

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
(Direktor: Frau Prof. Dr. med. P. Ambrosch)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Die Transorale Lasermikrochirurgie des frühen Stimmlippenkarzinoms-
Langzeitbeobachtung von 301 Patienten der Jahre 2002-2013**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Johanna Decher, geb. Erlenwein

aus **Bad Mergentheim**

Kiel (2018)

1. Berichterstatter/in: Frau Prof. Dr. P. Ambrosch

2. Berichterstatter/in: Herr Prof. Dr. J. Dunst

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 19.11.2018

gez.:

(Vorsitzender Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Stimmlippenkarzinom	1
1.2	Fragestellung	2
2	Patienten und Methoden	3
2.1	Patienten	3
2.1.1	Einschlusskriterien	3
2.1.2	Ausschlusskriterien	4
2.2	Definition des TNM-Systems	4
2.3	Alters- und Geschlechtsverteilung, Nikotinkonsum	5
2.3.1	Altersverteilung	5
2.3.2	Geschlechterverhältnis	6
2.3.3	Nicotinkonsum	6
2.4	Präoperative Diagnostik	7
2.5	Therapie	8
2.5.1	Operationstechnik	8
2.6	Pathohistologische Untersuchung	9
2.7	Nachsorge	11
2.8	Rezidivtherapie	12
2.9	Untersuchung der stimmbezogenen Lebensqualität	12
2.10	Statistische Methoden	13
3	Ergebnisse	14
3.1	Primäre Endpunkte	14
3.1.1	Lokale Kontrolle	14
3.1.2	Kehlkopferhalt	16
3.2	Sekundäre Endpunkte	18
3.2.1	Rezidivfreies Überleben	18
3.2.2	Gesamtüberleben	21
3.2.3	TNM-abhängiges Überleben	22
3.3	Resektionsstatus und Nachresektionen	23
3.3.1	Prätherapeutische Biopsie	23
3.3.2	Resektionsstatus	24
3.3.3	Nachresektion	26
3.4	Rezidivereignisse und Rezidivtherapie	31
3.5	Komplikationen	33

3.6	Voice Handicap Index (VHI)	33
4	Diskussion	34
4.1	Fehlerquellen	34
4.2	Alter und Tabakkonsum	35
4.3	Gesamtüberleben und TNM-abhängiges Überleben	35
4.4	Lokale Kontrolle und Organerhalt	36
4.4.1	pT1-Stimm lippenkarzinom.....	36
4.4.2	pT2-Stimm lippenkarzinom.....	37
4.4.3	Vergleich mit der primären Strahlentherapie	38
4.5	Komplikationen.....	43
4.6	Vergleich mit der transzervikalen Kehlkopfteilresektion.....	44
4.7	Prätherapeutische Biopsie	45
4.8	Nachresektion und positive Resektionsränder.....	46
4.9	Stimmbezogene Lebensqualität.....	48
4.10	Ausblick.....	51
5	Zusammenfassung	52
6	Literaturverzeichnis.....	53

1 Einleitung

1.1 Das Stimmlippenkarzinom

Kehlkopfkarzinome gehören in Deutschland mit einer jährlichen Inzidenz von 6,0-8,3/100.000 bei Männern und 0,7-0,8/100.000 bei Frauen (Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2013; Bray et al. 2002) zwar nicht zu den 10 häufigsten Tumoren generell, sind aber nach den Oropharynxkarzinomen die zweithäufigsten malignen Tumore des Kopf-Hals-Bereichs (Siegel et al. 2015). Innerhalb der Gruppe der Larynxkarzinome ist das Stimmlippenkarzinom am häufigsten (Remmelts et al. 2013). Das Stimmlippenkarzinom betrifft primär die Stimmlippe und kann in lokal fortgeschrittenen Stadien nach supra- und/oder subglottisch wachsen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich annähernd drei Viertel der Tumoren im Stadium T1 oder T2 (Warner et al. 2014; Brandstorp-Boesen et al. 2014; Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2013), was an der im Vergleich zur sub- oder supraglottischen Lokalisation früh einsetzenden Heiserkeit liegt. Neben der Heiserkeit kann es zu Halsschmerzen, später auch zu Dysphagie und Dyspnoe, sowie zum Auftreten von Halslymphknotenmetastasen kommen.

Stimmlippenkarzinome können entweder primär bestrahlt oder primär operiert werden. Während früher die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion die Therapie der Wahl war, hat sich seit den 1980er Jahren zunehmend die endoskopische Resektion mit dem CO₂-Laser über den transoralen Zugang etabliert.

Die erste Anwendung des CO₂-Lasers in der Laryngologie wurde 1972 von Jako beschrieben, der bei 12 Hunden laryngoskopisch Stimmlippengewebe mit dem Laser resezierte und 3-4 Wochen nach dem Eingriff die Wundheilung an den explantierten Kehlköpfen untersuchte. Er konnte eine regelrechte Wundheilung feststellen (Jako 1972).

Nach den ersten Tierversuchen wurde die transorale Lasermikrochirurgie (TLM) 1973 erstmals auch beim Menschen angewendet. Lillie und De Santo beschrieben diese Anwendung beim T1-Stimmlippenkarzinom (Lillie und DeSanto 1973). Stuart Strong behandelte 1975 ebenfalls 11 Patienten mit TLM. Vaughan testete die Anwendung der TLM für verschiedene Läsionen der Stimmlippen, u.a. Papillome, Stimmlippenknötchen, Polypen, Zysten, bei Amyloidose und bei Karzinomen (Vaughan 1978).

In Europa wurde die neue Operationsmethode vornehmlich in Deutschland klinisch erprobt. Wolfgang Steiner hat im Jahr 1993 als erster über eine relevante Zahl von mit dem CO₂-Laser behandelten Larynxkarzinompatienten (überwiegend frühe Stimmlippenkarzinome) berichtet (Steiner 1993) und in den folgenden Jahren die Indikation zur transoralen Larynxteilresektion erheblich erweitert. In vielen Ländern (z.B. USA, UK, Skandinavien) ist jedoch noch heute die primäre Strahlentherapie die bevorzugte Therapiemethode des frühen Stimmlippenkarzinoms.

Weltweit wird immer noch eine Debatte über die am besten geeignete Therapie des frühen Stimmlippenkarzinoms geführt. Es gibt eine Reihe von retrospektiven und nicht kontrollierten prospektiven Studien, die zeigen, dass sowohl die primäre Operation als auch die Strahlentherapie geeignete Behandlungsoptionen darstellen.

Zur Beantwortung der Frage, ob die transorale Lasermikrochirurgie oder die Strahlentherapie hinsichtlich onkologischer Ergebnisse, Morbidität, Stimmqualität, Komplikationen und Kosten überlegen sei, wurden zwei randomisierte Studien initiiert (Hamilton 2013, Coman 2003). In Großbritannien wurde eine randomisierte Studie, EaStER (Early Stage glottic cancer: Endoscopic excision versus Radiotherapy, Chief Investigator Prof. Martin Birchall) im Jahr 2004 von der CRUK (Cancer Research UK) unter der Voraussetzung einer erfolgreich abgeschlossenen Machbarkeitsstudie zur Förderung empfohlen (Hamilton et al. 2013). Da im Rahmen der Machbarkeitsstudie die erforderliche Patientenzahl nicht randomisiert werden konnte (entweder Patient oder Arzt haben eine der beiden Therapiemethoden präferiert), wurde das Studienkonzept im Jahr 2009 zurückgezogen. Die zweite randomisierte Studie von Prof. William Coman in Brisbane, Australien, wurde aus denselben Gründen abgebrochen.

1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird der postoperative Verlauf von 301 Patienten mit nicht vorbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Stimmlippe (T1-T2), die in den Jahren 2002 bis 2013 an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des UKSH, Campus Kiel, behandelt wurden, analysiert.

In den vergangenen Jahren hat sich in Kiel eine große Expertise in Bezug auf die laserchirurgische Tumortherapie entwickelt. Außer der Göttinger Arbeitsgruppe um Wolfgang Steiner und Petra Ambrosch haben nur wenige Zentren größere Fallzahlen zur TLM des

frühen Stimmlippenkarzinoms publiziert. Zur TLM beim lokal fortgeschrittenen Stimmlippenkarzinom liegen noch weniger Berichte vor.

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der onkologischen und funktionellen Therapieergebnisse der eigenen Institution. Primäre Endpunkte sind lokale Kontrolle und Kehlkopferhalt. Sekundäre Endpunkte sind rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben und TNM-abhängiges Überleben. Des Weiteren soll die stimmbezogene Lebensqualität nach TLM mittels einer Querschnittsstudie der noch lebenden Patienten untersucht werden. Diese Daten sollen mit den publizierten Ergebnissen anderer Zentren sowie den Ergebnissen der Radiotherapie und der offenen Kehlkopfteilresektion als alternativen Therapieverfahren verglichen werden.

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrecht-Universität Kiel geprüft und gebilligt (Nr. D 412/15).

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Insgesamt stellten sich an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des UKSH, Campus Kiel, im Zeitraum vom 1.1.2002 bis 31.12.2013 313 Patienten wegen eines T1/T2 - Stimmlippenkarzinoms zur Behandlung vor.

2.1.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- nicht-vorbehandeltes Plattenepithelkarzinom der Stimmlippe der T-Kategorien T1a, T1b, T2a und T2b
- kein vorangegangener Tumor anderer Lokalisation
- kein Rezidiv eines bereits behandelten Stimmlippenkarzinoms
- kein simultanes Zweitmalignom
- primäre Therapie mit der CO₂-Laserchirurgie
- Follow-up vorhanden

2.1.2 Ausschlusskriterien

Von der Analyse ausgeschlossen wurden insgesamt 12 Patienten. Im Einzelnen lagen die folgenden Ausschlussgründe vor:

- Rezidiv- oder Folgetherapie nach andernorts erfolgter Ersttherapie (1 Patient)
- durch die prätherapeutische Diagnostik entdecktes synchrones Zweitmalignom (5 Patienten: 2 Patienten mit Oropharynxkarzinom, 2 Patienten mit Lungenkarzinom [NSCLC], 1 Patient mit zervikalem CUP-Syndrom [cancer of unknown primary])
- in der histologischen Untersuchung als nicht typisch klassifiziertes Plattenepithelkarzinom (2 Patienten). Ein Patient hatte ein polypoides sarkomatoid differenziertes Karzinom, bei dem anderen handelte es sich um ein undifferenziertes Karzinom vom netzartigen Infiltrationstyp.
- keine laserchirurgische Behandlung: 2 Patienten mit T1a-Tumor erhielten bei zu hohem Narkoserisiko eine primäre Radiotherapie.
- keine Information über den posttherapeutischen Verlauf wegen Wohnorts außerhalb von Deutschland (2 Patienten)

Die übrigen 301 Patienten, die in kurativer Intention laserchirurgisch behandelt wurden, gingen in die Analyse ein.

2.2 Definition des TNM-Systems

Das Staging erfolgt nach der TNM-Klassifikation der UICC von 2010 (Wittekind et al. 2010). T steht für Tumorausdehnung des Primärtumors. N beschreibt das Nodalstadium, also die Ausbreitung in regionäre Lymphknoten und M steht für Fernmetastase. Mit dem Präfix p wird die T-Kategorie nach histopathologischer Untersuchung, mit dem Präfix r diejenige beim Rezidiv bezeichnet.

In der Laryngologie werden T1- und T2-Tumoren ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen auch als frühe und T3- und T4-Tumoren als lokal fortgeschrittene Stimmlippenkarzinome bezeichnet (Ambrosch und Fazel 2011; Chen et al. 2015). In der laryngologischen Literatur ist zudem eine Subklassifikation der T2-Karzinome nach der Stimmlippenbeweglichkeit üblich. T2-Karzinome mit normal beweglichen Stimmlippen werden als T2a- und Karzinome mit Bewegungseinschränkung der Stimmlippe als T2b-Tumore klassifiziert (Steiner 1993; Ambrosch und Fazel 2011; Harwood und DeBoer 1980).

T1	Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit
T1a	Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
T1b	Tumorbefall beider Stimmlippen
T2	Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postkrikoidgegend und/oder des präepiglottischen Gewebes und/oder des paraglottischen Raumes mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
T4a	Tumor infiltrierte den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T4b	Tumor infiltrierte den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

Tab. 1 T-Klassifikation der Stimmlippenkarzinome (Wittekind et al. 2010)

Insgesamt 198 Patienten hatten ein Stimmlippenkarzinom der Kategorie pT1a. Bei 38 Patienten waren beide Stimmlippen betroffen (pT1b). 65 Patienten hatten einen pT2-Tumor, davon 10 Patienten mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit der betroffenen Seite. Bei keinem Patienten mit T1- oder T2- Tumor waren bei Diagnosestellung metastasensuspekte Lymphknoten vorhanden. Keiner der Patienten hatte bei Diagnosestellung Fernmetastasen.

2.3 Alters- und Geschlechtsverteilung, Nikotinkonsum

2.3.1 Altersverteilung

Das Alter bei Diagnosestellung liegt im Median bei 65 Jahren. Der Mittelwert liegt bei 64,08 Jahren, der jüngste Patient war 34, der älteste 88 Jahre alt. Die Spannweite beträgt 54 Jahre.

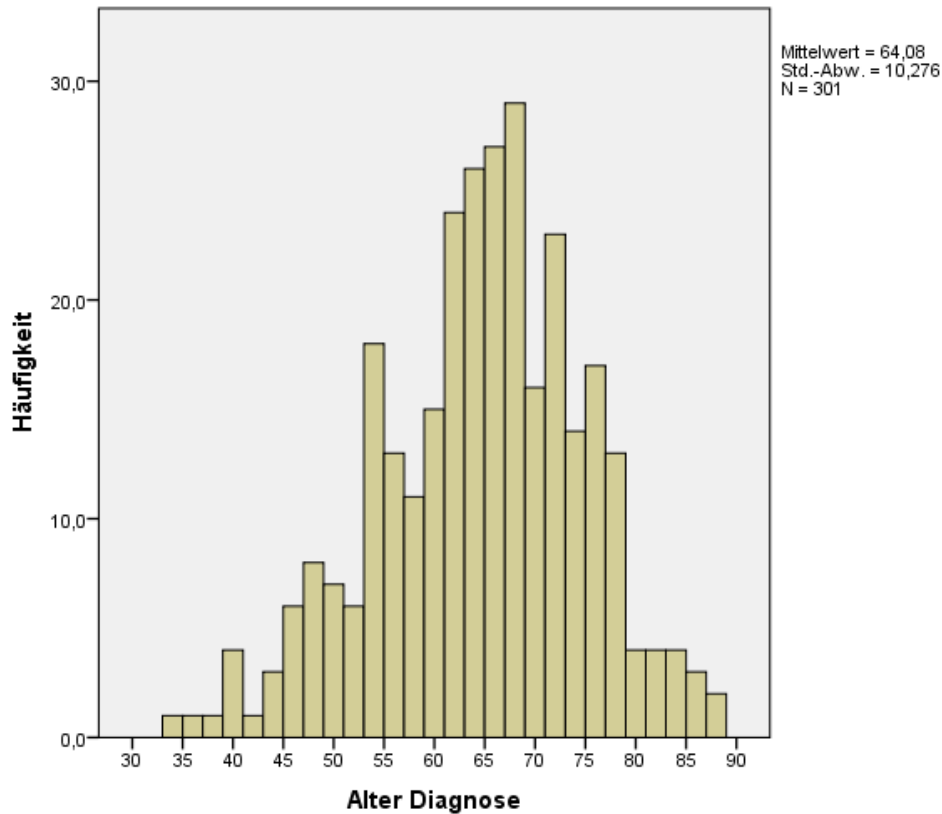


Abb. 1 Altersverteilung bei Diagnosestellung

2.3.2 Geschlechterverhältnis

277 Patienten waren männlich (92%), 24 Patienten waren weiblich (8%).

2.3.3 Nikotinkonsum

Bei der Anamneseerhebung gaben 9,6% der Patienten (n=29/301) an, nie geraucht zu haben. 36,2% gaben an, mit dem Rauchen aufgehört zu haben und 54,2% gaben aktiven Nikotinkonsum an.

Bei den T1a-Tumoren gaben 96 der aktiven und Ex-Raucher sowohl Dauer als auch Höhe des Zigarettenkonsums an, sodass die Berechnung der Packungsjahre (1 Packungsjahr (PJ) entspricht dem täglichen Konsum von 20 Zigaretten über ein Jahr) möglich war. Im Mittel lag der Konsum hier bei 43 PJ.

In der Gruppe der T1b-Tumoren betrug der Konsum 33 PJ (17 Angaben), bei den T2a-Tumoren 40 PJ (37 Angaben) und bei den T2b-Tumoren 50 PJ (4 Angaben). Insgesamt liegen also die PY-Angaben von 154 Zigarettenrauchern (aktive Raucher und Exraucher) vor. Im

Mittel lag der Konsum bei 42 PJ, der Median lag bei 40 PJ, die Spannweite betrug 115 PJ (Maximum 120 PJ, Minimum 5 PJ). Die überwiegende Zahl der aktiven Raucher gab an, Zigaretten zu rauchen (n=157, 96%). Fünf Patienten gaben an, Zigarren oder Zigarillos zu rauchen, 1 Patient war Pfeifenraucher.

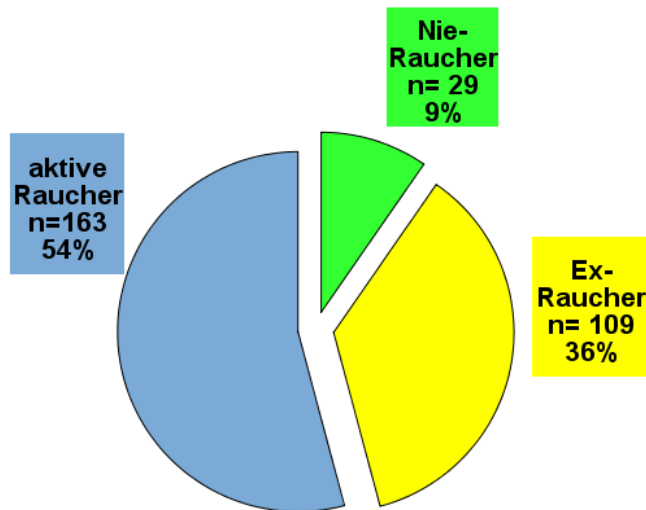


Abb 2. Tabakkonsum bei Diagnosestellung

	Häufigkeit	Prozent
Nie-Raucher	29	9,6
Ex-Raucher	109	36,2
aktive Raucher	163	54,2
gesamt	301	100,0

Tab. 2 Absolute und relative Häufigkeit des Tabakkonsums

2.4 Präoperative Diagnostik

Alle Patienten erhalten im Rahmen der ambulanten Erstvorstellung eine komplette HNO-ärztliche Untersuchung mit indirekter Laryngoskopie. CT-Untersuchungen werden erst ab Kategorie T3 regelhaft durchgeführt, um eine Karzinominfiltration in den Schilddrüsengang, eine Infiltration des paraglottischen Raums oder auch in das präalaryngeale Weichgewebe beurteilen zu können. Bei frühen Stimmlippenkarzinomen ist eine Indikation zur Bildgebung nur bei endoskopisch erkennbarer subglottischer Tumorausdehnung zum Ausschluss einer Knorpelinfiltration und von extralaryngealem Tumorwachstum gegeben.

Zum Ausschluss eines simultanen Zweittumors im oberen Aerodigestivtrakt werden Ösophagoskopie, Bronchoskopie, Hypo- sowie Oropharyngoskopie durchgeführt. Die diagnostische Mikrolaryngoskopie dient der Beurteilung der Tumorausdehnung und der Biopsie, die entweder laserchirurgisch oder kaltschneidend erfolgt. Bei Patienten, die bereits andernorts eine Mikrolaryngoskopie (MLS) mit Biopsie erhalten haben, wird keine erneute diagnostische MLS, sondern eine MLS zur Resektion des Tumors durchgeführt.

