term follow-up.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 42 (1998) 557 - 562
106. Naude, J., Dobrowsky, W.  
Postoperative irradiation of laryngeal carcinoma.  
Acta Oncol. 36 (1997) 273 - 277
107. Nguyen, T.D., Malissard, L., Theobald, S., Eschwege, F., Panis, X., Bachaud, J.M., Rambert,  
P., Chaplain, X., Quint, R.  
Advanced carcinoma of the larynx: results of surgery and radiotherapy without induction  
chemotherapy (1980-1985): a multivariate analysis.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 36 (1996) 1013 - 1018

108. Nikolaou, A.C., Markou, C.D., Petridis, D.G., Daniilidis, I.C.  
Second primary neoplasms in patient with laryngeal carcinoma.  
*Laryngoscope* 110 (2000) 58 - 64
109. Nishimura, Y., Nagata, Y., Okajima, K., Mitsumori, M., Hiraoka, M., Masunaga, S., Ono, K., Shoji, K., Kojima, H.  
Radiation therapy for T1,2 glottic carcinoma: impact of overall treatment time on local control.  
*Radiother. Oncol.* 40 (1996) 225 - 232
110. Nordman, E.M., Kytä, J.T.  
Five year survival of patients with larynx carcinoma treated with irradiation.  
*Strahlentherapie* 154 (1978) 245 - 248
111. Parnes, S.M.  
Asbestos and cancer of the larynx: is there a relationship?  
*Laryngoscope* 100 (1990) 254 - 261
112. Parsons, J.T., Mc Carty, P.J., Rao, P.V., Mendenhall, W.M., Million, R.R.  
On the definition of local control.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18 (1990) 705 - 706
113. Parsons, J.T., Mendenhall, W.M., Stringer, S.P., Cassisi, N.J.  
T4 laryngeal carcinoma: radiotherapy alone with surgery reserved for salvage.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40 (1998) 549 - 552
114. Parsons, J.T., Mendenhall, W.M., Stringer, S.P., Cassisi, N.J., Million, R.R.  
Salvage surgery following radiation in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32 (1995) 605 - 609
115. Raitiola, H., Pukander, J.  
Symptoms of laryngeal carcinoma and their prognostic significance.  
*Acta Oncol.* 39 (2000) 213 - 216
116. Raitiola, H., Wigren, T., Pukander, J.  
Radiotherapy outcome and prognostic factors in early glottic carcinoma.  
*Auris Nasus Larynx* 27 (2000) 153 - 159
117. Reiner, Z., Cvrtila, D., Petric, V.  
Cytoplasmic steroid receptors in cancer of the larynx.  
*Arch. Otorhinolaryngol.* 245 (1988) 47 - 49
118. Rosier, J.F., Gregoire, V., Counoy, H., Octave-Prignot, M., Rombaut, Ph., Scalliet, P., Vanderlinden, F., Hamoir, M.  
Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy for the treatment of T1N0M0 glottic carcinoma: a retrospective evaluation.  
*Radiother. Oncol.* 48 (1998) 175 - 183
119. Rube, Ch., Micke, O., Grevers, G., Rohloff, R., Kaufmann, H., Busch, M., Willich, N.  
Primäre Strahlentherapie des Larynxkarzinoms. Eine Analyse der Therapieergebnisse und des Rezidivverhaltens bei 283 Patienten.  
*Strahlenther. Onkol.* 173 (1997) 83 - 90
120. Rube, Ch., Micke, O., Steffen, I., Wendt, Th.  
Postoperative Bestrahlung des Larynxkarzinoms: Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 145 Fällen.  
*Tumordiagn. u. Ther.* 15 (1994) 149 - 154

121. Rudoltz, M.S., Benammar, A., Mohiuddin, M.  
Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 26 (1993) 767 - 772
122. Sandberg, N., Mercke, C., Turesson, I.  
Glottic laryngeal carcinoma with fixed vocal cord treated with full-dose radiation, total laryngectomy or combined treatment.  
*Acta Oncol.* 29 (1990) 509 - 511
123. Scherer, E.  
Indikationsgebiete, Durchführung und Ergebnisse der Strahlentherapie bei malignen Tumoren und Systemerkrankungen, Tumoren im Kopf- Halsbereich.  
In: "Strahlentherapie: eine Einführung in die radiologische Onkologie", Scherer, E., Sack, H. (Hrsg.),  
Thieme, Stuttgart-New York, 1989, 4. Auflage, 202 - 227
124. Seegenschmiedt, M.H.  
"Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation"  
Springer, Berlin-Heidelberg-Tokio, 1998, 1 - 98
125. Seiden, A.M., Mantravadi, R.P., Haas, R.B., Applebaum, E.L.  
Advanced supraglottic carcinoma: a comparative study of sequential treatment policies.  
*Head Neck Surg.* 7 (1984) 22 - 27
126. Seifert, K., Caliebe, W.  
Fünfjahresheilungen beim Larynxkarzinom in der Kieler Klinik.  
*Laryng. Rhinol.* 58 (1979) 557 - 574
127. Sessions, R.B., Harrison, L.B., Hong, W.K.  
Tumors of the larynx and hypopharynx. In "Cancer: principles and practice of oncology",  
De Vital, V., Hellman, S., Rosenberg, S.A., (Eds.),  
J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 4th edition, 1993, 631 - 655
128. Shimm, D.S., Coulthard, S.W.  
Radiation therapy for squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx.  
*Amer. J. Clin. Oncol.* 12 (1989) 17 - 23
129. Silverman, C.L., Marks, J.E.  
Planned combined radiotherapy and surgery.  
In "Comprehensive management of head and neck tumors", Thawley, S., Panje, W.,  
Batsakis, J.,  
Lindberg, R. (Eds.),  
W.B. Saunders, Philadelphia, 1987, Vol.1, 919 - 928
130. Sinha, P.P.  
Bilateral stage Ib glottic carcinoma: results of radiation therapy.  
*Radiology* 169 (1988) 835 - 838
131. Sinha, P.P.  
Radiation therapy in early carcinoma of the true vocal cords (stage I and II).  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13 (1987) 1635 - 1640
132. Skolyszewski, J., Reinfuss, M., Kowalska, T.  
Results of radiation therapy of carcinoma of the larynx.  
*Acta Radiol. Oncol.* 23 (1984) 415 - 420