Bei insgesamt 104 (38%) Patienten wurden prätherapeutisch Proben zur histologischen Diagnosesicherung genommen (57 (29%) T1a, 16 (42%) T1b, 24 (44%) T2a, 7 (70%) T2b. Bei den übrigen 197 Patienten erfolgte die Tumorsektion im Sinne einer Exzisionsbiopsie oder es wurde vor der Resektion eine Gewebeprobe im Gefrierschnitt untersucht.

2.5 Therapie

Als Standardtherapie wird bei den frühen Stimmlippenkarzinomen die TLM als alleinige Therapie durchgeführt. Die 301 Patienten wurden von insgesamt 10 verschiedenen Operateuren behandelt.

2.5.1 Operationstechnik

Die transorale Lasermikrochirurgie erfolgt nach Exposition des Tumors mit dem geschlossenen Laryngoskop. Die Resektion wird mit dem CO₂-Laser mit einer Leistung von 3-5 Watt durchgeführt. Die in der Laserchirurgie üblichen Leistungsdichten liegen bei einigen 10 bis zu einigen 10⁸ Watt/m² (Steiner und Ambrosch 2000).

Je nach Größe und Lokalisation des Tumors erfolgt eine en-bloc-Resektion oder eine Tumorsektion in mehreren Teilen. Die en-bloc-Resektion bietet sich bei kleinen Tumoren im mittleren Bereich der Stimmlippe an. Bei größerer Ausdehnung wird mindestens ein horizontaler Schnitt durch den Tumor geführt, um die Tiefeninfiltration des Tumors in das Ligamentum vocale bzw. die Muskulatur der Stimmlippe zu ermitteln. Dann wird posterior im Gesunden inzidiert und das erste tumortragende Gewebstück entfernt. Das gleiche Vorgehen erfolgt nach anterior zur vorderen Kommissur (Abb.3). Mit dieser Technik kann der notwendige Sicherheitsabstand unter operationsmikroskopischer Sicht eingehalten werden. In der Regel reseziert der Operateur den Tumor mit einem geringen Sicherheitsabstand. An den Stimmlippen wird ein Sicherheitsabstand von 1 mm für ausreichend erachtet (Steiner und Ambrosch 2000).

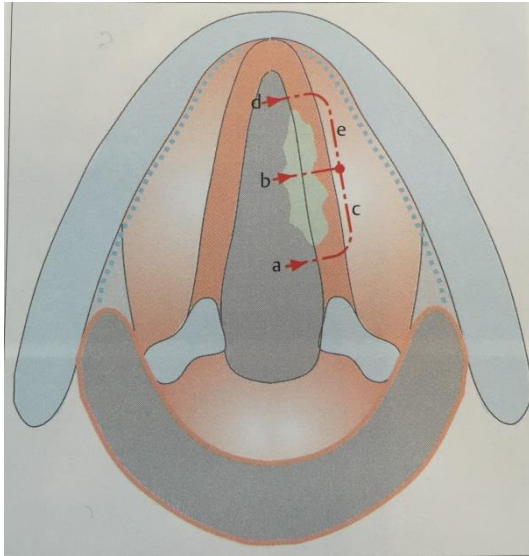


Abb. 3 Vorgehen bei Resektion (Abb. aus Steiner und Ambrosch 2000)

Der Operateur kann intraoperativ bei starker Vergrößerung durch das Operationsmikroskop bereits eine klinische Einschätzung treffen, ob der Tumor im Gesunden entfernt ist und beurteilt nach Würdigung des pathohistologischen Befunds, ob eine Nachresektion indiziert ist oder ob klinische Kontrollen erfolgen sollen.

Das operative Vorgehen ist bei Tumoren aller T-Kategorien gleich. Allerdings ist mit zunehmender Infiltrationstiefe eine ausgedehntere Resektion notwendig, die auch Teile des Musculus vocalis, den kompletten Muskel und Anteile des Stellknorpels umfassen kann. Die Inzision nach lateral erfolgt so weit, bis operationsmikroskopisch eine gesund erscheinende Gewebeschicht erreicht wird.

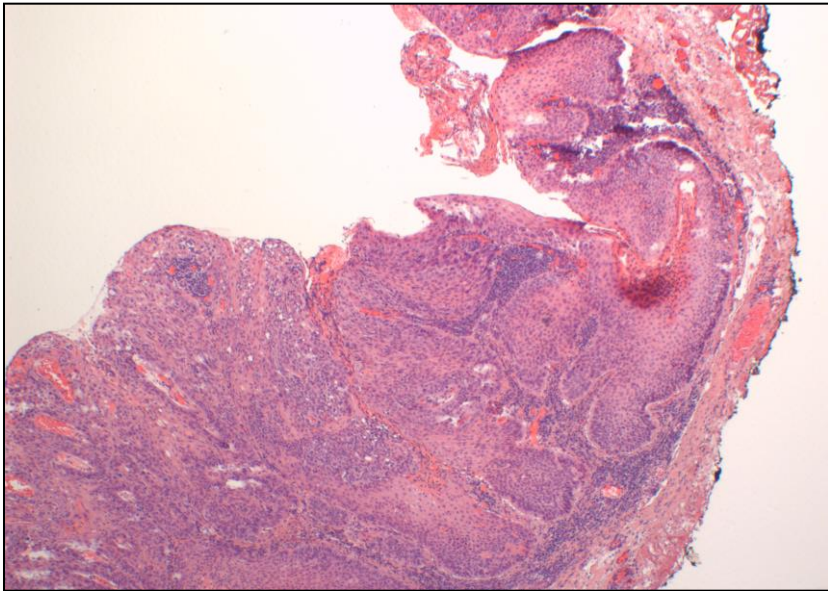
2.6 Pathohistologische Untersuchung

Die pathohistologische Beurteilung wird durch das Institut für Pathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vorgenommen. Die Präparate gehen auf Kork fixiert und markiert mit nach Lokalisation benannten Nadeln in das Institut für Pathologie. Als Standardverfahren zur Beurteilung des Primärtumors dient die Aufarbeitung der Resektate in Stufen- bzw. Stufenserienschnitten, sowie die HE-Färbung der Gewebeschnitte. So ist eine genaue Aussage bezüglich Tumorausdehnung, Infiltrationstiefe und Resektionsstatus möglich.

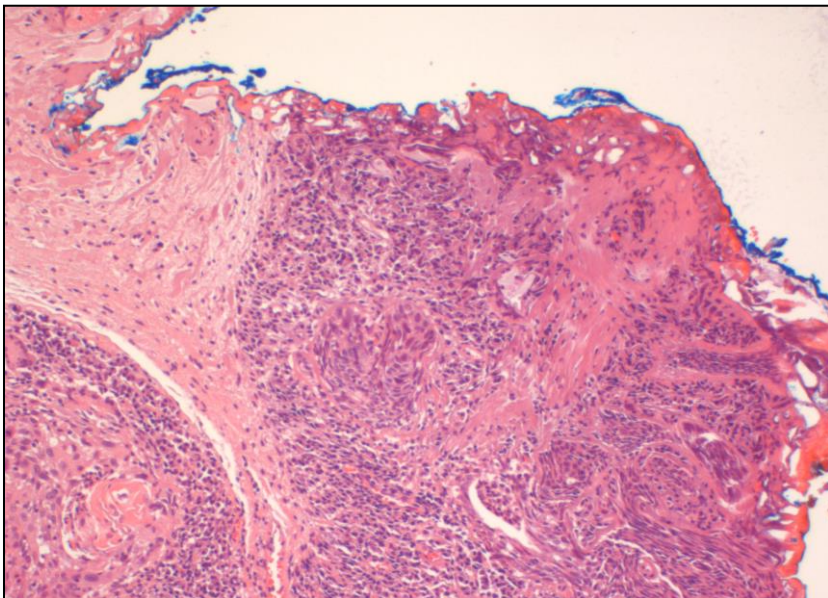
Bezüglich des Resektionsstatus gilt:

R0	kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

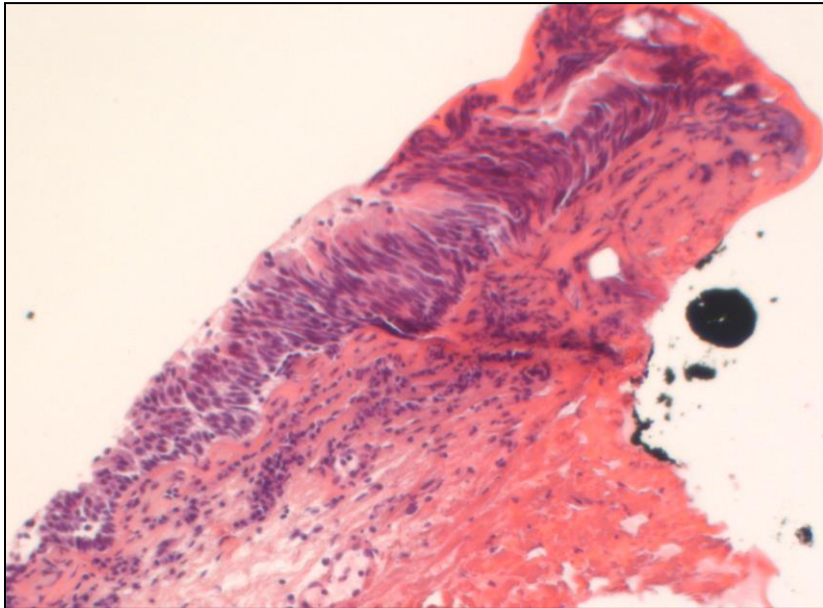
Tab. 3 Resektionsstatus



R0-Resektion (*)



R1-Resektion (*)



Rx-Resektion (*)

Abb. 4 Resektionsränder im histologischen Schnitt (*Schnittbilder aus dem Institut für Pathologie, Universität Kiel)

Angestrebt wird immer die histopathologisch bestätigte vollständige Tumorentfernung, also eine R0-Resektion. Im Falle positiver oder nicht beurteilbarer Resektionsränder erfolgt im Allgemeinen eine Nachresektion. In Einzelfällen kann darauf zugunsten engmaschiger Nachsorgeuntersuchungen verzichtet werden.

2.7 Nachsorge

Alle Patienten mit Tumorerkrankungen nehmen mindestens 5 Jahre lang an einem Nachsorgeprogramm teil. Kontrolluntersuchungen erfolgen im ersten Jahr vierteljährlich, im zweiten Jahr halbjährlich und ab dem dritten Jahr jährlich und umfassen die Anamnese sowie eine klinisch-endoskopische Untersuchung des Kehlkopfs. B-sonographische Untersuchungen der Halsweichteile sind wegen der Seltenheit von Spätmetastasen am Hals bei frühen Stimmlippenkarzinomen nicht routinemäßig erforderlich. Bei dem Verdacht auf ein lokales Tumorrezidiv erhalten die Patienten eine diagnostische Mikrolaryngoskopie mit Biopsie, in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Rezidivtumors eine bildgebende Diagnostik und ein Re-Staging.

Durch die Verlaufsbeobachtung von maximal 13 Jahren wurden die in dieser Arbeit untersuchten Patienten zum Teil über mehr als 10 Jahre regelmäßig im Rahmen der Tumornachsorge gesehen. Die Nachbeobachtungszeit betrug maximal 154 Monate, minimal 0

Monate (Median 68 Monate). Nach Ende der regulären Nachsorge nach 5 Jahren oder wenn die Patienten eine ambulante Kontrolle durch den niedergelassenen HNO-Arzt wünschten, wurden die behandelnden Ärzte um einen aktuellen Befundbericht gebeten. Von allen Patienten lagen Daten zum posttherapeutischen Verlauf vor.

2.8 Rezidivtherapie

Bei Vorliegen eines Lokalrezidivs wird der Patient, wann immer möglich, erneut einer organerhaltenden Therapie zugeführt. Diese besteht entweder in einer Larynxteilresektion, meist mittels der TLM, oder in einer Strahlentherapie. Falls eine organerhaltende Therapie nicht möglich ist, ist im Allgemeinen eine Laryngektomie indiziert. Bei Spätmetastasen am Hals oder im Rahmen eines lokoregionären Rezidivs wird eine Neck Dissection durchgeführt. Wenn erforderlich, wird eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie angeschlossen. Zur Palliation kann eine Chemotherapie mit Kombinationen von z.B. Cisplatin/Carboplatin, Taxanen und Cetuximab durchgeführt werden.

2.9 Untersuchung der stimmbezogenen Lebensqualität

Zur Evaluation der stimmbezogenen Lebensqualität wird in vielen Studien der Voice-Handicap-Index (Jacobsen et al. 1997) verwendet. Dieser Fragebogen zur Stimmqualität umfasst mit 30 vom Patienten zu beantwortenden Fragen funktionelle, psychische und physische Aspekte der Stimmfunktion. Der Wert des Gesamtscores liegt zwischen 0 und 120. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere subjektive Stimmqualität. Der VHI wird in vielen laryngologischen Studien zur Erhebung der subjektiven Einschränkung durch die posttherapeutisch veränderte Stimme angewandt (Spielmann et al. 2010).

Handicap	VHI-Score
kein	0 – 14
gering	15 – 28
mittelgradig	29 – 50
hochgradig	51 – 120

Tab. 4 Einteilung des Grads der stimmlich bedingten Einschränkung gemäß VHI-Score

Alle lebenden Patienten (insgesamt 214 Patienten: 139 Patienten mit T1a-Tumor, 27 Patienten mit T1b-Tumor, 41 Patienten mit T2a-Tumor und 7 Patienten mit T2b-Tumor) erhielten einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Stimmqualität (Voice Handicap Index, VHI). In Fällen, bei denen der Fragebogen nicht oder nicht vollständig ausgefüllt zurückgeschickt

wurde, wurde eine telefonische Nachbefragung durchgeführt. 150 (70%) Patienten (97 T1a (70%), 20 T1b (74%), 27 T2a (66%), 6 T2b (85%)) haben den VHI-Fragebogen vollständig beantwortet.

2.10 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS, Version 23. Primäre Endpunkte waren lokale Kontrolle und Kehlkopferhalt für die Gruppe der T1- und T2-Tumore. Als lokale Kontrolle wird die Zeitspanne zwischen Ersttherapie (Operationsdatum) und Auftreten eines Lokalrezidivs oder lokoregionären Rezidivs definiert. Der Kehlkopferhalt wird definiert als Zeitspanne vom Datum der Ersttherapie bis zur Laryngektomie (Forastiere et al. 2003). Für die primären Endpunkte wurde eine Adjustierung nach Bonfferroni vorgenommen (Victor et al. 2010). Als Signifikanz-Niveau wurde 0,05 akzeptiert. Sekundäre Endpunkte waren das rezidivfreie Überleben, das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische/ tnm-abhängige Überleben. Desweiteren wurde die postoperative stimmbezogene Lebensqualität untersucht. Das rezidivfreie Überleben wird definiert als Zeit bis zum Auftreten eines lokalen oder lokoregionären Rezidivs, einer Spät- oder Fernmetastase oder bis zum TNM-abhängigen Tod (Grant et al. 2007). Hierbei wird stets das erste eintretende Ereignis beachtet. Evtl. auftretende weitere Ereignisse, wie beispielsweise der TNM-abhängige Tod nach Eintreten eines Rezidivs, werden nicht mehr berücksichtigt. Patienten, die keine entsprechenden Ereignisse hatten, werden bis zum Datum des letzten Follow-up (letzte Untersuchung oder Todesdatum) als zensiert mitgeführt.

Bei der Berechnung des krankheitsspezifischen Überlebens wurde aufgrund der wenigen TNM-abhängigen Todesfälle auf eine Kaplan-Meier-Analyse verzichtet, sondern eine prozentuale Auswertung vorgenommen.

Als TNM-abhängig verstorben gelten alle Patienten, die an ihrer Tumorerkrankung verstorben sind. Dabei ist es ohne Bedeutung, ob der Tod im Rahmen der Primärerkrankung oder in Folge eines Rezidivs aufgetreten ist.

Für die Berechnung des Gesamtüberlebens wird die Zeit bis zum Versterben des Patienten betrachtet. Die Todesursache ist hierbei nicht relevant.

Die Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Primäre Endpunkte

3.1.1 Lokale Kontrolle

	T1 (n=236)	pT1a (n=198)	pT1b (n=38)	T2 (n=65)	pT2a (n=55)	pT2b (n=10)	Gesamt (n=301)
	[n] [%]	[n] [%]	[n] [%]	[n] [%]	[n] [%]	[n] [%]	[n] [%]
Lokal- rezidiv	22 9,3	15 7,5	7 8,4	10 15,3	8 14,5	2 20	32 10,6
loko- regionäres Rezidiv	4 1,6	3 1,5	1 2,6	2 3,0	1 1,8	1 10	6 1,9
Gesamt	26 10,9	18 9,0	8 11,0	12 18,3	9 16,3	3 30	38 12,6

Tab 5. Absolute und relative Häufigkeit lokaler und lokoregionärer Tumorrezidive

	pT1 (n=236)	pT1a (n=198)	pT1b (n=38)	pT2 (n=65)	pT2a (n=55)	pT2b (n=10)
3 J. lokale Kontrollrate (Kaplan-Meier-Analyse)	92,7%	94,1%	85,3%	85,7%	85,2%	88,9%
5 J. lokale Kontrollrate (Kaplan-Meier-Analyse)	91%	92,1%	85,3%	81,9%	82,8%	76,2%

Tab 6. Kaplan-Meier-Analyse zur lokalen Kontrolle

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit lokaler und lokoregionärer Rezidive.

Tabelle 6 zeigt die 3- und 5-Jahres-Raten nach Kaplan-Meier zur lokalen Kontrolle aufgeteilt für T1- und T2-Tumoren sowie in einer Subgruppenanalyse für pT1a-, pT1b-, pT2a- und pT2b-Tumoren.

Insgesamt traten 38 lokale und lokoregionäre Rezidive auf. In der Gruppe der T1a-Tumoren waren es 18, bei den T1b-Tumoren 8, bei den T2a-Tumoren 9 und bei den T2b-Tumoren 3 Rezidive.

Die nach Kaplan-Meier geschätzte 3-Jahresrate für die lokale Kontrolle betrug in der Gruppe der T1-Karzinome 92,7 % und in der Gruppe der T2-Karzinome 85,7%. Nach 5 Jahren lag die lokale Kontrolle bei 91% bzw. 81,9%. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der lokalen Kontrolle abhängig von der T-Kategorie (p= 0,102).

Betrachtet man die Tumor-Subkategorien, so beträgt die lokale Kontrolle nach 3 bzw. 5 Jahren für T1a-Karzinome 94,1% resp. 92,1% und für T1b-Karzinome 85,3% nach 3 und 5 Jahren. Bei T2a-Karzinomen beträgt die lokale Kontrolle 85,2% resp. 82,8%, bei T2b-Karzinomen 88,9% resp. 76,2%. Es findet sich mit $p=0,019$ ein signifikanter Unterschied zwischen den Subkategorien. Die Subgruppen-Analyse ist jedoch kein primärer Endpunkt und nicht in der Bonferroni-Adjustierung enthalten. Somit ist dieses Ergebnis vorsichtig zu interpretieren.

Die folgenden Diagramme zeigen die Kaplan-Meier-Analyse der lokalen Kontrolle für die Tumorstadien pT1 und pT2 sowie für die Subkategorien pT1a, pT1b, pT2a und pT2b.