133. Small, W., Mittal, B.B., Brand, W.N., Shetty, R.M., Rademaker, A.W., Beck, G.G., Hoover, S.V.  
Role of radiation therapy in the management of carcinoma in situ of the larynx.  
*Laryngoscope* 103 (1993) 663 - 667
134. Smee, R., Bridger, G.P., Williams, J., Fisher, R.  
Early glottic carcinoma: results of treatment by radiotherapy.  
*Australas. Radiol.* 44 (2000) 53 - 59
135. Smitt, M.C., Goffinet, D.R.  
Radiotherapy for carcinoma-in-situ of the glottic larynx.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28 (1994) 251 - 255
136. Spaulding, C.A., Krochak, R.J., Hahn, S.S., Constable, W.C.  
Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis.  
*Cancer* 57 (1986) 1292 - 1298
137. Stalpers, L.J.A., Verbeek, A.L.M., van Daal, W.A.J.,  
Radiotherapy or surgery for T2N0M0 glottic carcinoma? A decision-analytic approach.  
*Radiother. Oncol.* 14 (1989) 209 - 217
138. Steinkamp, H.J.  
Wertigkeit der Kernspintomographie im Tumorstaging des Larynx-Hypopharynxkarzinoms.  
*HNO* 40 (1992) 339 - 345
139. Steinkamp, H.J., Heim, T.  
Möglichkeiten der bildgebenden Differentialdiagnostik der Halslymphome.  
*Aktuel. Radiol.* 3 (1993) 226 - 237
140. Steinkamp, H.J., Knöbber, D., Schedel, H., Mäurer, J., Felix, R.  
Palpation und Sonographie in der Nachsorge von Kopf-Hals-Tumorpatienten : Vergleich sonographischer Dignitätsparameter.  
*Laryngo-Rhino-Otol.* 72 (1993) 431 - 438
141. Swoboda, H., Denk, D.M.  
Diagnostik und Therapie des Larynxkarzinom.  
*Radiologe* 38 (1998) 83 - 92
142. Sykes, A.J., Slevin, N.J., Gupta, N.K., Brewster, A.E.  
331 cases of clinically node-negative supraglottic carcinoma of the larynx: a study of modest size fixed field radiotherapy approach.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46 (2000) 1109 - 1115
143. Tarnawski, R., Skladowski, K., Maciejewski, B.  
Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38 (1997) 1007 - 1011
144. Templer, J.  
Clinical evaluation of the larynx.  
In "Comprehensive management of head and neck tumors", Thawley, S., Panje, W., Batsakis, J., Lindberg, R. (Eds.),  
W.B. Saunders, Philadelphia, 1987, Vol.1, 868 - 886
145. Terhaard, Ch.H.J., Wiggenraad, R.G., Hordijk, G.J., Ravasz, L.A.  
Regression after 50 Gy as a selection for therapy in advanced laryngeal cancer.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15 (1988) 591 - 597

146. Teshima, T., Chatani, M., Inoue, T.  
Radiation therapy for early glottic cancer (T1N0M0). I. Results of conventional open field technique.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17 (1989) 1199 - 1202
147. Trell, E., Korsgaard, R., Mattiasson, I., Andreasson, L., Björlin, G., Kitzing, P.  
Rauchen und Induktion des Enzyms Arylhydroxykarbonhydroxylase bei Patienten mit Karzinomen und Präkanzerosen des Larynx.  
HNO 33 (1985) 112 - 114
148. Trizna, Z., Banhid, K., Polus, K., Zemplen, B., Boer, A., Racz, A., Vizkelety, T.  
Die Ergebnisse nach Kehlkopftotalexirpation an der Budapester Klinik für Kopf-Hals-Chirurgie.  
HNO 37 (1989) 11 - 13
149. Tsutsumi, K., Iwatake, H., Suzuki, T.  
An experimental model of multistep laryngeal carcinogenesis: combined effect of human papillomavirus type 16 genome and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine.  
Acta Otolaryngol. (Stockh.) Suppl. 552 (1996) 89 - 93
150. Tupchong, L., Scott, C.B., Blitzer, P.H., Marcial, V.A., Lowry, L.D., Jacobs, J.R., Stetz, J., Davis, L.W., Snow, J.B., Chandler, R., Kramer, S., Pajak, T.F.  
Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 20 (1991) 21 - 28
151. U.I.C.C. (Union Internationale Contre le Cancer)  
TNM-Klassifikation malignen Tumoren.  
Wagner, G., Wittekind, Ch. (Hrsg.),  
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1997, 5. Auflage, 1 - 35
152. Underskog, B., Sorbe, B., Persson, J.-E.  
Radiation treatment of laryngeal carcinoma with special reference to CRE values.  
Acta Radiol. Oncol. 24 (1985) 227 - 232
153. Van den Bogaert, W., Ostyn, F., van den Schueren, E.  
The primary treatment of advanced vocal cord cancer: laryngectomy or radiotherapy.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9 (1983) 329 - 334
154. Van den Bogaert, W., Ostyn, F., van den Schueren, E.  
The significance of extension and impaired mobility in cancer of the vocal cord.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9 (1983) 181 - 184
155. Van den Bogaert, W., van der Leest, A., Rijnders, A., Delaere, P., Thames, H., van den Schueren, E.  
Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer?  
Radiother. Oncol. 36 (1995) 177 - 182
156. Van der Voet, J.C.M., Keus, R.B., Hart, A.A.M., Hilgers, F.J.M., Bartelink, H.  
The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 42 (1998) 247 - 255

157. Van Nostrand, A.W.P.  
Pathology of laryngeal tumors.  
In "Comprehensive management of head and neck tumors", Thawley, S., Panje, W., Batsakis, J., Lindberg, R. (Eds.),  
W.B. Saunders, Philadelphia, 1987, Vol.1, 887 - 905
158. Vermund, H., Boysen, M., Brandenburg, J.H., Evensen, J., Jacobsen, A.B., Kaalhus, O., Tausjo, J., Thorud, E., Wiley, A.L., Winther, F.  
Primary irradiation, surgery or combined therapy in squamous cell carcinoma of the larynx.  
Acta Oncol. 29 (1990) 489 - 503
159. Vermund, H., Boysen, M., Evensen, J.F., Jacobsen, A.B., Natvig, K., Tausjo, J., Wiley, A.L., Winther, F.  
Recurrence after different primary treatment for cancer of the supraglottic larynx.  
Acta Oncol. 37 (1998) 167 - 173
160. Wall, T.J., Peters, L.J., Brown, B.W., Oswald, M.J., Milas, L.  
Relationship between lymph nodal status and primary tumor control probability in tumors of the supraglottic larynx.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11 (1985) 1895 - 1902
161. Wang, C.C.  
Carcinoma of the larynx.  
In "Radiation therapy for head and neck neoplasm", Wang, C.C. (Ed.),  
Wiley-Liss. Inc., New York, 1997, third edition, 221 - 254
162. Wang, C.C.  
Curative radiation therapy.  
In "Comprehensive management of head and neck tumors", Thawley, S., Panje, W., Batsakis, J., Lindberg, R. (Eds.),  
W.B. Saunders, Philadelphia, 1987, Vol.1, 906 - 919
163. Wang, C.C., Efid, J.T.  
Does prolonged treatment course adversely affect local control of carcinoma of the larynx?  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 29 (1994) 657 - 660
164. Warde, P., Harwood, A., Keane, T.  
Carcinoma of the subglottis: results of initial radical radiation.  
Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 113 (1987) 1228 - 1229
165. Weems, D. H., Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Cassisi, N.J., Million, R.R.  
Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx treated with surgery and/or radiation therapy.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13 (1987) 1483 - 1487
166. Weischedel, U., Wieland, C.  
Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie von Larynxkarzinomen der Stadien T 1-4 N0 M0 aus den Jahren 1963 - 1982.  
Strahlenther. Onkol. 162 (1986) 420 - 423
167. Wendt, C.D., Peters, L.J., Ang, K.K., Morrison, W.H., Maor, M.H., Goepfert, H., Oswald, M.J.  
Hyperfractionated radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17 (1989) 1057 - 1062