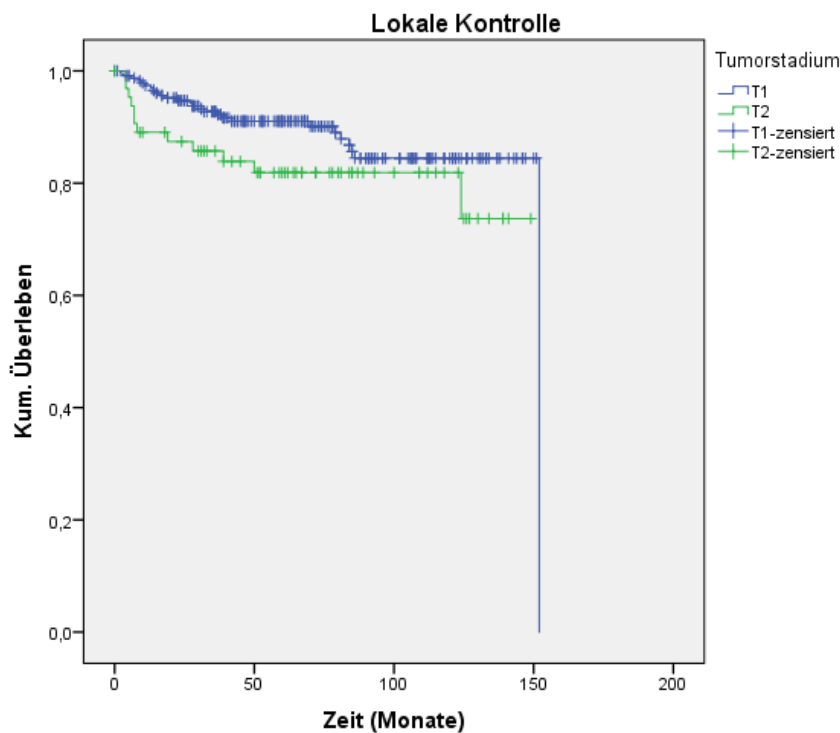


Abb. 5 Kaplan-Meier-Analyse lokale Kontrolle in Abhängigkeit vom T-Stadium

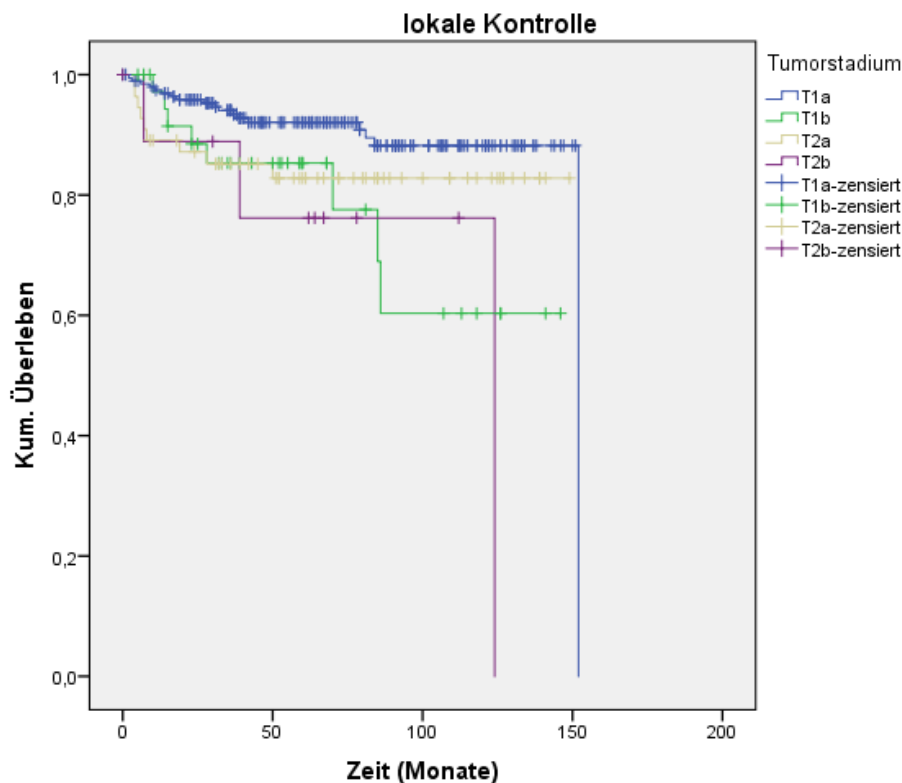


Abb. 6 Kaplan-Meier-Analyse lokale Kontrolle in Abhängigkeit vom genauen T-Stadium

3.1.2 Kehlkopferhalt

Als Kehlkopferhalt wird das Zeitintervall von der Ersttherapie bis zur Kehlkopferentfernung bezeichnet. Vorangehende kehlkopferhaltende Therapien bleiben unberücksichtigt.

In der Gruppe der Patienten mit pT1-Tumoren wurden innerhalb der ersten 3 Jahre 5/236 (2,1%) und innerhalb der ersten 5 Jahre 7/236 (2,9%) Patienten laryngektomiert (Tab. 7). Dies entspricht einer nach Kaplan-Meier geschätzten 3-Jahresrate für den Kehlkopferhalt von 97,8% und einer 5-Jahresrate von 96,6% (Tab. 8). Über die gesamte Nachbeobachtungszeit wurden noch fünf weitere Patienten laryngektomiert (Laryngektomie bei insgesamt 12/236 [5%] Patienten).

In der Gruppe der Patienten mit pT2-Tumoren wurden in der gesamten Nachbeobachtungszeit 6/65 (9%) Kehlkopferentfernungen durchgeführt, sämtlich innerhalb der ersten 8 Monate nach der Ersttherapie. Die nach Kaplan-Meier geschätzte Rate für den Kahlkopferhalt lag somit nach 3 und 5 Jahren bei 90,6% (Tab. 8).

Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Kehlkopferhalts in Abhängigkeit von der T-Kategorie (p-Wert= 0,219) (Tab. 8).

	pT1 (n=236)	pT1a (n=198)	pT1b (n=38)	pT2 (n=65)	pT2a (n=55)	pT2b (n=10)
	[n] [%]	[n] [%]	[n] [%]	[n] [%]	[n] [%]	[n] [%]
Kehlkopferentfernung [n]	12 5	7 3,5	5 13,1	6 9,2	5 9	1 10

Tab. 7 Anzahl der Kehlkopferentfernungen in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

	pT1 (n=236)	pT1a (n=198)	pT1b (n=38)	pT2 (n=65)	pT2a (n=55)	pT2b (n=10)
3-J-Rate Kehlkopferhalt	97,8%	98,4%	94,2%	90,6%	90,9%	88,9%
5-J-Rate Kehlkopferhalt	96,6%	97,1%	94,2%	90,6%	90,9%	88,9%
10-J-Rate Kehlkopferhalt	91,5%	93,3%	78,7%	90,6%	90,9%	88,9%

Tab. 8 Kaplan-Meier-Analyse zum Kehlkopferhalt.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Analyse zum Kehlkopferhalt für die Tumorkategorien pT1 und pT2 (Abb. 7) sowie für die Subkategorien pT1a, pT1b, pT2a und pT2b (Abb. 8).

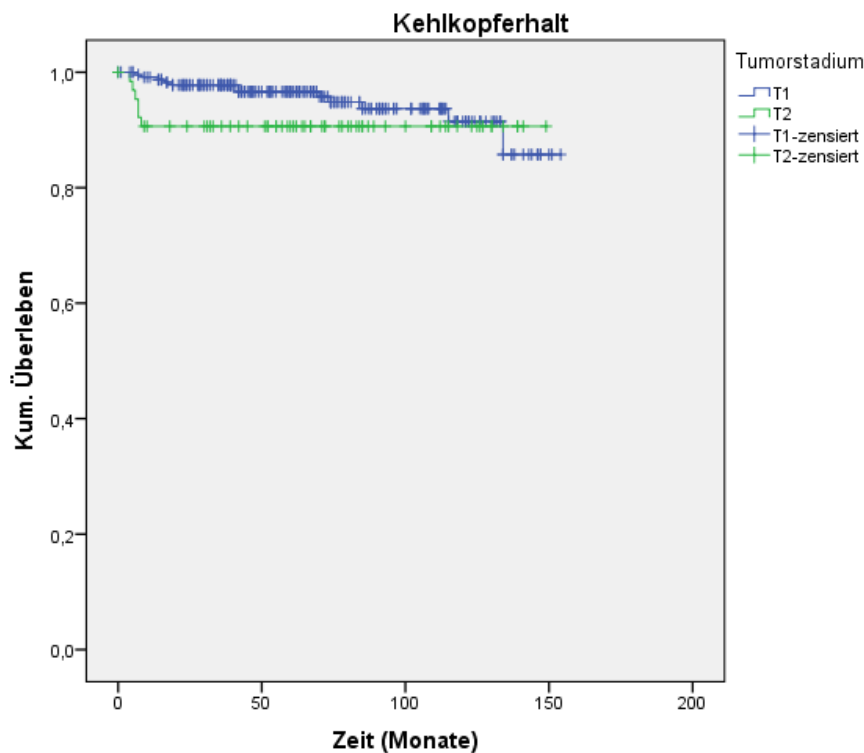


Abb. 7 Kaplan-Meier-Analyse Kehlkopferhalt in Abhängigkeit vom T-Stadium

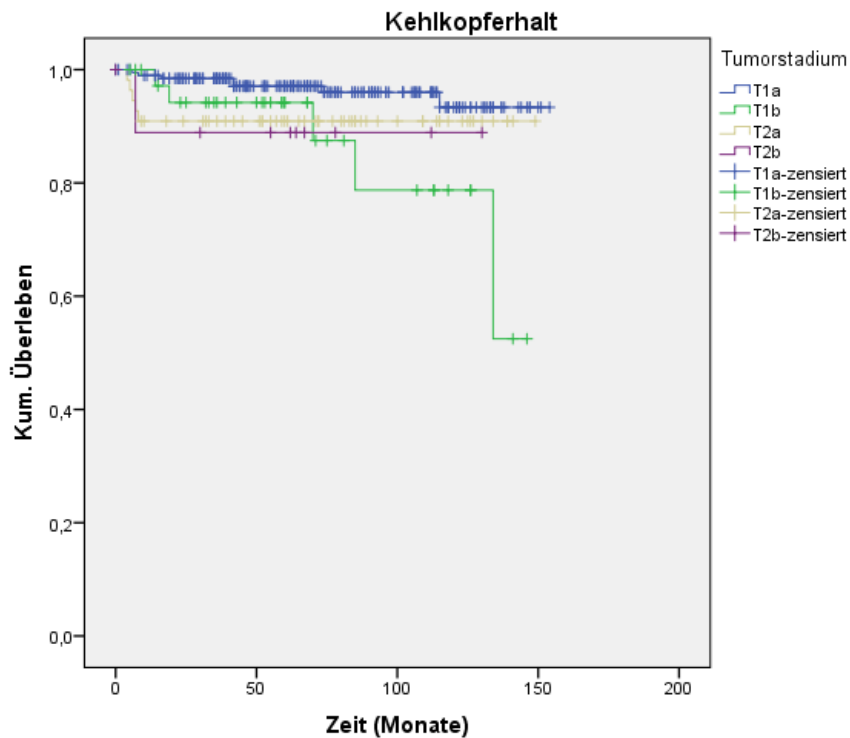


Abb. 8 Kaplan-Meier-Analyse Kehlkopferhalt in Abhängigkeit von der Subkategorie

3.2 Sekundäre Endpunkte

3.2.1 Rezidivfreies Überleben

Wie im Abschnitt Patienten und Methoden beschrieben, wird zur Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens immer das erste eintretende Ereignis berücksichtigt. Bei einem Patient, der beispielsweise nach Auftreten eines lokoregionären Rezidivs Fernmetastasen entwickelt und im Laufe der Erkrankung verstirbt, geht als Ereignisdatum die Diagnosestellung des lokoregionären Rezidivs ein.

Als **nicht- zensierte Ereignisse** gehen in die Analyse ein:

- Lokalrezidiv
- Lokoregionäres Rezidiv
- TNM-abhängiger Todesfall
- Spätmetastase
- Fernmetastase

Als **zensierte Ereignisse** gehen in die Analyse ein:

- Fälle ohne Ereignis

- interkurrente Todesfälle (Todesfälle anderer Ursache, z.B. Herzinfarkt)

	T1 (n=236)	pT1a (n=198)	pT1b (n=38)	T2 (n=65)	pT2a (n=55)	pT2b (n=10)
zensiert	209	179	30	49	42	7
nicht zensiert	27	19	8	16	13	3

Tab. 9 Rezidivfreies Überleben

Bei Patienten mit pT1-Karzinomen zeigen sich nach 3 und 5 Jahren mit 92,3% und 90,6% geringfügig schlechtere Werte als bei der lokalen Kontrolle (Tab. 10). Bei Patienten mit pT2-Tumoren ist das rezidivfreie Überleben mit 79,6% nach 3 Jahren und 76,0% nach 5 Jahren deutlich schlechter als die lokale Kontrolle, was durch das Auftreten von Spätmetastasen am Hals (bei T2- Tumoren insgesamt 4 Spätmetastasen) bedingt ist.

	pT1 (n=236)	pT1a (n=198)	pT1b (n=38)	pT2 (n=65)	pT2a (n=55)	pT2b (n=10)
3-J-Rate rezidivfreies Überleben	92,3%	93,6%	85,3%	79,6%	78,1%	88,9%
5-J-Rate rezidivfreies Überleben	90,6%	91,6%	85,3%	76,0%	75,9%	76,2%
10J-Rate rezidivfreies Überleben	84,0%	87,7%	60,3%	76,0%	75,9%	76,2%

Tab. 10 Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens für die Tumorkategorien pT1 und pT2 (Abb. 9) sowie weiter unterteilt für die Subkategorien pT1a, pT1b, pT2a und pT2b (Abb. 10). In beiden Analysen zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,006 bzw. 0,007). Auch hier gilt, dass nur für die primären Endpunkte eine Bonferroni-Adjustierung vorgenommen wurde und somit das Ergebnis vorsichtig betrachtet werden muss.

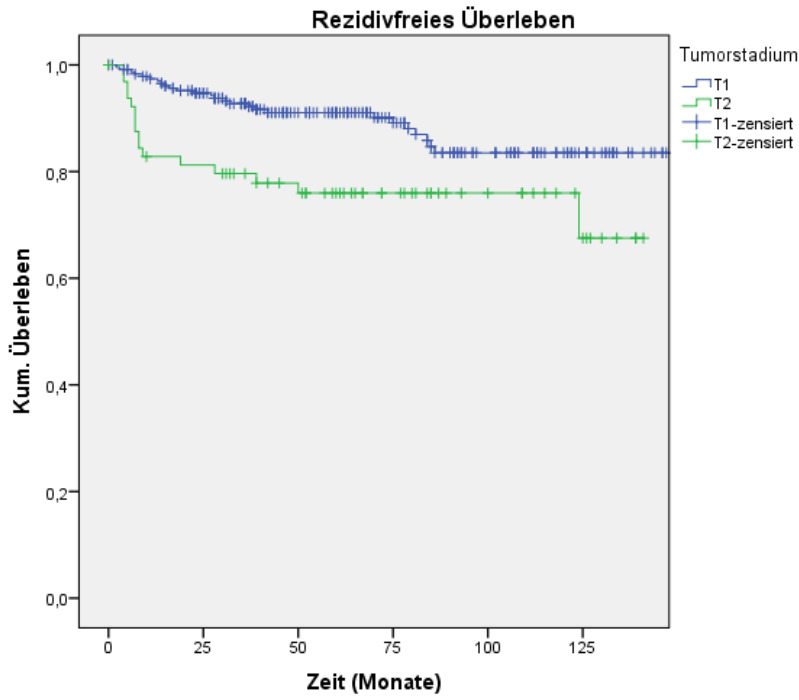


Abb. 9 Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens (p-Wert = 0,006)

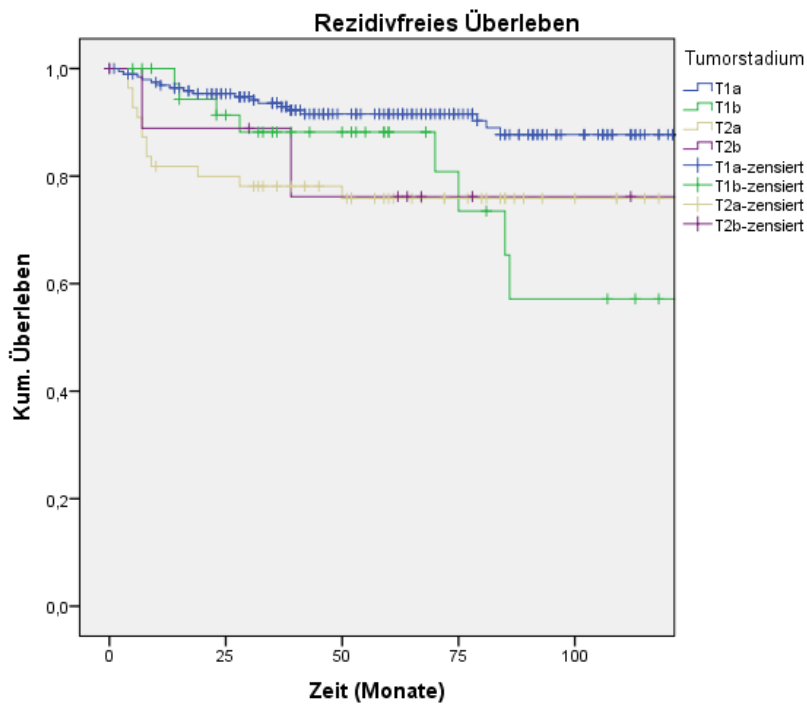


Abb. 10 Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Subkategorie (p-Wert = 0,007)

3.2.2 Gesamtüberleben

Im Folgenden werden die Anzahl der Todesfälle und die Todesursachen dargestellt, die in den verschiedenen Patientengruppen im Beobachtungszeitraum aufgetreten sind (Tab.11). Bei den Todesursachen werden tumorabhängige Todesfälle von Todesfällen infolge einer interkurrenten Erkrankung und Todesfällen infolge eines Zweittumors unterschieden.

T-Kategorie	Todesfälle		Todesursache	Anzahl	
	[n]	[%]		[n]	[%]
pT1 (n=236)	70	29			
pT1a (n=198)	59	29	tumorabhängig	3	5
			interkurrente Erkrankung	46	77,9
			Zweittumor	10	16,9
pT1b (n=38)	11	29	tumorabhängig	2	18
			interkurrente Erkrankung	9	81,8
pT2 (n=65)	17	26			
pT2a (n=55)	14	25	tumorabhängig	2	14,2
			interkurrente Erkrankung	10	71,4
			Zweittumor	2	14,2
pT2b (n=10)	3	20	tumorabhängig	1	33,3
			interkurrente Erkrankung	2	66,6

Tab. 11 Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum und Todesursachen

In der Gruppe der Patienten mit einem pT1-Karzinom beträgt die nach Kaplan-Meier geschätzte 3-Jahresrate für das Gesamtüberleben 91,3% und die 5-Jahresrate 84,1%. Ähnliche Raten für das Gesamtüberleben wurden bei Patienten mit T2-Karzinomen geschätzt. Hier beträgt die 3-Jahresrate 90,5% und die 5-Jahresrate 83,2%. Der p-Wert liegt bei 0,539.