168. Werner, J.A., Schünke, B.M., Lippert, B.M., Koelemann-Schmidt, H., Gottschlich, S., Tillmann, B.  
Das laryngeale Lymphgefäßsystem des Menschen. Eine morphologische und lymphographische Untersuchung unter klinischen Gesichtspunkten.  
HNO 43 (1995) 525 - 531
169. Wustrow, T.P.U.  
Malignome des Kehlkopfes.  
In: "Kopf- und Halsmalignome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge",  
Tumorzentrum München, 1994, 2. Auflage, 5 - 17
170. Wylie, J.P., Sen, M., Swindell, R., Sykes, A.J., Farrington, W.T., Slevin, N.J.  
Definitive radiotherapy for 114 cases of T3N0 glottic carcinoma: influence of dose-volume parameters on outcome.  
Radiother. Oncol. 53 (1999) 15 - 21
171. Yucel, O.T., Yilmaz, T., Unal, O.F., Turan, E.  
Distant metastases in laryngeal squamous cell carcinoma.  
J. Exp. Clin. Cancer Res. 18 (1999) 285 - 288
172. Yuen, A., Medina, J.E., Goepfert, H., Fletcher, G.  
Management of stage T3 and T4 glottic carcinomas.  
Am. J. Surg. 148 (1984) 467 - 472
173. Yuen, A.P.W., Ho, Ch.M., Wei, W.I., Lam, L.K.  
Analysis of recurrence after surgical treatment of advanced laryngeal carcinoma.  
J. Laryngol. Otol. 109 (1995) 1063 - 1067
174. Zuppinger, A.  
Die Strahlentherapie der Larynxkarzinome.  
In: "Spezielle Strahlentherapie maligner Tumoren", Heilmann, H.P. (Hrsg),  
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1984, Teil 5, 264 - 420

## 8. Verzeichnis der Seitenangaben zitierter Textstellen

### Einleitung

Seite 1 : (144 S. 868)	Seite 2 : ( 72 S. 14)	Seite 3 : (168 S. 528)
: ( 86 S. 273)	: ( 85 S. 107)	: ( 59 S. 396)
: ( 93 S. 1570)	: ( 72 S. 19)	: (168 S. 531)
: ( 8 S. 579)	: ( 85 S. 124)	Seite 4 : (141 S. 83)
: (123 S. 217)	: ( 59 S. 389)	Seite 5 : ( 78 S. 137)
: ( 8 S. 581)	: ( 72 S. 15)	: ( 72 S. 92)
: ( 96 S. 742)	: ( 59 S. 389)	: ( 40 S. 78)
: (161 S. 221)	: ( 72 S. 8)	: ( 72 S. 92)
: ( 59 S. 389)	: (144 S. 870)	: ( 10 S. 111)
: ( 2 S. 2130)	: (147 S. 117)	: (141 S. 84)
: ( 72 S. 6)	: ( 25 S. 98)	: (169 S. 12)
: ( 72 S. 3)	: (149 S. 89)	: ( 2 S. 2138)
: ( 72 S. 5)	: ( 59 S. 389)	: ( 59 S. 398)
: (174 S. 263)	: (169 S. 5)	: ( 10 S. 111)
: ( 35 S. 332)	Seite 3 : (151 S. 31)	: ( 10 S. 111)
: ( 78 S. 125)	: ( 59 S. 392)	: (151 S. 6)
Seite 2 : ( 59 S. 389)	: ( 40 S. 82)	Seite 6 : (151 S. 32)
: ( 72 S. 12)	: ( 35 S. 333)	Seite 7 : (151 S. 10)
: ( 85 S. 102)	: ( 40 S. 82)	: (151 S. 13)
: (127 S. 631)	: ( 88 S. 232)	
: ( 59 S. 389)	: (161 S. 224)	

### Material und Methode

Seite 11 : ( 76 S. 103)	Seite 11 : ( 45 S. 73)	Seite 13 : ( 59 S. 409)
: ( 54 S. 208)	Seite 13 : ( 59 S. 403)	Seite 30 : (151 S. 32)
: (101 S. 293)	: ( 59 S. 405)	: ( 49 S. 27)
: (112 S. 706)	: ( 59 S. 405)	: (151 S. 32)

### Therapieergebnisse

Seite 44 : ( 72 S. 125)	Seite 54 : ( 50 S. 100)	Seite 55 : ( 50 S. 116)
Seite 54 : (124 S. 3)	: ( 35 S. 337)	: ( 72 S. 255)
: ( 35 S. 337)		

### Diskussion

Seite 77 : ( 21 S. 325)	Seite 77 : (161 S. 221)	Seite 78 : ( 59 S. 389)
: ( 2 S. 2130)	: (169 S. 5)	: ( 72 S. 13)
: ( 71 S. 600)	: (174 S. 262)	: ( 85 S. 102)
: (126 S. 559)	: ( 59 S. 389)	: (127 S. 631)
: (174 S. 264)	: ( 72 S. 6)	: ( 72 S. 13)
: ( 2 S. 2130)	Seite 78 : (163 S. 657)	: ( 85 S. 103)
: ( 72 S. 5)	: (143 S. 1007)	: (148 S. 11)