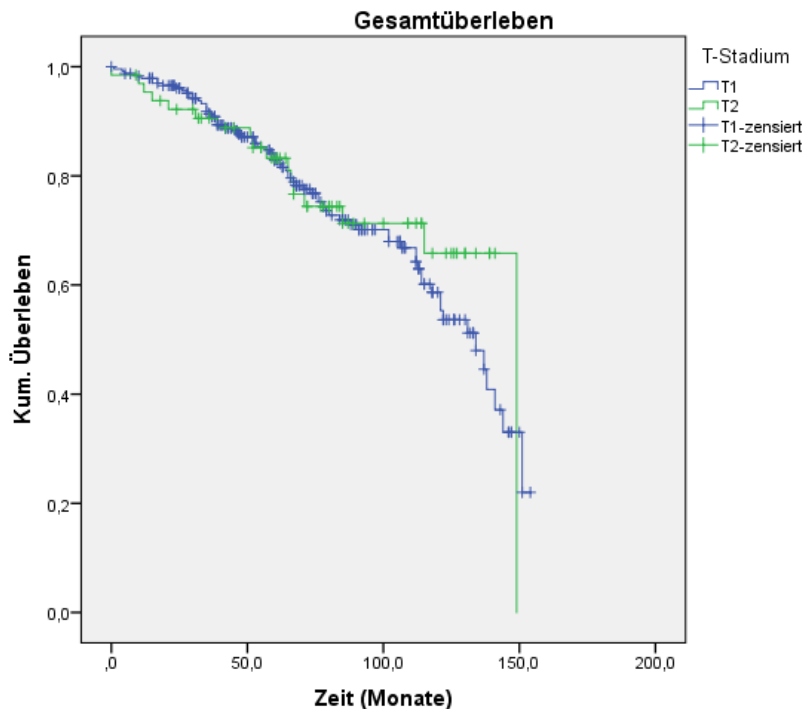


Abb. 11 Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens

3.2.3 TNM-abhängiges Überleben

Insgesamt sind im untersuchten Kollektiv 8 Patienten im Rahmen der Tumorerkrankung verstorben ($n=8/301$; 2,6%). Ursprünglich lag in 5 Fällen ein T1-Tumor vor ($n=5/236$; 2,1%), in 3 Fällen ein T2-Tumor ($n=3/65$; 2,6%).

Bei vier Patienten trat im Rahmen einer Rezidivkrankung im Verlauf eine Fernmetastasierung auf, an der sie verstorben sind. In keinem Fall wurde eine Obduktion zur endgültigen Klärung der Todesursache vorgenommen. Betroffen waren Patienten mit den initialen Tumorstadien pT1a ($n=1$), pT1b ($n=1$), pT2a ($n=1$) und pT2b ($n=1$).

Zwei Patienten wurden im Rahmen einer fortgeschrittenen Rezidivkrankung palliativ behandelt. Ursprünglich lagen Tumoren der Kategorien pT1b ($n=1$) und pT2a ($n=1$) vor.

Ein Patient verstarb an einer Arrosionsblutung der A. carotis nach Laryngektomie infolge eines nicht beherrschbaren Lokalrezidivs. Das initiale Tumorstadium war pT1a.

Ein Patient ist im Rahmen der Rezidivtherapie postoperativ bei einem Multiorganversagen an respiratorischer Insuffizienz verstorben.

3.3 Resektionsstatus und Nachresektionen

3.3.1 Prätherapeutische Biopsie

In der Gruppe pT1a (n=198) wurde bei der diagnostischen Mikrolaryngoskopie in der eigenen Klinik oder andernorts bei 57 (29%) Patienten eine Biopsie entnommen. In 50 (87,7%) Fällen konnte mit der Biopsie die Diagnose eines Karzinoms gesichert werden, 7 (12%) Biopsien waren falsch negativ. Bei der therapeutischen Operation zeigte sich bei 10 (20%) der 50 Patienten mit bereits gesichertem Tumor, dass histopathologisch keine weiteren Tumoranteile nachweisbar waren. Bei den T1b-, T2a- und T2b-Tumoren waren es 16, 23 respektive 7 prätherapeutische Biopsien, bei denen in 14 (87,5%), 20 (87%) respektive 6 (86%) Fällen der Tumor gesichert werden konnte. 2 (12,5%), 3 (13%) respektive 1 (14%) Biopsien waren falsch negativ. Bei den T1b-Tumoren war bei einem Patienten in der histopathologischen Untersuchung des Resektats kein invasives Karzinom mehr, jedoch ein Carcinoma in situ nachweisbar. Bei den T2-Stimm lippenkarzinomen war in der histopathologischen Untersuchung der Resektionspräparate in allen Fällen Tumorgewebe nachweisbar.

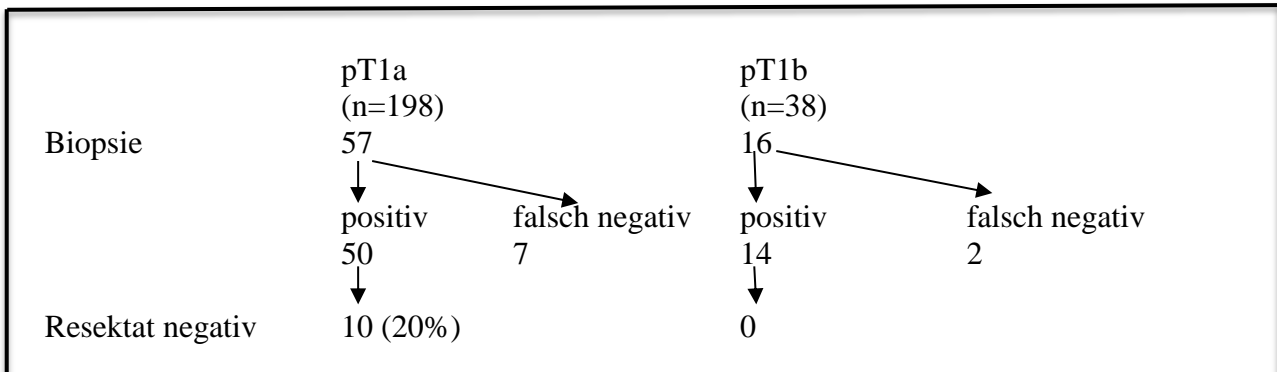


Abb. 12 Pathohistologischer Befund nach prätherapeutischer Biopsie

3.3.2 Resektionsstatus

Bei der ersten Operation wurden insgesamt 184/301 (61,1%) Tumoren R0-reseziert. Bei 73/301 (24,2%) Patienten lag ein R1- und bei 44/301 (14,6%) Patienten ein Rx-Status vor.

	pT1a	pT1b	pT2a	pT2b	Gesamt
R0	127	16	34	7	184
R1	45	16	11	1	73
Rx	26	6	10	2	44
Gesamt	198	38	55	10	301

Tab. 12 Resektionstatus

Die folgende Abbildung zeigt eine Kaplan-Meier-Analyse der lokalen Kontrolle in Abhängigkeit vom Resektionsstatus der ersten Operation. Hier kann kein signifikanter Unterschied für die Gruppen R0, R1 und Rx festgestellt werden ($p=0,116$).

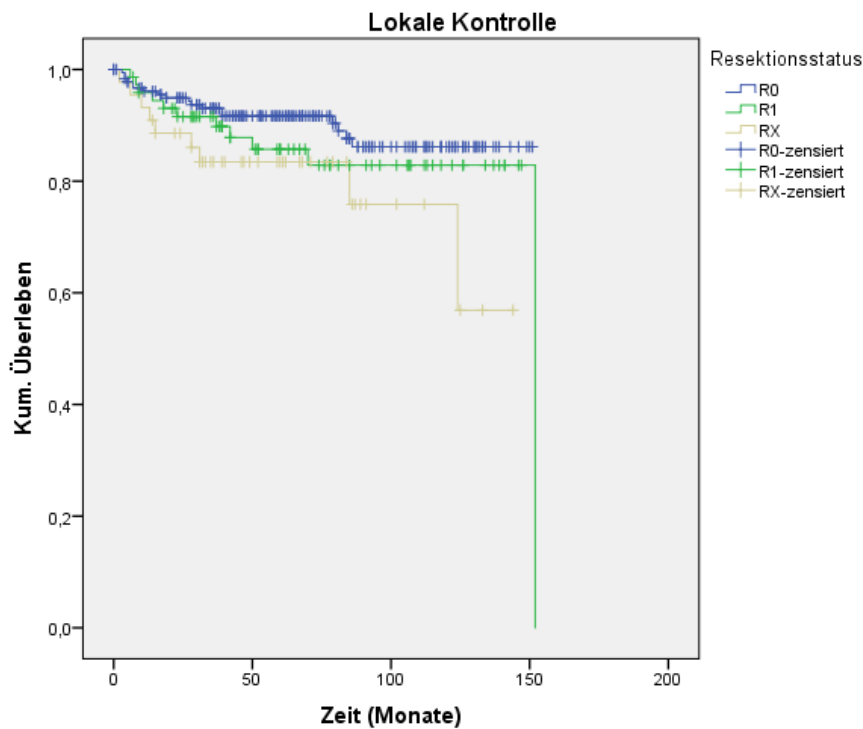


Abb. 13 Kaplan-Meier-Analyse der lokalen Kontrolle in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Fasst man allerdings die Patienten mit R1- und Rx-Status zusammen und analysiert dann den Effekt auf die lokale Kontrolle, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,041$).

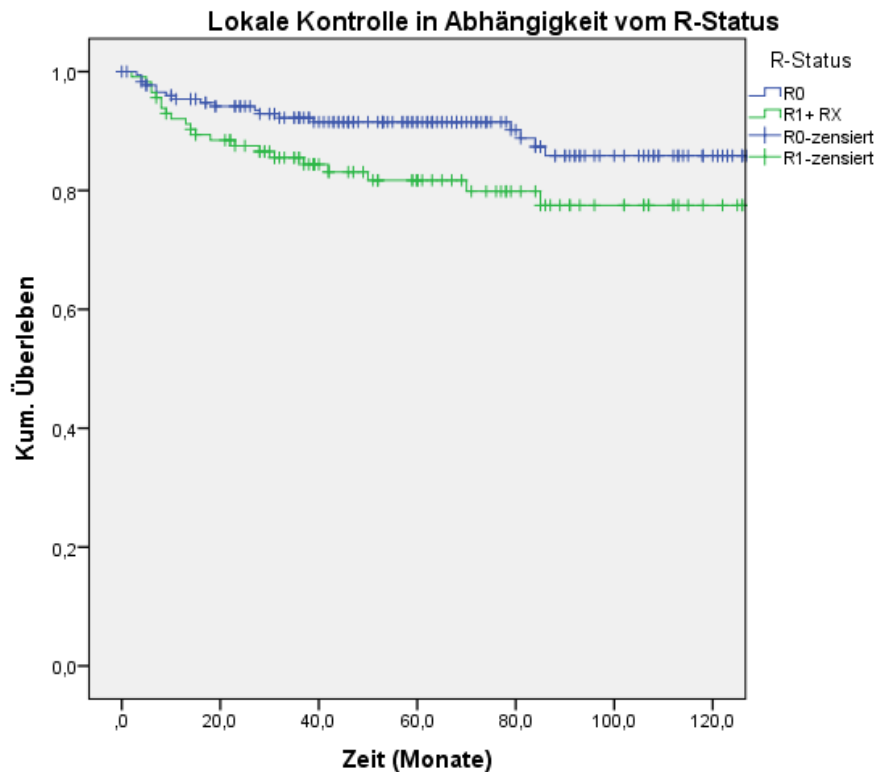


Abb. 14 Lokale Kontrolle abhängig vom Resektionsstatus

Des Weiteren wurde eine Kaplan-Meier-Analyse für das rezidivfreie Überleben abhängig vom Resektionsstatus durchgeführt. In Bezug auf das rezidivfreie Überleben kann im Gegensatz zur oben dargestellten lokalen Kontrolle auch für die einzelnen Untergruppe R1, Rx und R0 ein signifikanter Unterschied dargestellt werden ($p= 0,044$).

Da zur Berechnung des rezidivfreien Überlebens im Gegensatz zur lokalen Kontrolle in unserer Analyse nur noch die Spätmetastasen hinzukommen, impliziert dies, dass ein R1- oder Rx-Status nach der ersten Operation zu einem vermehrten Auftreten von Spätmetastasen führen kann, die dann das rezidivfreie Überleben beeinträchtigen.

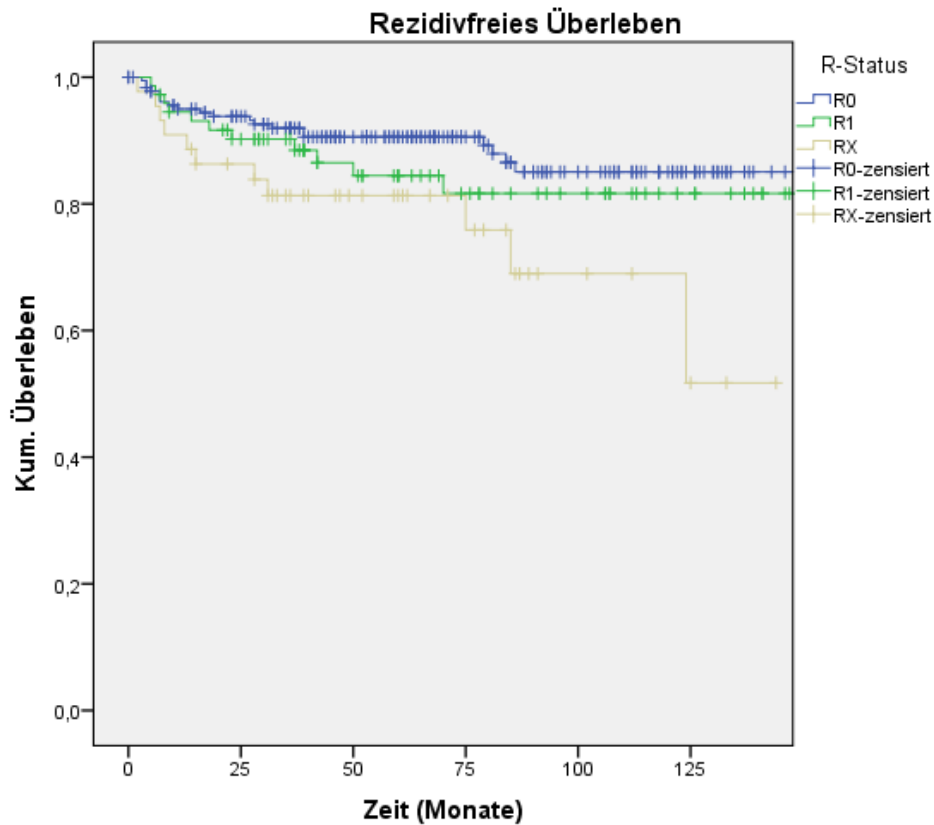


Abb. 15 Kaplan-Meier-Analyse für das rezidivfreie Überleben abhängig vom Resektionsstatus

3.3.3 Nachresektion

Insgesamt 153/301 Patienten sind nach der ersten Operation nochmals mikrolaryngoskopiert worden. Indikation waren ein R1- oder Rx-Status nach der ersten Resektion, aber auch Granulationsgewebspolypen, die bei einer klinischen Kontrolluntersuchung gesehen wurden oder eine vom Operateur angesetzte Kontroll-Mikrolaryngoskopie ohne klinischen oder pathologischen Verdacht auf ein Tumorresiduum.

Insgesamt wurden postoperativ in 38 Fällen Granulationsgewebspolypen beobachtet. In 28 Fällen kam es postoperativ zur Entwicklung einer Synechie.

Eine Indikation zur Operation bestand bezüglich der Granulationen lediglich in 8 Fällen, wegen einer Synechie wurden nur 2 Patienten nochmals operiert.

Tumorstadium	Indikation zur erneuten MLS	[N]	Gesamtzahl erneute MLS
T1a (n=198)	R1-Resektion Rx-Resektion Granulationsgewebepolyp Kontroll-MLS Synechie	42 18 7 14 2	83 (41,9%)
T1b (n=38)	R1-Resektion Rx-Resektion Granulationsgewebepolyp Kontroll-MLS	16 6 1 7	30 (78,9%)
T2a (n=55)	R1-Resektion Rx-Resektion Kontroll-MLS	11 7 16	34 (61,8%)
T2b (n=10)	R1-Resektion Rx-Resektion Kontroll-MLS	1 1 4	6 (60%)

Tab. 13 Indikation zur erneuten MLS in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

Untersucht man, in wie vielen Fällen die Nachresektion tatsächlich einen tumorpositiven Befund erbrachte, also in der histopathologischen Untersuchung ein Tumorresiduum gefunden werden konnte, so zeigen sich folgende Ergebnisse.

	Erneute MLS		Probenentnahme		
	nein	ja	ja		nein
R0 (n=184)	138	46	46		0
			tumorpositiv	tumornegativ	
			1 (2,2%)	45 (97,8%)	
Rx (n=44)	7	37	ja		nein
			36		1
			tumorpositiv	tumornegativ	
		6 (16,6%)	30 (83,3%)		
R1 (n=73)	3	70	ja		nein
			70		0
			tumorpositiv	tumornegativ	
		9 (12,8%)	61 (87,1%)		

Tab. 14 Vorgehen abhängig vom Resektionsstatus

Bei den R1-resezierten Patienten wurde in 70 (95,8%) Fällen eine Nachresektion durchgeführt, die in 87,1% unauffällig war. Bei den Rx-resezierten Fällen war die Rate der nochmals operierten Patienten etwas geringer (84%). Hier konnte in der feingeweblichen Untersuchung in 16,6% ein Tumorresiduum gesichert werden.

Untersucht man das rezidivfreie Überleben in Bezug auf die Durchführung einer Nachresektion, so scheint es bei nachresezierten Patienten signifikant schlechter zu sein

($p=0,002$). Nach 3 Jahren liegt die Rate nach Kaplan-Meier zum rezidivfreien Überleben in der Gruppe der Nachresektionen bei 85,0 %, im Vergleich dazu bei 95,0%, wenn nach der ersten Operation keine Nachresektion mehr durchgeführt wurde.

Die folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Überlebens abhängig von einer Nachresektion. In der Analyse wurden alle Patienten, ungeachtet der pT-Kategorie, gemeinsam untersucht.

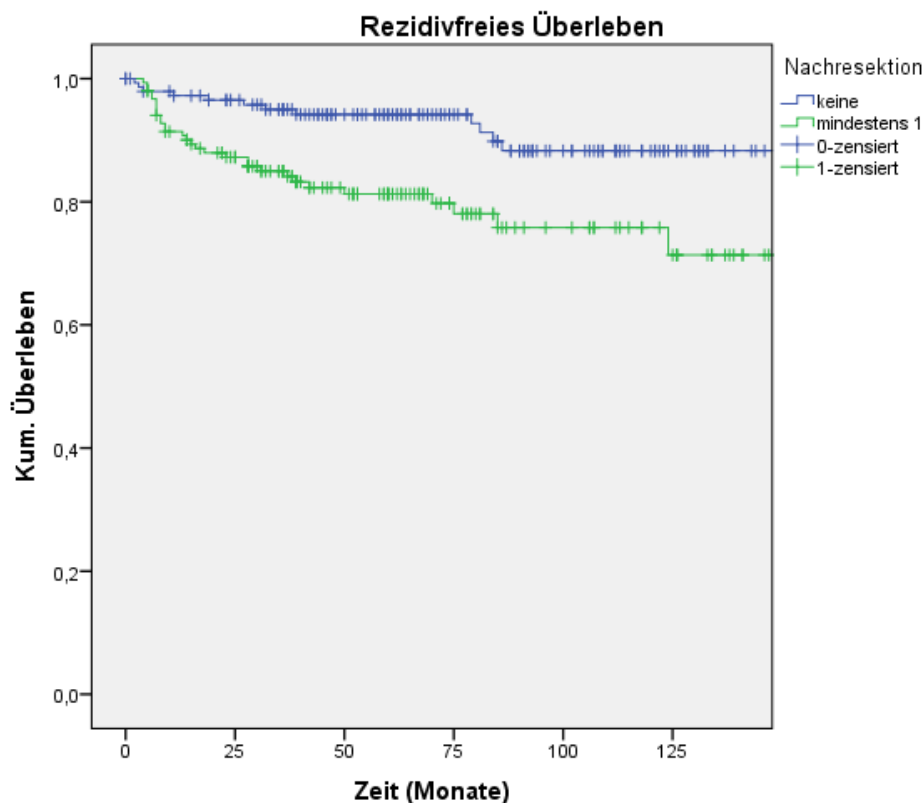


Abb. 16 Kaplan-Meier-Analyse für das rezidivfreie Überleben abhängig von einer Nachresektion

Die folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Analyse der lokalen Kontrolle abhängig von einer Nachresektion. Auch in dieser Analyse ist keine Unterteilung bezüglich der pT-Kategorie vorgenommen worden, da sonst zu kleine Gruppengrößen den Gesamteffekt verschleiern würden.