## Diskussion

Seite 78 : ( 72 S. 15)	Seite 82 : (161 S. 240)	Seite 85 : ( 72 S. 123)
: ( 72 S. 15)	: ( 9 S. 522)	: ( 99 S. 93)
: ( 59 S. 389)	: ( 34 S. 9)	: (136 S. 1296)
: ( 85 S. 124)	: ( 35 S. 333)	: ( 2 S. 2146)
: (169 S. 5)	: ( 43 S. 2)	: ( 5 S. 75)
: (148 S. 11)	: ( 72 S. 122)	: ( 59 S. 411)
: ( 62 S. 322)	: ( 96 S. 743)	: ( 99 S. 93)
: ( 21 S. 323)	: (161 S. 229)	: (161 S. 248)
Seite 79 : ( 89 S. 603)	: ( 59 S. 396)	: (101 S. 293)
: ( 21 S. 323)	: ( 78 S. 137)	: (158 S. 493)
: ( 21 S. 326)	: ( 96 S. 743)	: (145 S. 593)
: (126 S. 561)	: (127 S. 636)	Seite 86 : (128 S. 19)
: (115 S. 213)	: (161 S. 249)	: (120 S. 151)
: ( 10 S. 111)	: (169 S. 7)	: (158 S. 492)
Seite 80 : ( 16 S. 383)	: ( 89 S. 602)	: (119 S. 87)
: ( 72 S. 41)	: ( 96 S. 743)	: (120 S. 151)
: (144 S. 874)	Seite 83 : ( 9 S. 522)	: (172 S. 471)
: (158 S. 490)	: ( 35 S. 333)	: ( 23 S. 358)
: (169 S. 6)	: ( 59 S. 392)	: (107 S. 1013)
: ( 16 S. 386)	: (169 S. 7)	: (119 S. 87)
: ( 59 S. 391)	: ( 72 S. 4)	: (161 S. 246)
: (157 S. 895)	: ( 59 S. 396)	: (132 S. 417)
: ( 16 S. 386)	: (169 S. 7)	: (120 S. 151)
: ( 72 S. 41)	: (119 S. 88)	Seite 87 : ( 52 S. 15)
: ( 72 S. 63)	: (120 S. 151)	: ( 81 S. 14)
: ( 59 S. 390)	Seite 84 : (101 S. 295)	: ( 94 S. 2225)
: (135 S. 251)	: ( 52 S. 15)	: (125 S. 24)
Seite 81 : ( 59 S. 391)	: ( 74 S. 82)	: (128 S. 20)
: (120 S. 150)	: ( 79 S. 122)	: (145 S. 593)
: ( 59 S. 392)	: (119 S. 88)	: (171 S. 285)
: ( 72 S. 153)	: (120 S. 151)	: (173 S. 1064)
: ( 59 S. 392)	: (145 S. 592)	: ( 52 S. 15)
: ( 72 S. 153)	: (158 S. 493)	: ( 72 S. 125)
: (151 S. 1)	: ( 10 S. 111)	: ( 81 S. 14)
: (151 S. 32)	: (160 S. 1895)	: (128 S. 20)
Seite 82 : ( 40 S. 85)	: ( 48 S. 1143)	: (136 S. 1296)
: ( 59 S. 400)	: ( 38 S. 735)	: (171 S. 285)
: ( 59 S. 400)	Seite 85 : ( 59 S. 411)	: (101 S. 295)
: ( 59 S. 400)	: ( 66 S. 2644)	: (136 S. 1296)
: (158 S. 490)	: ( 72 S. 123)	: (136 S. 1296)
: ( 72 S. 122)	: ( 99 S. 92)	: ( 72 S. 125)
: (120 S. 150)	: (120 S. 151)	: ( 72 S. 125)
: (127 S. 635)	: ( 36 S. 1296)	: (174 S. 275)
: (161 S. 240)	: (161 S. 248)	: ( 52 S. 15)
: ( 34 S. 9)	: (173 S. 1064)	: (120 S. 151)
: ( 43 S. 2)	: (161 S. 248)	: (171 S. 285)
: ( 72 S. 122)	: ( 99 S. 92)	: (173 S. 1064)