Auch bei der lokalen Kontrolle besteht ein signifikanter Unterschied abhängig von der Durchführung einer Nachresektion ($p=0,013$). Während bei den Patienten ohne Nachresektion die lokale Kontrolle nach 3 Jahren bei 95% und nach 5 Jahren bei 94,2% liegt, ist die Rate nach Nachresektion mit 87,5% resp. 83,8% deutlich schlechter.

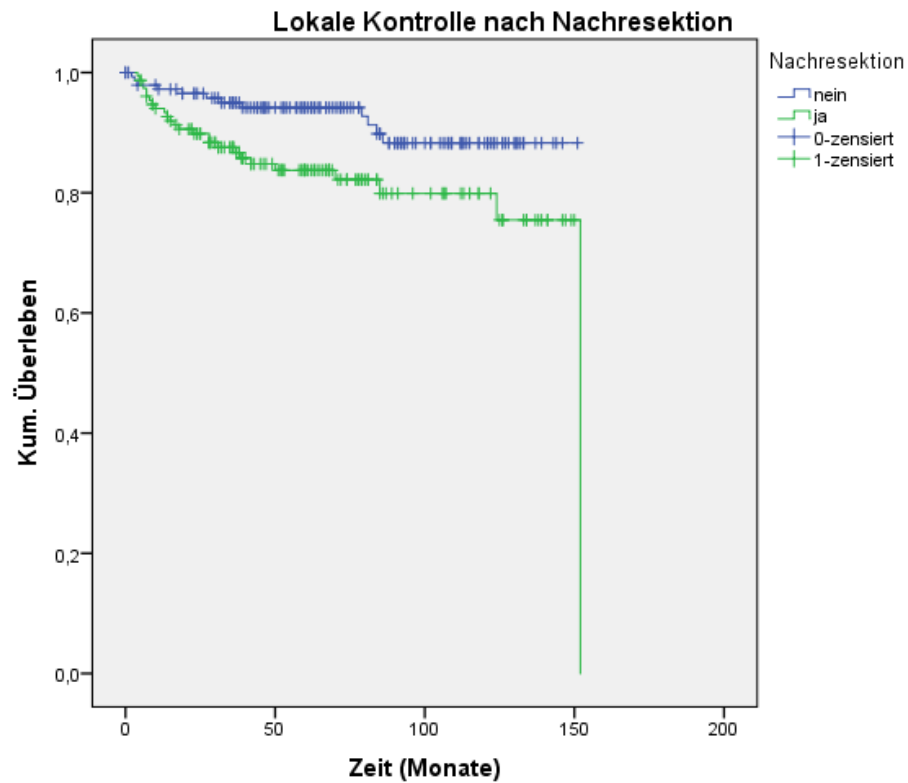


Abb. 17 Kaplan-Meier-Analyse der lokalen Kontrolle abhängig von einer Nachresektion ($p=0,013$)

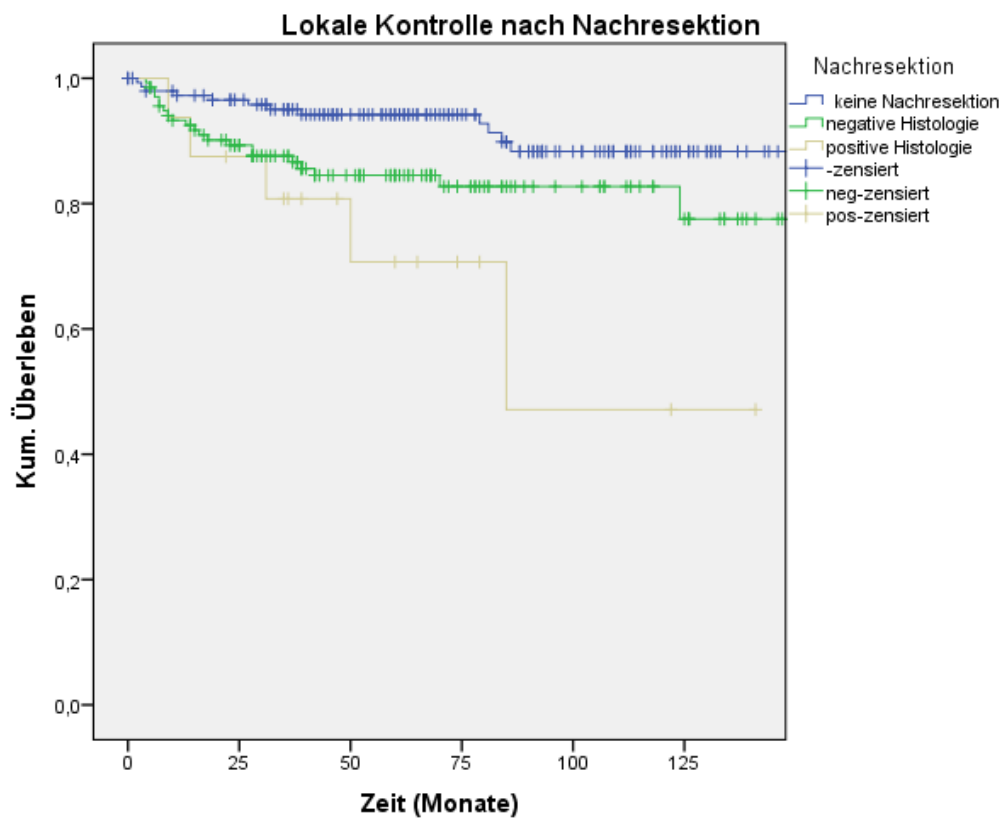


Abb. 18 Lokale Kontrolle abhängig vom Ergebnis der Nachresektion ($p=0,006$)

In den folgenden Kreuztabellen sind die Rezidivzahlen abhängig von der Nachresektion für die einzelnen pT-Kategorien aufgetragen worden.

T1a

Rezidiv	Nachresektion		Gesamt
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>ja</i>	10	9	19
<i>nein</i>	73	106	179
Gesamt	83	115	198

Odds Ratio 1,61

T1b

Rezidiv	Nachresektion		Gesamt
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>ja</i>	7	1	8
<i>nein</i>	23	7	30
Gesamt	30	8	38

Odds Ratio 2,08

T2a

Rezidiv	Nachresektion		Gesamt
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>ja</i>	11	2	13
<i>nein</i>	23	19	42
Gesamt	34	21	55

Odds Ratio 4,5

T2b

Rezidiv	Nachresektion		Gesamt
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>ja</i>	3	0	3
<i>nein</i>	3	4	7
Gesamt	6	4	10

(Odds Ratio nicht berechnet, da ein Wert=0 und somit die Bedingung zur Berechnung der OR nicht gegeben ist, dass kein Wert 0 annimmt)

Tab. 15 Odds Ratio für das Auftreten eines Rezidivs abhängig von einer Nachresektion

Die folgende Tabelle zeigt die Zahl der Rezidive abhängig von der Durchführung einer Nachresektion in zeitlicher Relation zur Ersttherapie. Hierbei ist keine Unterscheidung bezüglich der T-Kategorie erfolgt.

Lokal-/lokoregionäres Rezidiv	keine Nachresektion	Nachresektion
nach 3 Jahren	7	18
nach 5 Jahren	insg. 8	insg. 22
nach 10 Jahren	insg. 12	insg. 24

Tab. 16 Auftreten eines lokalen und lokoregionären Rezidiv mit zeitlichem Bezug

3.4 Rezidivereignisse und Rezidivtherapie

Insgesamt traten bei 43/301 (14,2%) der behandelten Patienten Rezidivereignisse auf. Art der Ereignisse und Häufigkeit sind in Tab. 17 dargestellt.

	T1 (n=236)	pT1a (n=198)	pT1b (n=38)	T2 (n=65)	pT2a (n=55)	pT2b (n=10)	Gesamt N
Lokalrezidiv	22 (9,3%)	15 (7,5%)	7 (18,4%)	10 (15,3%)	8 (14,5%)	2 (20%)	32
lokoregionäres Rezidiv	4 (1,6%)	3 (1,5%)	1 (2,6%)	2 (3,0%)	1 (1,8%)	1 (10%)	6
Spätmetastase	1 (0,4%)	1 (0,5%)	0	4 (6,1%)	4 (7,2%)	0	5
Gesamt	27	19	8	16	13	3	43

Tab. 17 Art und Häufigkeit der Rezidivereignisse

Insgesamt traten 38 lokale oder lokoregionäre Erst-Rezidive auf. In 27/38 Fällen (71%) wurde eine Laserresektion vorgenommen, davon bei einem Patienten mit Neck Dissection und bei 4 Patienten mit adjuvanter Radiotherapie. 10/38 Patienten (26,3%) erhielten beim ersten Rezidiv eine Laryngektomie und Neck Dissection. Bei 6 Patienten wurde anschließend eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt. In einem Fall (1/38; 2,6%) wurde eine primäre Strahlentherapie durchgeführt. Im Rahmen des ersten Rezidivs ist bei keinem Patienten eine palliative Therapie durchgeführt worden.

Zur Behandlung der Spätmetastasen wurde in allen 5 Fällen eine Neck Dissection durchgeführt, in einem Fall mit anschließender Radiotherapie.

Lokal- bzw. lokoregionäres Rezidiv	TLM	22
	TLM + adjuvante Strahlentherapie	4
	TLM + Neck Dissection	1
	Laryngektomie + Neck Dissection	4
	Laryngektomie + Neck Dissection + adj. Strahlentherapie	6
	Alleinige Strahlentherapie	1
Spätmetastase	Neck Dissection	4
	Neck Dissection + adjuvante Radiotherapie	1

Tab. 18 Rezidivtherapie beim ersten Rezidiv

Nach dem ersten Rezidiv kam es in 14/43 Fällen (32,5%) zu einem oder mehreren weiteren Rezidiven. In 4/14 (28,5%) Fällen war erneut eine laserchirurgische Behandlung möglich.

Im Rahmen weiterer Rezidive wurden in 8 weiteren Fällen Kehlkopftfernungen durchgeführt (7 bei 2. Rezidiv, 1 im Rahmen des 3. Rezidivs).

TLM	3
TLM + adjuvante Strahlentherapie	1
Laryngektomie + Neck Dissection	2
Laryngektomie + Neck Dissection + adj. Strahlentherapie	5
palliative Therapie	3
Gesamt	14

Tab. 19 Rezidivtherapie beim zweiten Rezidiv

3.5 Komplikationen

Bei der TLM gelten neben der zur Tracheotomie führenden Schwellung des Restkehlkopfs (Lucioni et al. 2012) auch die postoperative Nachblutung, die Wundinfektion mit lokaler Chondritis sowie die Schluckstörung mit Aspirationspneumonie und das subkutane Emphysem als postoperative Komplikationen (Suarez et al. 2012).

In unserem Patientenkollektiv trat in einem Fall eine postoperative Nachblutung auf (n=1/301, 0,03%). Es handelt sich um einen Patienten mit einem pT2b-Stimmrippenkarzinom, bei dem es zu einer arteriellen Blutung aus einem kleinen, aus dem Schildknorpel austretenden Gefäß gekommen ist. Die Blutung wurde operativ mittels elektrischer Koagulation versorgt. Es kam zu keiner weiteren Blutung bis zum Abschluss der Wundheilung. Die Wundheilung verlief bei allen Patienten ungestört. Schluckstörungen traten nicht auf. Auch Spätkomplikationen wie z.B. eine Chondronekrose kamen nicht vor.

3.6 Voice Handicap Index (VHI)

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse des VHI in Abhängigkeit von der pT-Kategorie des resezierten Tumors. Neben dem Gesamt-Score kann ein funktioneller, ein emotionaler und ein physischer Sub-Score durch Selektion einzelner Fragen definiert werden. Der VHI-Score wird umso höher, der Grad der Einschränkung der stimmbezogenen Lebensqualität also umso größer, je größer die Tumorausdehnung und somit das Resektionsausmaß ist.

Mit einem medianen Gesamt-Score von 25 gaben Patienten nach Resektion eines pT1a-Tumors eine geringe Einschränkung der stimmbezogenen Lebensqualität an. Die übrigen Patientengruppen empfanden mit einem medianen Gesamt-Score von 38,5-43 eine mittelgradige Einschränkung der stimmbezogenen Lebensqualität.

Patienten nach Resektion eines pT1a-Tumors (n=97)

	Gesamt-Score	funktioneller Sub-Score	emotionaler Sub-Score	physischer Sub-Score
Gesamt	2748	989	705	1054
Mittelwert	28,3	10,2	7,3	10,9
Median	25	9	4	10

Patienten nach Resektion eines pT1b-Tumors (n=20)

	Gesamt-Score	funktioneeller Sub-Score	emotionaler Sub-Score	physischer Sub-Score
Gesamt	810	261	233	316
Mittelwert	40,5	13,1	11,7	15,8
Median	38,5	11,0	11,0	17,0

Patienten nach Resektion eines pT2a-Tumors (n=27)

	Gesamtscore	funktioneeller Sub-Score	emotionaler Sub-Score	physischer Sub-Score
Gesamt	1149	385	350	414
Mittelwert	42,6	14,3	13,0	15,3
Median	43	14	10	14

Patienten nach Resektion eines pT2b-Tumors (n=6)

	Gesamt-Score	funktioneeller Sub-Score	emotionaler Sub-Score	physischer Sub-Score
Gesamt	253	89	65	99
Mittelwert	42	14,8	10,8	16,5
Median	42,5	13	8,5	14,5

Tab. 20 Auswertung des VHI

4 Diskussion

4.1 Fehlerquellen

Obwohl die Datenerhebung fallbegleitend prospektiv erfolgte, ist bei einer retrospektiven Datenauswertung die Therapieentscheidung nicht immer eindeutig nachvollziehbar, woraus sich mögliche Fehler ergeben können. Es ist nicht möglich, auf die Qualität der Dokumentation und der klinischen Untersuchung Einfluss zu nehmen. So könnten beispielsweise Ungenauigkeiten bei der Einstufung in die pT-Kategorie die Ergebnisse beeinflussen. Allerdings wurde bei der Datenauswertung die vom Behandler dokumentierte pT-Kategorie nicht einfach übernommen, sondern anhand der Untersuchungsdokumentation, des Operationsberichtes und der histopathologischen Befunde die pT-Kategorie falls erforderlich korrigiert, um diese Fehlerquelle so klein wie möglich zu halten.

Auch im Rahmen der postoperativen Nachsorge können Fehler auftreten. Einige Patienten entschieden sich, spätestens nach Ablauf von 5 Jahren, zur weiteren Nachsorge durch

niedergelassene HNO-Ärzte oder Allgemeinmediziner. Hierdurch kann ebenfalls keine einheitliche Qualität von Untersuchung und Dokumentation angenommen werden.

Bei der statistischen Analyse besteht bei kleiner Fallzahl grundsätzlich das Problem, dass Unterschiede nicht als signifikant herausgestellt werden können. Deshalb wurden primär die übergeordneten pT-Kategorien pT1 und pT2 untersucht und es konnte nicht regelhaft eine Subgruppen-Analyse durchgeführt werden.

Außerdem wurde nur für die primären Endpunkte lokale Kontrolle und Kehlkopferhalt die Bonferroni-Adjustierung vorgenommen, sodass die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben und der Einfluss von Nachresektion und Resektionsstatus bezüglich ihrer Signifikanz vorsichtig zu bewerten sind.

4.2 Alter und Tabakkonsum

Altersstruktur, Geschlechtsverteilung und Tabakkonsum der hier behandelten Patienten sind mit anderen Kollektiven vergleichbar (Brandstorp-Boesen et al. 2014).

4.3 Gesamtüberleben und TNM-abhängiges Überleben

Patienten mit frühen Stimmlippenkarzinomen sterben in der Regel nicht an diesem Tumor, sondern an begleitenden inneren Krankheiten oder an metachron auftretenden Zweittumoren. Eine Studie von Bertino (Bertino et al. 2015) gibt an, dass 2% ihrer Patienten an der Tumorerkrankung und 11% an anderen Ursachen verstorben seien. 5 Jahre nach Ersttherapie lag in unserem Kollektiv die nach Kaplan-Meier geschätzte Rate für das Gesamtüberleben bei 84% für pT1- und bei 83% für pT2-Tumoren. In der Literatur wird ein vergleichbares Gesamtüberleben von 87% bis 92% angegeben (Peretti et al. 2000; Bocciolini et al. 2005; Peretti et al. 2010).

Da in unserem Kollektiv insgesamt nur 8 (2,6%) Patienten in ihrer Tumorerkrankung verstorben sind, war eine Kaplan-Meier-Analyse aufgrund der niedrigen Zahl nicht sinnvoll. Auch in anderen Studien wird zum TNM-abhängigen Überleben lediglich die absolute Zahl der im gesamten Nachbeobachtungszeitraum am Tumor verstorbenen Patienten angegeben (Bertino et al. 2015). Die Anzahl der TNM-abhängig verstorbenen Patienten ist in unserem Kollektiv vergleichbar mit den Daten in der Literatur (Bertino et al. 2015 2%, Peretti et al. 2010 1%, Canis et al. 2015 2%, Day et al. 2016 3,6%).

4.4 Lokale Kontrolle und Organerhalt

4.4.1 pT1-Stimmrippenkarzinom

Beim pT1a- und pT1b- Stimmrippenkarzinom betrug die 5-Jahresrate für die lokale Kontrolle 92,1% respektive 85,3%. Damit sind unsere Daten vergleichbar mit der Literatur. Bezüglich des Organerhalts in beiden Untergruppen zusammen liegen unsere Daten gleichauf mit denen anderen Studien (Tab.21). Der Kehlkopferhalt nach 5 Jahren beträgt beim pT1-Stimmrippenkarzinom 96,6% (pT1a: 97,1%; pT1b: 94,2%). Zur Kategorie pT1b liegen nur wenige Daten anderer Arbeitsgruppen vor. Oft werden die Kategorien T1a und T1b gemeinsam betrachtet (Eckel et al. 2000; Peretti et al. 2004; Motta et al. 2005; Ledda et al. 2006; Manola et al. 2008; Sjögren et al. 2008). Unsere Daten stimmen mit einer unserer früheren Studien überein (Ambrosch et al. 2001), in der 35 Patienten mit T1b-Stimmrippenkarzinom analysiert wurden. Die 5-Jahresrate für die lokale Kontrolle betrug 80% und für den Organerhalt 94%. In einer aktuellen retrospektiven Analyse des Krankheitsverlaufs von 51 Patienten mit pT1b-Tumoren (Weiss et al. 2017) lag die lokale Kontrollrate bei 90% und der Organerhalt bei 92%. Insgesamt kann man sagen, dass mit der TLM bei T1a- und T1b-Stimmrippenkarzinomen eine sehr gute lokale Kontrolle erreicht werden kann. Bei den meisten Patienten kann der Kehlkopf erhalten werden. Selbst im Falle eines Rezidivs kann häufig noch organerhaltend operiert werden. In den Studien mit großen Fallzahlen zeigt sich ein Organerhalt von etwa 97% (Peretti et al. 2004; Motta et al. 2005; Canis et al. 2015).

Die retrospektiven Studien der letzten Jahre zur Effektivität der TLM beim T1-Stimmrippenkarzinom sind in Tab. 21 aufgelistet.