## Diskussion

Seite 87 : ( 72 S. 124)	Seite 92 : ( 83 S. 113)	Seite 94 : ( 80 S. 118)
: (171 S. 285)	: ( 79 S. 1305)	: ( 90 S. 1011)
Seite 88 : (136 S. 1296)	: ( 83 S. 113)	: (102 S. 287)
: (171 S. 285)	: (104 S. 592)	: (109 S. 229)
: ( 10 S. 107)	: (133 S. 663)	: (118 S. 178)
: ( 72 S. 124)	: (135 S. 253)	: (121 S. 768)
: ( 31 S. 7)	: ( 72 S. 264)	: (134 S. 53)
: ( 43 S. 4)	: ( 44 S. 454)	: ( 12 S. 1001)
: ( 59 S. 400)	: (118 S. 175)	: ( 31 S. 568)
: ( 72 S. 159)	: (127 S. 641)	: ( 37 S. 544)
: ( 81 S. 15)	: ( 59 S. 403)	: ( 60 S. 1309)
: (101 S. 295)	: (141 S. 87)	: ( 61 S. 249)
: (148 S. 12)	: (169 S. 13)	: ( 74 S. 83)
: ( 43 S. 4)	: ( 35 S. 334)	: (118 S. 179)
: ( 81 S. 15)	Seite 93 : ( 34 S. 5)	: (130 S. 837)
: ( 93 S. 1588)	: ( 35 S. 334)	: ( 35 S. 336)
: (148 S. 12)	: ( 47 S. 53)	: ( 49 S. 404)
Seite 89 : ( 18 S. 505)	: ( 35 S. 334)	: ( 41 S. 87)
: (109 S. 230)	: ( 37 S. 542)	: ( 95 S. 201)
: (121 S. 771)	: ( 80 S. 116)	: ( 34 S. 12)
: (161 S. 659)	: ( 90 S. 1010)	: (137 S. 211)
: ( 34 S. 5)	: (121 S. 768)	: ( 19 S. 666)
: ( 35 S. 334)	: (131 S. 1637)	: ( 53 S. 830)
Seite 90 : ( 1 S. 105)	: (156 S. 249)	: ( 56 S. 586)
: ( 13 S. 568)	: ( 90 S. 1011)	: ( 74 S. 83)
: ( 39 S. 64)	: ( 80 S. 118)	: (131 S. 1637)
: (106 S. 273)	: ( 37 S. 544)	: (137 S. 209)
: (129 S. 923)	: (121 S. 769)	: (166 S. 421)
: (150 S. 22)	: ( 34 S. 5)	: ( 35 S. 337)
: (165 S. 1486)	: ( 35 S. 334)	: ( 37 S. 544)
: (166 S. 421)	: ( 35 S. 334)	: ( 54 S. 580)
: (129 S. 920)	: ( 1 S. 107)	: ( 55 S. 586)
: ( 17 S. 271)	: ( 74 S. 83)	: ( 74 S. 83)
: (119 S. 88)	: ( 1 S. 107)	: ( 80 S. 118)
: (126 S. 569)	: ( 74 S. 83)	: ( 90 S. 1011)
Seite 91 : (114 S. 606)	: (131 S. 1637)	: (102 S. 287)
: (159 S. 170)	: ( 3 S. 16)	: (109 S. 227)
: ( 74 S. 82)	: ( 56 S. 586)	: (134 S. 53)
: (120 S. 151)	: ( 60 S. 1309)	Seite 95 : (100 S. 7)
: (158 S. 492)	: ( 74 S. 83)	: ( 35 S. 336)
: (116 S. 847)	: (102 S. 287)	: ( 66 S. 2644)
: (164 S. 1228)	: (109 S. 229)	: (163 S. 658)
Seite 92 : ( 2 S. 2142)	: (121 S. 770)	: ( 37 S. 544)
: ( 59 S. 402)	: (131 S. 1637)	: (154 S. 181)
: (104 S. 592)	Seite 94 : ( 35 S. 336)	: ( 19 S. 668)
: ( 1 S. 107)	: ( 56 S. 586)	: ( 55 S. 582)
: ( 61 S. 248)	: ( 74 S. 83)	: (161 S. 231)

## Diskussion

Seite 95 : ( 32 S. 568)	Seite 97 : ( 34 S. 12)	Seite 101 : (128 S. 21)
: ( 33 S. 608)	: (167 S. 1057)	: (165 S. 1485)
: ( 34 S. 2)	Seite 98 : ( 14 S. 229)	: ( 30 S. 219)
: ( 56 S. 586)	: ( 23 S. 357)	: (110 S. 246)
: ( 64 S. 759)	: ( 35 S. 337)	: (120 S. 153)
: ( 74 S. 82)	: ( 56 S. 586)	: (128 S. 19)
: (162 S. 911)	: ( 57 S. 59)	: (120 S. 151)
: ( 34 S. 3)	: (159 S. 168)	: (128 S. 19)
: ( 53 S. 830)	: (162 S. 916)	: ( 30 S. 219)
: ( 56 S. 586)	: ( 52 S. 17)	: ( 39 S. 65)
: ( 64 S. 759)	: ( 57 S. 59)	: (120 S. 153)
: ( 74 S. 82)	: (142 S. 1111)	: (125 S. 24)
: (119 S. 86)	: (162 S. 916)	: (128 S. 19)
: (162 S. 911)	: ( 24 S. 187)	Seite 102 : ( 91 S. 457)
: ( 33 S. 608)	: (161 S. 245)	: ( 34 S. 12)
: (116 S. 153)	: (162 S. 915)	: (158 S. 497)
: (162 S. 911)	: (128 S. 19)	: (126 S. 570)
Seite 96 : ( 59 S. 88)	: (119 S. 87)	: ( 1 S. 110)
: (141 S. 407)	: ( 24 S. 187)	: ( 19 S. 667)
: ( 10 S. 112)	: ( 35 S. 337)	: ( 66 S. 2646)
: (141 S. 86)	: ( 56 S. 585)	: ( 73 S. 162)
: ( 10 S. 107)	: (162 S. 915)	: ( 80 S. 121)
: (166 S. 421)	: (165 S. 1484)	: (105 S. 560)
: (119 S. 86)	: ( 34 S. 8)	: (108 S. 58)
: (162 S. 912)	: (136 S. 1296)	: (174 S. 413)
: (153 S. 329)	: (142 S. 1111)	: ( 74 S. 84)
: (122 S. 510)	: (128 S. 19)	: ( 20 S. 818)
: ( 11 S. 285)	: ( 23 S. 358)	: (128 S. 22)
: ( 68 S. 1628)	: ( 57 S. 58)	: (174 S. 411)
: ( 82 S. 69)	Seite 99 : (128 S. 19)	: ( 50 S. 138)
: ( 97 S. 725)	: ( 23 S. 358)	: ( 72 S. 15)
: ( 98 S. 361)	: ( 68 S. 1632)	: (174 S. 415)
: (170 S. 15)	: ( 52 S. 358)	Seite 103 : ( 1 S. 109)
: (127 S. 644)	: ( 68 S. 1632)	: (132 S. 416)
: ( 10 S. 107)	: ( 10 S. 111)	: ( 37 S. 543)
: (161 S. 232)	: ( 34 S. 11)	: ( 1 S. 109)
: ( 34 S. 8)	Seite 100 : (120 S. 152)	: ( 29 S. 203)
: ( 68 S. 1629)	: ( 27 S. 73)	: ( 34 S. 6)
: ( 82 S. 69)	: (166 S. 421)	: ( 35 S. 337)
: (153 S. 331)	: ( 30 S. 217)	: (109 S. 225)
Seite 97 : ( 10 S. 111)	: (110 S. 247)	: (155 S. 177)
: ( 35 S. 335)	: (153 S. 332)	: (124 S. 3)
: (141 S. 86)	: ( 39 S. 65)	: ( 35 S. 337)
: ( 10 S. 111)	: (153 S. 332)	: ( 34 S. 9)
: ( 34 S. 11)	: (166 S. 421)	: ( 35 S. 337)
: ( 59 S. 409)	: (120 S. 153)	: ( 74 S. 83)
: (141 S. 87)	Seite 101 : (120 S. 153)	: (121 S. 770)