Studie	Patienten [n]	T-Kategorie	Lokale Kontrolle	Larynxerhalt
Diese Studie	236	pT1	91,0%	97,0%
	198	pT1a	92,1%	97,1%
	38	pT1b	85,3%	94,2%
Mahieu et al. 2000	127	T1a	92%	99%
Eckel et al. 2000	161	T1	87%	94%
Ambrosch et al. 2001	248	pT1a	92%	99%
	35	pT1b	80%	94%
Gallo et al. 2002	117	T1a	94%	-
	22	T1b	91%	-
Peretti et al. 2004	246	T1	91%	97%
Motta et al. 2005	432	T1	85%	97%
Sigston et al. 2006	52	Tis, T1	94%	100%

Ledda et al. 2006	82	T1	96%	100%
Hartl et al. 2007	142	Tis, T1	86%	98%
Manola et al. 2008	31	T1	95%	-
Sjögren et al. 2008	189	T1	89%	96%
Peretti et al. 2010	404	pT1	95%	98%
Rommelts et al. 2013	50	T1a	81%	100%
Canis et al. 2015	404	pT1a	87%	97%
Weiss et al. 2017	51	pT1b	90%	92%

Tab. 21 Literaturübersicht zu lokaler Kontrolle und Organerhalt mit der TLM beim T1-Stimmrippenkarzinom (nach Ambrosch und Fazel 2011)

4.4.2 pT2-Stimmrippenkarzinom

Beim pT2-Karzinom betrug die lokale Kontrolle nach 5 Jahren 81,9 % (pT2a 82,8%, pT2b 76,2%). Die lokale Kontrolle bei pT2-Karzinomen wird in der Literatur zwischen 82%-93% angegeben (Tab.22).

Unsere früheren Untersuchungen haben gezeigt, dass in der Kategorie T2 eine Unterscheidung nach der Stimmlippenbeweglichkeit (T2a, Stimmlippenkarzinome mit nicht eingeschränkter; T2b, Stimmlippenkarzinome mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit) sinnvoll ist (Ambrosch und Fazel 2011). T2b-Tumoren verhalten sich in der Prognose eher wie T3-Tumoren und T2a-Tumoren eher wie T1-Tumoren Auch in der hier betrachteten Patientenkohorte sind lokale Kontrolle und Kehlkopferhalt bei T2b-Tumoren deutlich schlechter als bei T2a-Tumoren, was unsere frühere Beobachtung bestätigt.

Eine Unterscheidung nach T2a- und T2b-Karzinomen wird jedoch nicht von allen Arbeitsgruppen vorgenommen. Über das Tumorstadium T2 wird häufig ohne eine Unterscheidung nach der Stimmlippenbeweglichkeit berichtet. Viele Autoren legen nur Zahlen zur TLM bei T2a-Karzinomen vor, was darin begründet ist, dass viele Laryngologen bei T2-Tumoren mit Einschränkung der Stimmlippenbeweglichkeit transzervikale Larynxteilresektionen bevorzugen. Alle Arbeitsgruppen berichten jedoch unabhängig von der Stimmlippenbeweglichkeit 5-Jahresraten für den Kehlkopferhalt von deutlich über 80%. In unserer Analyse konnte auch für die Untergruppe T2b ein Organerhalt von 88,9% nach 5 Jahren festgestellt werden. Allerdings ist diese Gruppe mit 10 Patienten sehr klein, sodass dieses Ergebnis möglicherweise nicht zu sehr verallgemeinert werden kann. Es sollten in Zukunft auch andere Zentren ihre Zahlen zu den T2b-Tumoren gesondert veröffentlichen, um für diese Patientengruppe eine Therapieempfehlung ableiten zu können. Ebenso wie bei den T1-Tumoren ist beim Auftreten eines Lokalrezidivs erneut eine organerhaltende Therapie möglich.

Des Weiteren sieht man, dass die publizierten Fallzahlen deutlich geringer sind als bei den T1-Tumoren. Nur Motta (Motta et al. 2005) und Ambrosch (Ambrosch et al. 2001) haben über größere Fallzahlen berichtet. Auch unsere Fallzahl liegt bei den T2-Tumoren eher im mittleren Bereich. Insbesondere die T2b-Gruppe ist mit 10 Fällen sehr klein und die Ergebnisse diesbezüglich vorsichtig zu bewerten.

Unsere Ergebnisse zum Kehlkopferhalt sind vergleichbar mit der Literatur. Sie liegen deutlich über den Ergebnissen nach primärer Strahlentherapie (s.u.).

Studie	Patienten [n]	T-Kategorie	Lokale Kontrolle	Organerhalt
Diese Studie	55	pT2a	82,8%	90,9%
	10	pT2b	76,2%	88,9%
Eckel et al. 2000	93	T2	82%	93%
Ambrosch et al. 2001	128	pT2a	84%	96%
Peretti et al. 2005	55	T2a	84%	93%
Motta et al. 2005	236	T2	66%	83%
Grant et al. 2007	21	T2	93%	95%
Peretti et al. 2010	109	pT2	86%	95%

Tab. 22 Literaturübersicht zu lokaler Kontrolle und Organerhalt mit der TLM beim T2-Stimmrippenkarzinom (nach Ambrosch und Fazel 2011)

Insgesamt sind bei den pT2-Karzinomen 6 von 65 Patienten nach der laserchirurgischen Tumorsektion im Verlauf laryngektomiert worden. Alle Laryngektomien wurden bereits innerhalb der ersten 8 Monate nach der Ersttherapie durchgeführt. Bei den T2-Tumoren (n=65) betrug der Kehlkopferhalt nach 5 Jahren 90,6 % (T2a 90,9%, T2b 88,9%). Der zeitliche Verlauf der Erkrankung der Patienten, die laryngektomiert werden mussten, legt die Vermutung nahe, dass die primäre Therapie nicht ausreichend war und dass die wahre Tumorausdehnung unterschätzt wurde. Dies gibt einen Hinweis auf die Bedeutung der klinischen Untersuchung vor der Operation. Auch in Fällen, in denen der Tumor vor der Resektion biopsiert wurde, kann durch die den Tumor überlagernde Entzündung infolge der Biopsie die Einschätzung der Tumorausdehnung erschwert sein. In 4 der 6 Fälle war eine prätherapeutische Biopsie vor der Tumorsektion durchgeführt worden.

4.4.3 Vergleich mit der primären Strahlentherapie

Die primäre Strahlentherapie ist in vielen Ländern noch immer Therapie der Wahl beim frühen Stimmrippenkarzinom. Als Vorteile der Bestrahlung werden der Organ- und

Stimmerhalt genannt. Ein bekannter Nachteil der Strahlentherapie ist, dass bei Rezidiven in vielen Fällen nur noch die Laryngektomie als Therapieoption verbleibt, da einerseits Rezidive häufig erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium erkannt werden und bei früh erkannten Rezidiven die offene Kehlkopfteilresektion mit Komplikationen, wie z.B. Stenose und Chondronekrose, belastet ist und daher selten ausgeführt wird. Nebenwirkungen und Komplikationen der Strahlentherapie sind Mukositis, Dysphagie, Hautschäden und Xerostomie (Warner et al. 2014). Diese Komplikationen kommen bei der TLM nicht vor.

Zum Vergleich zwischen Strahlentherapie und der TLM gibt es keine randomisierte prospektive Studie, da beide zu diesem Zweck initialisierten Studien vorzeitig abgebrochen werden mussten.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2013 vergleicht in einer retrospektiven Analyse die Strahlentherapie und die TLM beim frühen Stimmlippenkarzinom (T1N0, T2N0) (Remmelts et al. 2013).

64% (159/248) der Patienten wurden primär bestrahlt und 36% (89/248) laserchirurgisch operiert. Die lokale Kontrolle lag nach fünf Jahren bei 75% nach TLM und 86% nach Strahlentherapie. Der Organerhalt wurde mit 93% nach TLM und 83% nach Strahlentherapie angegeben. In Bezug auf den Organerhalt wurde in der gemeinsamen Analyse aller Patienten (Tcis, T1 und T2) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiemodalitäten gefunden. Bei Analyse der Subgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In einer aktuellen kanadischen Fall-Kontroll-Studie konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das tnm-abhängige Überleben, das krankheitsfreie Überleben und den Kehlkopferhalt nach 5 Jahren festgestellt werden. Allerdings sind die Gruppengrößen dieser Studie mit 23 mit TLM und 51 mit Radiotherapie behandelten Patienten ungleich und auch klein, was von den Autoren der Studie als mögliche Fehlerquelle betrachtet wird (De Santis et al. 2016).

In einem 2013 veröffentlichten Review zu T1a- und T1b-Tumoren mit insgesamt 36 eingeschlossenen Publikationen wurde bezüglich der lokalen Kontrolle kein signifikanter Unterschied zwischen TLM und Radiotherapie festgestellt (O'Hara et al. 2013). Die lokale Kontrollrate nach 3 Jahren lag bei T1a-Tumoren nach TLM bei 88,9% (n=1308) und bei 89,3% nach Radiotherapie (n=2405). Für die T1b-Tumoren wurde eine lokale Kontrollrate von 76,8% nach TLM (n=194) und 86,2% nach Radiotherapie (n=492) angegeben.

Bezüglich des Organerhalts werden für die Laserchirurgie bessere Ergebnisse berichtet als für die Radiotherapie (Kerr et al. 2012; Yoo et al. 2014).

Eine aktuelle retrospektive Studie aus Korea (Chung et al. 2018) gibt für die lokale Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben erstmals bessere Ergebnisse für Radiotherapie als für TLM an. Es handelt sich um 165 Patienten mit Tis-, T1- und T2-Tumoren. Bei 112 Patienten wurde eine Radiotherapie durchgeführt, 53 Patienten erhielten eine Cordektomie. In Bezug auf den Organerhalt war kein signifikanter Unterschied zu ermitteln. Die Raten zur lokalen Kontrolle für die TLM liegen mit 73,2% bei T1 nach 5 Jahren allerdings deutlich unter den Review von O'Hara angegebenen Raten (O'Hara et al. 2013). Nach Radiotherapie lag die 5-Jahres-Kontrollrate in der Arbeit von Chung für T1-Tumoren bei 93%. Möglicherweise, so auch die Autoren der Arbeit, besteht der signifikante Unterschied zwischen Radiotherapie und TLM, weil die Radiotherapie in dieser Patientengruppe relativ gute und TLM relativ schlechte Ergebnisse liefert.

In der Arbeit wird darüber hinaus nicht beschrieben, seit wann in den beiden Institutionen laserchirurgisch operiert wird und wie viele Operateure verantwortlich zeichneten. Außerdem ist ein Teil der Patienten auch roboter-chirurgisch operiert worden (9/53 Patienten).

Somit stellt sich die Frage, welche Aussagekraft diese Arbeit hat. Möglicherweise ist in den Daten eine Lernkurve abgebildet.

In der veröffentlichten Literatur zur Strahlentherapie werden für die lokale Kontrolle bei T1-Tumoren 5-Jahresraten zwischen 82-95% angegeben (Tab. 23), wobei die aktuelleren Studien insgesamt bessere Ergebnisse liefern. Einige Arbeitsgruppen berichten gesondert über T1b-Tumore und zeigen hier ähnliche Ergebnisse wie bei den T1a-Tumoren auf. Für den Organerhalt werden Zahlen zwischen 89-100% angegeben. In unserer Auswertung lag der Organerhalt für die T1-Tumoren bei 97% und ist somit vergleichbar mit den Ergebnissen nach Radiotherapie.

Für den Kehlkopferhalt bei den T2-Tumoren werden 5-Jahresraten zwischen 70-80% angegeben (Tab. 24). In unserer Studie lag die 5-Jahresrate in dieser Gruppe bei 90% und auch die übrige Literatur über TLM bei T2-Tumoren gibt ähnliche Ergebnisse an (Tab. 22).

Als wichtigster Grund für die schlechteren Ergebnisse der Strahlentherapie in Bezug auf den Organerhalt wird die Einschränkung der Therapiemöglichkeiten bei Rezidiven angesehen (Remmelts et al. 2013). Im Gegensatz zur TLM ist die primäre Strahlentherapie nicht beliebig

oft wiederholbar. Während in unserem Kollektiv beim Auftreten eines Lokalrezidivs knapp 63% der Patienten erneut laserchirurgisch behandelt werden konnten, was sich mit Angaben anderer Studien deckt (Bertino et al. 2015), ist bei Versagen der Strahlentherapie häufig eine Laryngektomie indiziert. Somit lassen sich die höheren Laryngektomieraten zwischen 20-30% nach Kaplan-Meier in der oben zusammengefassten Literatur erklären.

Eine andere Vermutung lautet, dass ein Bias dadurch entstehen kann, dass eher „kompliziertere Fälle“ bestrahlt wurden, sodass allein durch die Selektion der Therapiemodalität die höhere Rate an Kehlkopftfernungen nach Strahlentherapie bedingt sein könnte (Remmelts et al. 2013).

In Bezug auf das Gesamtüberleben ist bisher zwischen Strahlentherapie und TLM kein signifikanter Unterschied festgestellt worden (Remmelts et al. 2013). Dies kann dadurch bedingt sein, dass das mediane Alter der Patienten bei Diagnosestellung, auch in anderen Studien, etwa 65 Jahre beträgt und unabhängig von der Therapie die weitaus meisten Todesfälle auf die Begleiterkrankungen zurückzuführen sind.

Betrachtet man die tnm-abhängigen Todesfälle, zeigt sich jedoch ein Unterschied in der veröffentlichten Literatur zwischen Radiotherapie und TLM. Bei den T1- Tumoren liegt die Rate nach TLM bei 0-2% (Canis et al. 2015; Brøndbo et al. 2004; Eckel et al. 2000), nach primärer Strahlentherapie liegt sie bei 2-4%. In unserem Kollektiv liegt sie bei 0,8% für T1- Tumoren (T1a 0,5% [n=1/198], T1b 2,6% [n=1/38]) und decken sich somit mit den Daten der anderen Arbeitsgruppen.

In einer retrospektiven Analyse von Low et al. über 53 mit TLM und 52 mit Radiotherapie behandelten Patienten mit T1a- Stimmlippenkarzinom wurde kein signifikanter Unterschied im krankheitsspezifischen Überleben festgestellt, allerdings konnten die Autoren in einer neuen Outcome-Betrachtung, dem Laryngektomie-freien, krankheitsspezifischen Überleben (Definition: Zeit bis zur Laryngektomie oder tnm- abhängigem Todesfall) einen Unterschied feststellen. Dieses war nach Radiotherapie signifikant schlechter. Die Autoren haben diese Kategorie eingeführt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass in ihrem Kollektiv zwar mehr Rezidive in der TLM-Gruppe auftraten, diese aber sämtlich mittels erneuter TLM oder Radiotherapie behandelt werden konnten, während die Rezidive in der Radiotherapie-Gruppe mit Laryngektomie behandelt wurden (Low et al. 2016).

Über das krankheitsspezifische Überleben wird in mehreren Reviews berichtet (Kerr et al. 2012; Fung et al. 2012; Yoo et al. 2014). Insgesamt können die Autoren keinen signifikanten Unterschied konstatieren, allerdings wird eine Studie mit einem Follow-up von 15 Jahren zitiert (Thurner et al. 2008). In dieser Studie zeigte sich im Follow-up bei T1a-Tumoren nach 15 Jahren ein signifikant schlechteres Ergebnis nach Radiotherapie. In der Radiotherapie-Gruppe kam es in dem beschriebenen Kollektiv zu mehr Rezidiven, es ergab sich eine schlechtere Rate zum Kehlkopferhalt und auch das krankheitsspezifische Überleben war signifikant schlechter. Die übrigen in den Reviews zitierten Studien betrachten nur die Raten nach 5 Jahren.

Betrachtet man die T2-Tumoren, so zeigt sich sowohl nach TLM als auch nach Radiotherapie ein schlechteres tnm-abhängiges Überleben als bei T1-Tumoren. Nach Radiotherapie liegt die Rate bei 4-15%, wobei T2b-Tumoren eine schlechtere Prognose zeigen. Dies zeigt sich daran, dass in Studien mit einem größeren Anteil an T2b-Tumoren das tnm-abhängige Überleben schlechter ist (Smee et al. 2010 15% tnm-abhängigen Todesfälle bei einem Anteil der T2b-Tumoren von 53% T2b-Tumoren und Garden et al. 2003 9% tnm-abhängige Todesfälle bei einem Anteil der T2b-Tumoren von 50%).

Die folgenden Tabellen zeigen die onkologischen Ergebnisse nach Bestrahlung beim T1- und T2-Stimm lippenkarzinom auf.

		Lokale Kontrolle	Larynx-erhalt	TNM-abhängige Todesfälle
Skladowski et al. 1999	235	84%	-	-
Dinshaw et al. 2000	460	82%	-	-
Brouha et al. 2000	362	83%	-	-
Mendenhall et al. 2001	T1a: 260 T1b: 31	94% 93%	95%	2%
Johannsen et al. 2002	482	85%	89%	-
Jorgensen et al. 2002	312	88%	96%	-
Gowda et al. 2003	200	93%	96%	4%
Cho et al. 2004	178	83%	-	-
Cellai et al. 2005	831	84%	92%	6%
Yamazaki et al. 2006	180	86%	96%	1%
Groome et al. 2006	491	82%	-	-
Tamura et al. 2007	56	93%	98%	2%
Sjögren, Wiggenraad et al. 2009	316	86%	89%	4%
Smee et al. 2010	356	83%	-	5%
Chera et al. 2010	T1a: 253 T1b: 72	94% 93%	95% 94%	- -

Jones et al. 2010	T1a: 57 T1b: 20	91% 95%	- -	4% 0%
Harda et al. 2015	T1a: 54 T1b:26	92% 83%	100% 100%	-
Chung et al. 2018	Tis/T1: 90	93%	98%	-

Tab. 23 Strahlentherapie beim T1-Stimm lippenkarzinom (nach Ambrosch und Fazel 2011)

	n=	lokale Kontrolle	Larynxerhalt	TNM-abhängige Todesfälle	Beweglichkeit eingeschränkt
Dinshaw et al. 2000	216	57%	-	-	33%
Mendenhall et al. 2001	T2a: 146 T2b: 82	80% 72%	82 % 76 %	4 % 4 %	- -
Johannsen et al. 2002	228	61%	74%	-	-
Jorgensen et al. 2002	234	67%	82%	-	-
Garden et al. 2003	230	72%	-	9%	50%
Cho et al. 2004	68	62%	-	-	-
Frata et al. 2005	256	73%	73%	-	27%
Groome et al. 2006	213	63%	-	-	-
Dagan et al. 2007	80	78%	80%	-	-
Smee et al. 2010	142	72 %	-	15 %	53 %
Chera et al. 2010	T2a: 165 T2b: 95	80% 70%	81% 74%	-	-
Jones et al. 2010	T2a: 27 T2b: 14	96% 100%	- -	0 % 0 %	-
Harada et al. 2015	26	86%	97%	-	-

Tab. 24 Strahlentherapie beim T2-Stimm lippenkarzinom (nach Ambrosch und Fazel 2011)

4.5 Komplikationen

Die TLM ist ein sehr sicheres Operationsverfahren. Bei 301 Patienten ist nur eine Komplikation (0.3%) aufgetreten. Ein Patient erlitt eine postoperative laryngeale Nachblutung, die eine weitere Mikrolaryngoskopie zur Blutstillung erforderte. Kein Patient musste tracheotomiert werden. Infektionen sind nicht aufgetreten. Spät komplikationen kamen nicht vor. Im Gegensatz dazu kann nach einer Strahlentherapie auch noch nach Jahrzehnten infolge der strahleninduzierten progredienten Fibrose kleiner Gefäße eine Chondronekrose des Schildknorpels, die bei sehr ausgeprägten Befunden zur Entfernung des tumorfreien Kehlkopfs zwingen kann, auftreten (Alraiyes et al. 2013; Hunter und Scher 2003). Auch die Rate an Schlaganfällen ist aus demselben Grund nach Strahlentherapie früher Stimm lippenkarzinome im Vergleich zur TLM erhöht (Swisher-McClure et al. 2014). Allerdings scheint eine Assoziation weniger ausgeprägt zu sein als bei anderen Tumoren im

Kopf-Hals-Bereich. Als mögliche Erklärung wird das geringere Bestrahlungsfeld angegeben, da bei frühen Stimmlippenkarzinomen das Lymphabflussgebiet und somit auch die A. carotis communis mit ihren Abgängen nicht regelhaft mitbestrahlt wird (Hung et al. 2013). Auch scheinen ältere Patienten weniger betroffen als jüngere (Huang et al 2011). Da Spätkomplikationen selten sind, oft erst nach vielen Jahren auftreten und nach TLM nicht vorkommen, sollte allen jungen Patienten die TLM empfohlen werden.