## **Diskussion**

Seite 103 : (132 S. 416)  
: (152 S. 230)  
: (161 S. 239)  
: ( 72 S. 256)  
Seite 104 : ( 22 S. 1159)  
: ( 96 S. 779)  
: ( 72 S. 256)  
: ( 74 S. 83)  
: (142 S. 1111)  
: ( 72 S. 256)  
: ( 74 S. 83)  
: ( 94 S. 2227)  
: ( 96 S. 759)  
: (174 S. 405)  
: (174 S. 405)  
: ( 39 S. 64)  
: ( 50 S. 113)  
: ( 72 S. 258)

## 9. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1, S. 4: Frontalschnitt durch den Kehlkopf mit Darstellung des paraglottischen Raumes
- Abb. 2, S. 17: Tiefendosiskurve für Co-60-Strahlung (Feldgröße 10x10 cm, Fokus-Oberflächen-Abstand 75 cm) am Wasserphantom des Klinikum Passau mit Darstellung der Oberflächendosis (Wassertiefe = 0 cm) und Maximaldosis (Wassertiefe = 0,5 cm)
- Abb. 3, S. 18: Gegenüberstellung der Dosisverteilungen bei Bestrahlung eines angenommenen Rundherdes mit einem Einzelstehfeld (links) und Gegenfeldern (rechts) bei Kobaltstrahlung (Erklärung im Text)
- Abb. 4, S. 24: Häufigkeitsverteilung der Larynx Tumore 1970-1995
- Abb. 5, S. 25: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs (n=382)
- Abb. 6, S. 25: Altersverteilung des Gesamtkollektivs
- Abb. 7, S. 36: Patientenstatus am Stichtag
- Abb. 8, S. 37: Rezidivlokalisationen in der primären Bestrahlungsgruppe
- Abb. 9, S. 37: Rezidivlokalisationen in der postoperativen Bestrahlungsgruppe
- Abb.10, S. 40: Verteilung der regionären und lokalen Rezidivraten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation
- Abb.11, S. 42: Vergleich der Lokalrezidivraten in der primären und postoperativen Bestrahlungsgruppe für T<sub>3/4</sub>-Tumoren
- Abb.12, S. 43: Regionäre Rezidivraten bei primär nodalpositiven Patienten (N<sub>+</sub>-Fälle) und nodalnegativen Patienten (N<sub>0</sub>-Fälle)
- Abb.13, S. 46: Häufigkeit von Fernmetastasen im Verlauf der gesamten Erkrankung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation
- Abb.14, S. 58: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtkollektivs (n=382)
- Abb.15, S. 59: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei glottischen (n=190) und supraglottischen (n=153) Karzinomen (p=0,0002) ohne Carcinoma in situ und subglottische Tumore
- Abb.16, S. 60: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär bestrahlten glottischen T<sub>1-3</sub>-Tumoren ohne T<sub>4</sub>-Tumore (wegen geringer Patientenzahl)
- Abb.17, S. 63: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär bestrahlten glottischen Tumoren der Kategorie T<sub>1/2</sub> (n=86) und T<sub>3/4</sub> (n=20, p<0,0001)
- Abb.18, S. 63: Gesamtrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär bestrahlten glottischen Tumoren der Kategorie T<sub>1/2</sub> (n=86) und T<sub>3/4</sub> (n=20, p<0,0001)
- Abb.19, S. 65: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ bestrahlten glottischen Tumoren der Kategorie T<sub>1/2</sub> (n=33) und T<sub>3/4</sub> (n=51, p=0,0009)
- Abb.20, S. 65: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ bestrahlten glottischen Tumoren der Kategorie T<sub>1/2</sub> (n=33) und T<sub>3/4</sub> (n=51, p=0,0113)
- Abb.21, S. 66: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ bestrahlten supraglottischen Tumoren der Kategorie T<sub>1/2</sub> (n=48) und T<sub>3/4</sub> (n=47, p=0,0351)
- Abb.22, S. 68: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär bestrahlten nodalnegativen (N<sub>0</sub>, n=151) und nodalpositiven (N<sub>+</sub>, n=19) Patienten (p<0,0001) ohne Carcinoma in situ
- Abb.23, S. 68: Lymphknotenrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär bestrahlten nodalnegativen (N<sub>0</sub>, n=151) und nodalpositiven (N<sub>+</sub>, n=19) Patienten (p<0,0001) ohne Carcinoma in situ