4.6 Vergleich mit der transzervikalen Kehlkopfteilresektion

In den vergangenen Jahren hat sich die Anwendung der TLM beim frühen Stimmlippenkarzinom gegenüber den transzervikalen („offenen“) Kehlkopfteilresektionen aufgrund der deutlich niedrigeren Morbidität immer mehr durchgesetzt. Die jüngste Publikation über die frontolaterale Kehlkopfteilresektion beim Stimmlippenkarzinom stammt aus dem Jahre 2005 (Brumund et al. 2005). Es gibt also zu den klassischen transzervikalen Kehlkopfteilresektionen keine aktuellen Zahlen.

Karatzanis hat 377 Patienten mit T1a- und 61 Patienten mit T1b-Stimmlippenkarzinomen retrospektiv untersucht, die zwischen 1974 und 2004 an der Erlanger HNO-Klinik laserchirurgisch oder offen operiert wurden (Karatzanis et al. 2009). Die Mehrzahl der Patienten wurde laserchirurgisch behandelt (75% T1a und 69% T1b). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren konnte weder für die lokale Kontrolle noch für das tumorabhängige Überleben gezeigt werden. Was das Auftreten von Komplikationen anbelangt, wird jedoch berichtet, dass diese nach TLM seltener auftraten. Als Major Komplikationen wurden in der Arbeit von Karatzanis postoperative Nachblutung, Aspiration, Fistel, Stenose und Dyspnoe genannt. Diese traten signifikant häufiger nach offen-chirurgischen Verfahren auf. Auch die Notwendigkeit der Tracheotomie bestand dann häufiger, wobei Karatzanis berichtet, dass die Tracheotomie im Regelfall passager gewesen sei.

Abhängig von der Art der Kehlkopfteilresektion kann eine Tracheotomie und die temporäre Einlage einer Magensonde notwendig sein (Crampette et al. 1999), was den stationären Aufenthalt nach der Operation deutlich verlängert (Landolfo et al. 2018). Insbesondere ältere Patienten oder Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen können postoperativ an einer Dysphagie, möglicherweise auch kompliziert durch eine Aspirationspneumonie leiden (Suarez et al. 2012). Nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion sind stationäre Aufenthalte

von 3 bis zu über 40 Tagen die Regel, im Wesentlichen abhängig vom Auftreten von Komplikationen (Brumund et al. 2005). Im Gegensatz dazu berichtete Steiner schon 1993 von der Möglichkeit eines ambulanten Eingriffs bei der TLM (Steiner 1993).

Mit den klassischen Kehlkopfteilresektionen (Chordektomie, frontolaterale Kehlkopfteilresektion) beträgt die lokale Kontrolle beim T1-Stimm lippenkarzinom 91%-93% (Spector et al 1999; Brumund et al. 2005; Laccourreye 2005; Crampette et al. 1999; Thomas et al. 1994). Spector berichtet bei 404 klassisch operierten Patienten mit T1-Stimm lippenkarzinomen über eine lokale Kontrollrate von 92% nach 5 Jahren (Spector et al 1999). Hierbei lag bei T1a-Tumoren die lokale Kontrollrate bei 93% und bei T1b-Tumoren bei 87%. Die 5-Jahresrate für den Kehlkopferhalt betrug für das gesamte Kollektiv 76%. Brumund gibt 5-Jahresraten nach Kaplan-Meier zur lokalen Kontrolle von 91% für T1-Tumoren und 68,7% für T2-Tumoren an (Brumund et al. 2005).

Von insgesamt 120 Todesfällen waren 18 auf die Tumorerkrankung zurückzuführen (7 Fernmetastasen, 6 Lokalrezidiv, 4 Spätmetastasen, 1 postoperativ). In der Arbeit wird darauf hingewiesen, dass die Mehrzahl der Patienten an internistischen Erkrankungen (43%) oder an einem Zweitmalignom (32%) gestorben sei, jedoch ist mit 15% auf die Tumorerkrankung zurückzuführenden Todesfällen ein deutlicher Unterschied zur TLM mit in unserem Kollektiv 2,6% vorhanden.

Lokale Kontrolle und Kehlkopferhalt sind also trotz der größeren Resektionsabstände bei der transzervikalen Larynxteilresektion nicht besser als bei der TLM. Bei der TLM ist die Morbidität deutlich geringer und postoperative Komplikationen sowie tumorabhängige Todesfälle seltener als bei der transzervikalen Larynxteilresektion. Außerdem bietet sowohl die TLM als auch die primäre Strahlentherapie einen deutlich besseren Stimmerhalt als die vertikale Kehlkopfteilresektion, die aus den genannten Gründen heute nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt wird.

4.7 Prätherapeutische Biopsie

Ein weiteres Argument für die Therapie von Stimmlippenkarzinomen mit der TLM sind die Ergebnisse nach prätherapeutischer Biopsie. Unsere Daten zeigen, dass nach einer prätherapeutischen, diagnostischen Biopsie bei der definitiven Tumorresektion beim pT1a-Stimm lippenkarzinom in 20% der Fälle kein Tumor mehr nachweisbar war. Diese Zahlen

decken sich mit Zahlen von Nassif et al. (2005), wo in einer kleinen Kohorte bei 33% (5/15) der Patienten nach diagnostischer Biopsie keinen Residualtumor nachgewiesen werden konnte. Auch bei Ansarin (Ansarin et al. 2000) ist bei 20% der Patienten nach prätherapeutischer Biopsie kein Tumor mehr nachweisbar gewesen. Die Tatsache, dass die diagnostische Biopsie kurativ sein kann, ist seit vielen Jahren bekannt. So haben Stutsman und McGavran bereits im Jahr 1971 mitgeteilt, dass beim frühen Stimmlippenkarzinom nach vorangegangener Biopsie in 13 von 60 (22%) Hemilaryngektomie-Präparaten kein Tumor mehr nachweisbar war (Stutsman und McGavran 1971).

Erfolgt also nach der diagnostischen Biopsie eine Strahlentherapie, muss man annehmen, dass bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit einem T1-Stimmlippenkarzinom ein tumorfreier Kehlkopf bestrahlt wird. Dieses unvermeidliche Risiko der Übertherapie wird in der strahlentherapeutischen Literatur nicht diskutiert.

4.8 Nachresektion und positive Resektionsränder

Das Vorhandensein eines positiven Resektionsrands nach TLM ist ein relevantes Thema. Es ist bekannt, dass etwa 20%-29% der Präparate nach der Laserresektion Tumorgewebe am Resektionsrand zeigen (Bertino et al. 2015; Jäckel et al. 2007; Ansarin et al. 2009) bzw. dass das Vorhandensein eines Tumorresiduums durch die histopathologische Untersuchung nicht sicher ausgeschlossen werden kann („uncertain resection margin“). Dies ist bedingt durch die bei der TLM im Vergleich zur offenen Larynxteilresektion kleinen Resektate, aber auch durch schwierigere Beurteilbarkeit infolge von Koagulations- und Quetschartefakten.

Bei unsicherem Resektionsstatus (Rx) besteht aktuell noch Uneinigkeit über die Notwendigkeit einer Nachresektion. Einige Autoren empfehlen wegen der guten Untersuchbarkeit und der frühen klinischen Symptomatik klinische Kontrolluntersuchungen (Sigston et al. 2006). In unserem Kollektiv wurde jedoch in beiden Gruppen, also nach Rx- und R1- Resektion im Nachresektat mit etwa gleicher Wahrscheinlichkeit noch Tumorgewebe nachgewiesen, sodass wir auch bei Rx-Resektion eine Nachresektion zur Sicherung der vollständigen Tumorentfernung anstreben würden.

Welche Auswirkung positive oder unsichere Resektionsränder auf das onkologische Langzeitergebnis haben, wird noch immer kontrovers diskutiert. Ein negativer Einfluss positiver oder unsicherer Resektionsränder auf die lokoregionäre Kontrolle (definiert als Zeit

bis zum Auftreten eines Lokal-, lokoregionären oder regionären Rezidivs) wird von Jäckel (Jäckel et al. 2007) beschrieben. Dabei zeigten Patienten mit initial tumorfreien Rändern und solche mit tumorfreien Nachresektaten gleich gute Ergebnisse. Bei Patienten, bei denen im Nachresektat jedoch noch Tumorgewebe nachweisbar war, war die lokoregionäre Kontrolle signifikant schlechter. Ein negativer Effekt auf das krankheitsspezifische Überleben oder das Gesamtüberleben konnte nicht festgestellt werden, was die Autoren mit den guten kurativen Therapieoptionen beim Auftreten eines Tumorrezidivs begründen.

Auch in einer Analyse von 162 Patienten mit Tcis- und T1-Tumoren, die entweder laserchirurgisch (n=86) oder offen (n=76) operiert wurden, zeigte sich ein signifikanter Effekt von positiven Resektionsrändern auf die lokale Kontrolle, wobei die Art des chirurgischen Verfahrens unerheblich war (Landolfo et al. 2018).

Ein negativer Einfluss von positiven Resektionsrändern auf das Gesamt- und das krankheitsfreie („disease-free“) Überleben wird von Bertino berichtet (Bertino et al. 2015). Auch Ansarin gibt einen Unterschied im krankheitsfreien Überleben abhängig vom Resektionsstatus an (Ansarin et al. 2009). Wie in dem von Jäckel (Jäckel et al. 2007) beschriebenen Kollektiv hatten auch in dieser Studie diejenigen Patienten, die mit positivem Resektionsrand nach der ersten Operation eine weitere Therapie (Strahlentherapie oder eine Revisionsoperation) erhalten haben, keine Verschlechterung gegenüber Patienten mit initial tumorfreiem Resektionsrand. Hingegen verschlechterte sich das krankheitsfreie Überleben, wenn keine weitere Therapie durchgeführt wurde.

In unserer Auswertung zeigt sich bei Betrachtung der Einzelgruppen R1, Rx und R0 kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle, allerdings kann dieser Unterschied nachgewiesen werden, wenn R1 und Rx gemeinsam gegen R0 analysiert werden. Dies war in unserer Auswertung sinnvoll, da in beiden Gruppen im Nachresektat mit vergleichbarer Wahrscheinlichkeit noch Tumorgewebe nachgewiesen wurde.

Dieser Unterschied zeigt sich auch, wenn man die Patienten dahingehend untersucht, welchen Einfluss die Durchführung einer Nachresektion hat. Nach Nachresektion besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit positiven und negativen histologischen Befunden in Bezug auf die lokale Kontrolle und das rezidivfreie Überleben.

Die Auswertung des Krankheitsverlaufs zeigt, dass Patienten, bei denen im Nachresektat noch Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte, eine deutlich schlechtere Prognose hatten. In

unserem Kollektiv war diese Situation jedoch nur in 16 Fällen gegeben, sodass dieses Ergebnis vorsichtig zu interpretieren ist.

Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen dem Resektionsstatus nach der ersten Operation und dem rezidivfreien Überleben festgestellt werden. In dieser Analyse war der Unterschied auch schon bei Betrachtung der Einzelgruppen R1, Rx und R0 statistisch signifikant. Da in unserem Kollektiv nur regionäre Metastasen zusätzlich zu den lokalen und lokoregionären Rezidiven, die bereits in der lokalen Kontroll-Rate erfasst werden, auftraten- keine Fernmetastasen, ist eine mögliche Erklärung, dass eine nicht ausreichende Schnittführung während der ersten OP das Auftreten von lokoregionären und regionären Rezidiven begünstigt. Dies wird durch die schlechtere lokoregionäre Kontrolle, wie sie bei Jäckel angegeben wird (Jäckel et al. 2007), gestützt. Bei Charbonnier wird zudem über ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben bei positivem Resektionsstatus berichtet (Charbonnier et al. 2016).

Insgesamt lassen sowohl die veröffentlichte Literatur als auch unsere Ergebnisse den Schluss zu, dass zum Erreichen eines tumorfreien Kehlkopfs bei positiven und auch bei unsicheren Resektionsrändern eine Nachresektion angestrebt werden sollte. Geschieht dies nicht, kann sowohl die lokale und lokoregionäre Kontrolle als auch das Überleben verschlechtert werden.

4.9 Stimmbezogene Lebensqualität

Zur Beurteilung der postoperativen Stimmfunktion gibt es weder kontrollierte randomisierte Studien noch eine einheitliche methodische Herangehensweise zur Stimmanalyse (Spielmann et al. 2010). Die Europäische Laryngologische Gesellschaft hat in einem Konsensuspapier bereits vor über 10 Jahren festgestellt, dass eine einzelne Methode zur Stimmanalyse kein vollständiges Bild ergibt und ein validiertes Protokoll zur Stimmanalyse vorgeschlagen. Das Protokoll umfasst folgende Elemente: (1) perceptual analysis (grade, roughness, and breathiness), (2) acoustics (jitter, shimmer, fundamental frequency range, and softest intensity), (3) aerodynamics (phonation quotient), (4) videostroboscopy (closure, regularity of vibration, mucosal wave, and symmetry), (5) subjective rating (Voice Handicap Index [VHI]) (Dejonckere et al 2001).

Leider kann das vorgestellte Protokoll in Anbetracht des erheblichen Untersuchungsumfangs in der klinischen Routine nicht angewandt werden. Oft wird, wie auch bei unseren Patienten, ausschließlich der VHI zur Einschätzung der stimmbezogenen Lebensqualität verwendet. Mit der Anwendung eines subjektiven Fragebogens gelingt eine Abbildung der Eigenwahrnehmung des Patienten, was die stimmliche Einschränkung im Alltag sowie evtl. im beruflichen Leben anbelangt (Dejonckere et al. 2001). Patienten, die im VHI eine normale Stimmfunktion oder nur eine geringe Einschränkung angeben, werden jedoch in der objektiven Analyse teilweise als höhergradig eingeschränkt beurteilt. Dies ist aus Studien bekannt, in denen sowohl eine objektive Stimmanalyse als auch der VHI zur Selbsteinschätzung verwendet wurden (Sjögren et al. 2008). In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die Selbsteinschätzung mit dem VHI nur geringfügig mit den Ergebnissen einer objektiven Stimmanalyse korreliert (Lopes et al. 2016; Dehqan et al. 2016; Sjögren, van Rossum et al. 2009; Wheeler et al. 2006). Der VHI stellt damit keinen Ersatz sondern einen Zusatz zur objektiven Stimmanalyse dar. Andererseits kann man sagen, dass wegen der geringen Korrelation zwischen objektiver und subjektiver Einschätzung die objektive Stimmanalyse nur eine geringe Aussagekraft bezüglich der Eigenwahrnehmung der Einschränkung hat (Hsiung et al. 2002). Der VHI gibt im Gegensatz zur objektiven Stimmanalyse keine Momentaufnahme wieder, sondern beschreibt die langfristige Wahrnehmung der Einschränkung durch den Betroffenen selbst (Dehqan et al. 2016). Sowohl das private und berufliche Umfeld als auch die Reaktion von Freunden und Familie auf die veränderte Stimme und die Persönlichkeit des Patienten beeinflussen die subjektive Einschätzung (Wheeler et al. 2006).

Bedingt durch die nicht einheitlichen Methoden der Stimmanalyse sind die publizierten Stimmergebnisse nach den verschiedenen Therapieformen jedoch nur sehr eingeschränkt vergleichbar.

Spielmann hat eine Metaanalyse von 15 Studien mit insgesamt 887 Patienten mit T1-Stimm lippenkarzinom, 445 Patienten nach TLM und 442 nach primärer Strahlentherapie, vorgelegt (Spielmann et al. 2010). In 11 der 15 Studien wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Strahlentherapie und TLM hinsichtlich der posttherapeutischen Stimmfunktion beschrieben. Vier Studien berichteten über ein besseres Outcome nach Strahlentherapie. Die VHI-Auswertung ergab in 7 Studien keinen Unterschied zwischen den beiden Therapieverfahren, 2 Studien fanden in Teilen bessere Ergebnisse für die Laserchirurgie, zwei

andere ergaben das Gegenteil. Problematisch sind laut den Autoren insgesamt kleine Fallzahlen, die eine eventuelle Signifikanz verschleiern könnten.

Greulich kommt in einer 2015 veröffentlichten Metaanalyse zur stimmbezogenen Lebensqualität, ermittelt mit dem VHI, beim T1-Stimm lippenkarzinom zu einem ähnlichen Ergebnis (Greulich et al. 2015). Von acht eingeschlossenen Studien (TLM: 191 Patienten, Strahlentherapie: 218 Patienten) konnten fünf keine Unterschiede zwischen den beiden Therapieverfahren finden, drei Studien fanden eine geringere Beeinträchtigung der stimmbezogenen Lebensqualität nach Strahlentherapie, wobei in einer der beiden Studien alle Patienten im chirurgischen Studienarm einer kompletten Chordektomie unterzogen wurden.

Die folgende Tabelle zeigt die von Greulich in der Metaanalyse berücksichtigten Studien zur stimmbezogene Lebensqualität nach TLM und Strahlentherapie bei T1a- und T1b-Stimm lippenkarzinomen.

Studie	T1a		T1b		VHI-Score
	TLM [n]	RTx [n]	TLM [n]	RTx [n]	
Loughran et al. 2005	15	18	0		vergleichbar
Nunez Batalla et al. 2009	19	13	0	5	RTx besser
Sjögren et al. 2008	17	16	0		vergleichbar
Oridate et al. 2009	9	32	1	11	vergleichbar
Dinapoli et al. 2010	61	48	8	9	RTx besser
Luo et al. 2012	9	11	3	9	RTx besser
Taylor et al. 2013	0		10	13	vergleichbar
Tomifuji et al. 2013	33	17	6	16	vergleichbar
Gesamt	163	155	28	63	

Tab. 25 nach (Greulich et al. 2015); RTx= primäre Strahlentherapie

In der Metaanalyse lag der VHI-Score für die primäre Strahlentherapie zwischen 9,67 (SD 9,1) – 17,8 (SD 20,5) und für Laserchirurgie bei 8,03 (SD 6,69) - 28,79 (SD 19,8) (Greulich et al. 2015). Mit -5,52 zeigte sich zwar ein Trend zugunsten der Strahlentherapie. Das 95%-Konfidenzintervall (-11,40; 0,36) berechtigt aber auch zu der Annahme, dass TLM und Strahlentherapie in Bezug auf die stimmbezogene Lebensqualität vergleichbare Therapieverfahren bei T1-Stimm lippenkarzinomen sind.

Bei der Gesamtbetrachtung muss allerdings bedacht werden, dass in die Analysen der stimmbezogenen Lebensqualität nur die Patienten einbezogen sind, die nicht laryngektomiert wurden. Würde man diese Patienten und deren funktionelle Einschränkungen miteinbeziehen, so wäre bei der höheren Laryngektomie-Rate nach Strahlentherapie insgesamt ein deutlich schlechteres Ergebnis nach Strahlentherapie zu erwarten (Kerr et al. 2012).

4.10 Ausblick

Um eine evidenzbasierte Empfehlung zur Auswahl der bestmöglichen Therapie geben zu können, müssten prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien mit den vorhandenen Therapiemodalitäten durchgeführt werden. Dem entgegen steht ein Bias der jeweiligen Therapeuten und auch der Patienten in Bezug auf die ausgesprochene Therapieempfehlung. So bestand diese Problematik auch bei der Machbarkeitsstudie zur EaSteR (Hamilton et al. 2013) Ähnliches wurde in einer Befragung kanadischer Therapeuten von Makki gezeigt. Sowohl HNO-Ärzte als auch Strahlentherapeuten empfahlen „ihre Therapie“ häufiger (Makki et al. 2011). Außerdem könnten auch ethische Bedenken zum Tragen kommen, bei diesen doch komplett verschiedenen Therapieformen Patienten nur zum Zweck der Evidenzgenerierung einer von ihnen nicht bevorzugten Therapie zuzuführen.

5 Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie werden die onkologischen und funktionellen Ergebnisse nach transoraler Lasermikrochirurgie bei 301 nicht vorbehandelten Patienten mit einem frühen Stimmlippenkarzinom (T1N0, T2N0) untersucht. Es handelt sich um 198 Patienten mit T1a-, 38 Patienten mit T1b-, 55 Patienten mit T2a- und 10 Patienten mit einem T2b-Stimmlippenkarzinom. Primäre Endpunkte sind lokale Kontrolle und Organerhalt.

Die nach Kaplan-Meier geschätzte 5-Jahresrate für die lokale Kontrolle beträgt 91% für T1- und 81,9% für T2-Tumore. 43 (14,2%) Patienten entwickelten nach der Ersttherapie ein Tumorrezidiv. Darunter waren 32 Lokalrezidive, 6 lokoregionäre Rezidive und 5 Halsrezidive. In 27 (62,7%) Fällen konnte zur Therapie des Rezidivs eine erneute Laserresektion vorgenommen werden. 10 (23,2%) Patienten erhielten eine Laryngektomie. Bei 5 Patienten erfolgte eine Neck Dissection und bei einem Patienten wurde eine Strahlentherapie durchgeführt. Der Organerhalt nach 5 Jahren betrug 96,6% bei T1- und 90,6% bei T2-Tumoren. Die 5-Jahresrate für das Gesamtüberleben betrug 84,1% bei T1- und 83,2% bei T2-Tumoren.

Durch die erste Operation wurden 184 (61,1%) Tumoren R0- reseziert. Bei 73 (24,2%) lag ein R1- und bei 44 (14,6 %) ein Rx-Status vor. Bei den R1- resezierten Patienten wurden in 70 (95,8 %) Fällen Nachresektionen durchgeführt, die in 87,1% tumorfrei waren. Bei den Rx- resezierten Fällen wurde in 37 (84%) Fällen nachreseziert. Die Nachresektate waren in 83,3% der Fälle tumorfrei.

Zur Beurteilung der postoperativen stimmbezogenen Lebensqualität wurde der Voice Handicap Index verwendet. Im Median betrug der VHI Score bei T1a-Tumoren 25. Bei den übrigen Patienten lag mit einem Gesamt-Score von 38,5-43 eine mittelgradige Einschränkung der stimmbezogenen Lebensqualität vor.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die TLM bei geringerer Morbidität bezüglich der onkologischen Daten und der postoperativen Stimmqualität mit anderen Therapiemodalitäten vergleichbar ist.

6 Literaturverzeichnis

Alraiyes AH, Alraies MC, Abbas A (2013): Radiation-associated airway necrosis. *Ochsner J* 13, 273–275.

Ambrosch P, Fazel A (2011): Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Laryngorhinootologie Suppl.*1, 83-109.

Ambrosch P, Rödel R, Kron M et al. (2001): Transoral laser microsurgery for cancer of the larynx. A retrospective analysis of 657 patients [in German]. *Onkologe* 7, 505–512.

Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, Massaro MA, Calabrese L, Giugliano G, Maffini F, Ostuni A, Chiesa F (2009): Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135, 385–390.

Bertino G, Degiorgi G, Tinelli C, Cacciola S, Occhini A, Benazzo M (2015): CO(2) laser cordectomy for T1-T2 glottic cancer: oncological and functional long-term results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272, 2389–2395.

Boccolini C, Presutti L, Laudadio P (2005): Oncological outcome after CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 25, 86–93.

Brandstorp-Boesen J, Falk RS, Boysen M, Brøndbo K (2014): Long-term trends in gender, T-stage, subsite and treatment for laryngeal cancer at a single center. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271, 3233–3239.

Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM (2002): Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 38, 99–166.

Brøndbo K, Benninger MS (2004): Laser resection of T1a glottic carcinomas: results and postoperative voice quality. *Acta Otolaryngol* 124, 976–979.

Brouha XD, Op De Coul B, Terhaard CH, Hordijk GJ (2000): Does waiting time for radiotherapy affect local control of T1N0M0 glottic laryngeal carcinoma? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 25, 215–218.

Brumund KT, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Babin E, Hans S, Laccourreye MD (2005): Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord: a 25-year experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114, 314–322.

Canis M, Ihler F, Martin A, Matthias C, Steiner W (2015): Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. *Head Neck* 37, 889–895.

Cellai E, Frata P, Magrini SM, Paiar F, Barca R, Fondelli S, Polli C, Livi L, Bonetti B, Vitali E, De Stefani A, Buglioni M, Biti G (2005): Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63, 1378–1386.

Charbonnier Q, Thisse A, Slegghem L, Mouawad F, Chevalier D, Page C, Mortuaire G (2016): Oncologic outcomes of patients with positive margins after laser cordectomy for T1 and T2 glottic squamous cell carcinoma. *Head Neck* 38, 1804–1809.

Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM (2010): T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78, 461–466.

Cho EI, Sasaki CT, Haffty BG (2004): Prognostic significance of pretreatment hemoglobin for local control and overall survival in T1-T2N0 larynx cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58, 1135–1140.

Chung SY, Kim KH, Keum KC, Koh YW, Kim S, Choi EC, Lee CG (2018): Radiotherapy versus Cordectomy in the Management of Early Glottic Cancer. *Cancer Res Treat* 50, 156-163.

Crampette L, Garrel R, Gardiner Q, Maurice N, Mondain M, Makeieff M, Guerrier B (1999): Modified subtotal laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy-long term results in 81 patients. *Head Neck* 21, 95–103.

Dagan R, Morris CG, Bennett JA, Mancuso AA, Amdur RJ, Hinerman RW, Mendenhall WM (2007): Prognostic significance of paraglottic space invasion in T2N0 glottic carcinoma. *Am J Clin Oncol* 30, 186–190.

De Santis RJ, Poon I, Lee J, Karam I, Enepekides DJ, Higgins KM (2016): Comparison of survival between radiation therapy and trans-oral laser microsurgery for early glottic cancer patients; a retrospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 45, 42.

Dehqan A, Yadegari F, Scherer RC, Dabirmoghadam P (2016): Correlation of VHI-30 to Acoustic Measurements Across Three Common Voice Disorders. *J Voice* 31, 34–40.

Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G, van de Heyning P, Remacle M, Woisard V (2001): A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258 77–82.

Dinapoli N, Parrilla C, Galli J, Autorino R, Miccichè F, Bussu F, Balducci M, D'Alatri L, Marchese R, Rigante M, Di Lella G, Liberati L, Almadori G, Paludetti G, Valentini V (2010): Multidisciplinary approach in the treatment of T1 glottic cancer: the role of patient preference in a homogenous patient population. *Strahlenther Onkol.* 186, 607-613.

Dinshaw KA, Sharma V, Agarwal JP, Ghosh S, Havaldar R (2000): Radiation therapy in T1-T2 glottic carcinoma: influence of various treatment parameters on local control/complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48, 723–735.

Eckel HE, Thumfart W, Jungehulsing M, Sittel C, Stennert E (2000): Transoral laser surgery for early glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257, 221–226.

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J (2003): Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349, 2091–2098.

Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, Tonoli S et al. (2005): Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63, 1387–1394.

Gallo A, Vincentiis M de, Mancio V, Simonelli M, Fiorella ML, Shah JP (2002): CO₂ laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope* 112, 370–374.

Garden AS, Forster K, Wong P, Morrison WH, Schechter NR, Ang KK (2003): Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the "2" stand for twice-daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55, 322–328.

Gowda RV, Henk JM, Mais KL, Sykes AJ, Swindell R, Slevin NJ (2003): Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. *Radiother Oncol* 68, 105–111.

Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC (2007): Transoral laser microsurgery for untreated glottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 137, 482–486.

Greulich MT, Parker NP, Lee P, Merati AL, Misono S (2015): Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152, 811–819.

Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, Jackson LD, Schulze K, Irish JC, Warde PR, Schneider KM, Mackenzie RG, Hodson DI, Hammond JA, Gulavita SP, Eapen LJ, Dixon PF, Bissett RJ (2006): Compromised local control due to treatment interruptions and late

treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64, 1002–1012.

Harada A, Sasaki R, Miyawaki D, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Kitajima K, Saito M, Otsuki N, Nibu K (2015): Treatment outcomes of the patients with early glottic cancer treated with initial radiotherapy and salvaged by conservative surgery. *Jpn J Clin Oncol* 45, 248–255.

Hartl DM, Mones E de, Hans S, Janot F, Brasnu D (2007): Treatment of early-stage glottic cancer by transoral laser resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116, 832–836.

Harwood AR, DeBoer G (1980): Prognostic factors in T2 glottic cancer. *Cancer* 45, 991–995.

Hong JC, Kruser TJ, Gondi V, Mohindra P, Cannon DM, Harari PM, Bentzen SM (2013): Risk of cerebrovascular events in elderly patients after radiation therapy versus surgery for early-stage glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87, 290–296.

Hsiung MW, Pai L, Wang HW (2002): Correlation between voice handicap index and voice laboratory measurements in dysphonic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 259, 97–99.

Huang Y, Lee C, Chang T, Ho H, Su Y, Hung S, Lee MS, Chou P, Chang YH, Lee CC (2011): Increased risk of stroke in young head and neck cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy. *Oral Oncol* 47, 1092–1097.

Hunter SE, Scher RL (2003): Clinical implications of radionecrosis to the head and neck surgeon. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 11, 103–106.

Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobsen G, Benninger MS, Newman CW (1997): The voice handicap index (VHI). Development and validation, 66–70.

Jako GJ (1972): Laser surgery of the vocal cords. An experimental study with carbon dioxide lasers on dogs. *Laryngoscope* 82, 2204–2216.

Johansen LV, Grau C, Overgaard J (2002): Glottic carcinoma--patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiother Oncol* 63 (3): 257–267.

Jones DA, Mendenhall CM, Kirwan J, Morris CG, Donnan A, Holwerda S et al. (2010): Radiation therapy for management of t1-t2 glottic cancer at a private practice. *Am J Clin Oncol* 33, 587–590.

Jorgensen K, Godballe C, Hansen O, Bastholt L (2002): Cancer of the larynx--treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. *Acta Oncol* 41, 69–76.

Karatzanis AD, Psychogios G, Zenk J, Waldfahrer F, Hornung J, Velegarakis GA, Iro H (2009): Comparison among different available surgical approaches in T1 glottic cancer. *Laryngoscope* 119, 1704-1708.

Kerr P, Mark Taylor S, Rigby M, Myers C, Osborn H, Lambert P, Sutherland D, Fung K (2012): Oncologic and voice outcomes after treatment of early glottic cancer: transoral laser microsurgery versus radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 41, 381–388.

Landolfo V, Gervasio CF, Riva G, Garzaro M, Audisio R, Pecorari G, Albera R (2018): Prognostic role of margin status in open and CO2 laser cordectomy for T1a-T1b glottic cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 84, 74-81.

Ledda GP, Grover N, Pundir V, Masala E, Puxeddu R (2006): Functional outcomes after CO2 laser treatment of early glottic carcinoma. *Laryngoscope* 116, 1007–1011.

Lillie JC, DeSanto LW (1973): Transoral surgery of early cordal carcinoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 77, 92-96.

Loughran S, Calder N, MacGregor FB, Carding P, MacKenzie K (2005): Quality of life and voice following endoscopic resection or radiotherapy for early glottic cancer. *Clin Otolaryngol* 30, 42-47.

Lopes LW, da Silva JD, Simoes LB, Evangelista D da Silva, Silva POC, Almeida AA, de Lima-Silva MFB (2016): Relationship between acoustic measurements and self-evaluation in patients with voice disorders. *J Voice* 31, 1–10.

Low TH, Yeh D, Zhang T, Araslanova R, Hammond JA, Palma D, Read N, Venkatesan V, MacNeil SD, Yoo J, Nichols A, Fung K (2016): Evaluating organ preservation outcome as treatment endpoint for T1aN0 glottic cancer. *Laryngoscope* 127, 1322–1327.

Lucioni M, Bertolin A, Rizzotto G, Accordi D, Giacomelli L, Marioni G (2012): CO₂ laser surgery in elderly patients with glottic carcinoma: univariate and multivariate analyses of results. *Head Neck* 34, 1804–1809.

Luo CM, Fang TJ, Lin CY, Chang JT, Liao IH, Chen IH, Li HY, Chiang HC (2012) Transoral laser microsurgery elevates fundamental frequency in early glottic cancer. *J Voice* 26, 596-601.

Mahieu H, Peeters J, Snel F (2000): Transoral endoscopic surgery for early glottic cancer. *Proceedings of the Fifth International Conference on Head and Neck Cancer* (Johnson JT, Shaha AE, editors) Neck Cancer. San Francisco, 29 July–2 August 2000: 165–172.

Makki FM, Williams B, Rajaraman M, Hart RD, Trites J, Brown T, Taylor SM (2011): Current practice patterns in the management of glottic cancer in Canada: results of a national survey. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 40, 205–210.

Manola M, Moscillo L, Costa G, Barillari U, Lo Sito S, Mastella A, Ionna F (2008): Conservative laser microsurgery for T1 glottic carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 35, 141–147.

Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW (2001): T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 19, 4029–4036.

Motta G, Esposito E, Motta S, Tartaro G, Testa D (2005): CO₂ laser surgery in the treatment of glottic cancer. *Head Neck* 27, 566-74.

Nassif R, Loughran S, Moyes C, MacKenzie K (2005): Negative pathology following endoscopic resection of T1a squamous carcinoma of the glottis. *J Laryngol Otol* 119, 592–594.

Nunez Batalla F, Caminero Cueva MJ, Senaris Gonzalez B, Llorente Pendás JL, Gorriz Gil C, López Llamnes A, Alonso Pantiga R, Suárez Nieto C (2008): Voice quality after endoscopic laser surgery and radiotherapy for early glottic cancer: objective measurements emphasizing the Voice Handicap Index. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265, 543-548.

O'Hara J, Markey A, Homer JJ (2013): Transoral laser surgery versus radiotherapy for tumour stage 1a or 1b glottic squamous cell carcinoma: systematic review of local control outcomes. *J Laryngol Otol* 127, 732–738.

Oridate N, Homma A, Suzuki S, Nakamaru Y, Suzuki F, Hatakeyama H, Taki S, Sakashita T, Nishizawa N, Furuta Y, Fukuda S (2009): Voice-related quality of life after treatment of laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135, 363-368.

Peretti G, Piazza C, Bolzoni A, Mensi MC, Rossini M, Parrinello G, Shapshay SM, Antonelli AR (2004): Analysis of recurrences in 322 Tis, T1, or T2 glottic carcinomas treated by carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113, 853–858.

Peretti G, Piazza C, Cocco D, Benedetto L de, Del Bon F, Redaelli De Zinis, LO, Nicolai P (2010): Transoral CO(2) laser treatment for T(is)-T(3) glottic cancer: the university of Brescia experience on 595 patients. *Head Neck* 32, 977–983.

Peretti G, Piazza C, Mensi MC, Magnoni L, Bolzoni A (2005): Endoscopic treatment of cT2 glottic carcinoma: prognostic impact of different pT subcategories. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114, 579–586.

Peretti G, Nicolai P, Redaelli De Zinis LO, Berlucchi M, Bazzana T, Bertoni F Antonelli AR (2000): Endoscopic CO2 laser excision for tis, T1, and T2 glottic carcinomas: cure rate and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123, 124–131.

Remmelts AJ, Hoebers FJP, Klop WMC, Balm AJM, Hamming-Vrieze O, van den Brekel MWM (2013): Evaluation of lasersurgery and radiotherapy as treatment modalities in early stage laryngeal carcinoma: tumour outcome and quality of voice. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270, 2079–2087.

Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2013): *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Ausgabe. Berlin.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015): Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65, 5–29.

Sigston E, Mones E de, Babin E, Hans S, Hartl DM, Clement P, Brasnu DF (2006): Early-stage glottic cancer: oncological results and margins in laser cordectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132 (2): 147–152.

Sjögren EV, Langeveld, Ton P M, Baatenburg de Jong, Robert J (2008): Clinical outcome of T1 glottic carcinoma since the introduction of endoscopic CO2 laser surgery as treatment option. *Head Neck* 30, 1167–1174.

Sjögren EV, van Rossum MA, Langeveld TPM, Voerman MS, van de Kamp VAH Baatenburg de Jong RJ (2009): Voice profile after type I or II laser chordectomies for T1a glottic carcinoma. *Head Neck* 31, 1502–1510.

Sjögren EV, Wiggenraad RGJ, Le Cessie S, Snijder S, Pomp J, Baatenburg de Jong RJ (2009): Outcome of radiotherapy in T1 glottic carcinoma: a population-based study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266, 735–744.

Skladowski K, Tarnawski R, Maciejewski B, Wygoda A, Slosarek K (1999): Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43, 101–106.

Smee RI, Meagher NS, Williams JR, Broadley K, Bridger GP (2010): Role of radiotherapy in early glottic carcinoma. *Head Neck* 32, 850–859.

Spector JG, Sessions DG, Chao KS, Haughey BH, Hanson JM, Simpson JR, Perez CA (1999): Stage I (T1 N0 M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. *Head Neck* 21, 707–717.

Spielmann PM, Majumdar S, Morton RP (2010): Quality of life and functional outcomes in the management of early glottic carcinoma: a systematic review of studies comparing radiotherapy and transoral laser microsurgery. *Clin Otolaryngol* 35, 373–382.

Steiner W (1993): Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 14, 116–121.

Steiner W, Ambrosch P (2000): Endoscopic laser surgery of the upper aerodigestive tract: with special emphasis on cancer surgery. Stuttgart: Thieme.

Suarez C, Rodrigo JP, Silver CE, Hartl DM, Takes RP, Rinaldo A, Strojan, P, Ferlito, A (2012): Laser surgery for early to moderately advanced glottic, supraglottic, and hypopharyngeal cancers. *Head Neck* 34, 1028–1035.

Swisher-McClure S, Mitra N, Lin A, Ahn P, Wan F, O'Malley B, Weinstein, GS, Bekelman, JE (2014): Risk of fatal cerebrovascular accidents after external beam radiation therapy for early-stage glottic laryngeal cancer. *Head Neck* 36, 611–616.

Tamura Y, Tanaka S, Asato R, Hirano S, Yamashita M, Tamaki H, Ito J (2007): Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl*, 62–65.

Taylor SM, Kerr P, Fung K, Aneeshkumar MK, Wilke D, Jiang Y, Scott J, Philips J, Hart RD, Trites JR, Rigby MH (2013): Treatment of T1b glottis SCC: laser vs radiation-a Canadian multicenter study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 22.

Tomifuji M, Araki K, Niwa K, Miyagawa D, Kitagawa Y, Yamashita T, Matsunobu T, Shiotani A (2013): Comparison of voice quality after laser cordectomy with that after radiotherapy or chemoradiotherapy for early glottic carcinoma. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 75, 18-26.

Thomas JV, Olsen KD, Neel, H B 3rd, DeSanto LW, Suman VJ (1994): Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120, 264–268.

Thurnher D, Erovic BM, Frommlet F, Brannath W, Ehrenberger K, Jansen B et al. (2008): Challenging a dogma-surgery yields superior long-term results for T1a squamous cell carcinoma of the glottic larynx compared to radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 34, 692–698.

Vaughan CW (1978): Transoral laryngeal surgery using the CO2 laser: laboratory experiments and clinical experience. *Laryngoscope* 88, 1399–1420.

Victor A, Elsäßer A, Hommel G, Blettner M (2010): Wie bewertet man die P-Wert-Flut? *Dtsch Arztebl Int* 107, 50-56

Warner L, Chudasama J, Kelly CG, Loughran S, McKenzie K, Wight R, Dey P (2014): Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 12, CD002027.

Wheeler KM, Collins SP, Sapienza CM (2006): The relationship between VHI scores and specific acoustic measures of mildly disordered voice production. *J Voice* 20, 308–317.

Wittekind C, Meyer HJ (2010): TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Weinheim, Wiley-VCH Verlag

Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M (2006): Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64, 77–82.

Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW (2014): Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review. *Head Neck* 36, 1807–1819