- Abb.24, S. 69: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ bestrahlten nodalnegativen ( $N_0$ ,  $n=131$ ) und nodalpositiven ( $N_+$ ,  $n=57$ ) Patienten ( $p<0,0001$ ) ohne Carcinoma in situ
- Abb.25, S. 70: Lymphknotenrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ bestrahlten nodalnegativen ( $N_0$ ,  $n=131$ ) und nodalpositiven ( $N_+$ ,  $n=57$ ) Patienten ( $p=0,0001$ ) ohne Carcinoma in situ
- Abb.26, S. 71: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei unterschiedlichen Bestrahlungstechniken in der primären Bestrahlungsgruppe mit Carcinoma in situ ("alt 2" vs. "2 Gy HD",  $p=0,0264$ , "alt 2,5" vs. "2 Gy HD",  $p=0,2158$ )
- Abb.27, S. 72: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei verhornenden ( $n=131$ ) und nicht verhornenden ( $n=36$ ) Karzinomen in der primären Bestrahlungsgruppe ( $p=0,0423$ )
- Abb.28, S. 73: Fernmetastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei verhornenden ( $n=131$ ) und nicht verhornenden ( $n=36$ ) Karzinomen in der primären Bestrahlungsgruppe ( $p=0,0020$ )
- Abb.29, S. 74: Kumulierte tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär ( $n=39$ ) und postoperativ ( $n=103$ ) bestrahlten Karzinomen der  $T_{3/4}$ -Kategorie ( $p=0,0011$ )
- Abb.30, S. 75: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei primär ( $n=39$ ) und postoperativ ( $n=103$ ) bestrahlten Karzinomen der  $T_{3/4}$ -Kategorie ( $p=0,0001$ )

Erhebungsbogen

<u>Pat.</u>	<u>Nachunt.</u>
Name/Ge.	Dat.
Geb.Dat.	Karn.-l.
Karn.-l.	Beschwer.
Symp.beg.	Rezidiv
Erstsymp.	wo
Risk.fak.	Sympt.
<b><u>Tumor</u></b>	Therapie
Diag./Dat.	LK-Meta
L:Erst-D.	wo
Histo: Art	Therapie
Grading	Fernmeta.
Wachstum	wo
TNM	Therapie
Lokalisat.	Rest-Tu
LK-Meta.	Sterbe-dat
Fernmeta.	Ges.-ÜL
Zweitmal.	Rezfr.-ÜL
<b><u>Therapie</u></b>	Todesurs.
Ziel (k-p)	Adressen:
L:D.-Th.	
OP: Dat.	
Art	
Rest-TU	
L:OP-Rad	
LK-OP	
Rad: Allein	
prae-OP	
post-OP	
Dauer	
Gerät	
Feld	
GD:Max.Dos	
Herddosis	
Frakt.	
Hyp./split	
Planung	
Chemo/sonst.	
Akutreak.	
Spätreak.	

FRAGEBOGEN (wo möglich, bitte nur ankreuzen)

Name des Patienten:

Patient lebt	
Patient ist gestorben	
- Sterbedatum	
- Todesursache	
:Larynx-Ca oder dessen Metastasen	
:andere/unbekannt	
Patient hat kein Lokalrezidiv	
Patient hat Lokalrezidiv	
- Diagnosedatum	
- Lokalisation (z. B. Stimmband links u.ä.	
- Therapie	
: Operation	
: Bestrahlung	
: Chemo	
: keine/andere	
Patient hat keine Lymphknoten-/ Fernmetastasen	
Patient hat Lymphknoten-Fernmetastasen	
- Diagnosedatum	
- Lokalisation (en) (z.B. linker Kieferwinkel u.ä.)	
Patient hat keinen Zweittumor	
Patient hat Zweittumor	
- Diagnosedatum	
- Art	
Patient ist bei anderem Hausarzt	
- Adresse	

Herrn Professor Dr. med. A. Atzinger schulde ich für die Überlassung des Themas und die herzliche und geduldige Betreuung großen Dank.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. med. M. Klug für seine hervorragende Unterstützung, verbunden mit wertvollen Anregungen und ebenso kritischen wie freundschaftlichen Diskussionen.

Nicht zuletzt danke ich mit großem Respekt meiner Ehefrau Margit Doebl und Tochter Hanna für die verständnisvolle und unermüdliche Unterstützung.