

Aus der Abteilung für  
HNO-Krankheiten, Plastische Kopf- und Halschirurgie  
Klinikum Nord-Heidelberg  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Handrock

**Das Hypopharynxkarzinom -  
Onkologische und funktionelle Ergebnisse nach  
laserchirurgischer und klassischer Behandlung**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Sebastian Bürger  
aus Frankfurt/Main

Hamburg 2000

**dissertation.de - Verlag im Internet GmbH**

Sonderausgabe des Werkes mit der ISBN /

Special edition of the book with the ISBN: 3-89825-417-8

**dissertation.de - Verlag im Internet GmbH**

Pestalozzistr. 9

10 625 Berlin

URL:

<http://www.dissertation.de>

*Meinen Eltern gewidmet*



**Inhaltsverzeichnis**

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Einleitung</b> .....                            | <b>1</b>  |
| 1.1       | Gegenstand und Ziel der Untersuchung .....         | 1         |
| 1.2       | Das Hypopharynxkarzinom.....                       | 1         |
| 1.2.1     | Allgemeines.....                                   | 1         |
| 1.2.2     | Das Wachstumsverhalten .....                       | 3         |
| 1.2.3     | Diagnostik .....                                   | 6         |
| 1.3       | Therapeutische Möglichkeiten .....                 | 8         |
| 1.3.1     | Radikale Therapiekonzepte .....                    | 9         |
| 1.3.2     | Funktionserhaltende Therapiekonzepte.....          | 11        |
| 1.3.2.1   | Konventionelle funktionserhaltende Chirurgie ..... | 12        |
| 1.3.2.2   | Funktionserhaltende Lasermikrochirurgie .....      | 13        |
| 1.3.3     | Radiatio und Chemotherapie.....                    | 16        |
| <b>2.</b> | <b>Patienten und Methoden</b> .....                | <b>19</b> |
| 2.1       | Patientenauswahl .....                             | 19        |
| 2.2       | Krankenblattrecherche .....                        | 20        |
| 2.3       | Patientenbefragung.....                            | 20        |
| 2.4       | Patientennachuntersuchung.....                     | 20        |
| 2.5       | Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen .....  | 21        |
| 2.6       | Patientenkollektiv .....                           | 24        |
| 2.6.1     | Alters- und Geschlechterverteilung.....            | 25        |
| 2.6.2     | Symptomatik und Risikofaktoren.....                | 25        |
| 2.7       | Tumorstatus .....                                  | 27        |
| 2.7.1     | Histologie .....                                   | 27        |
| 2.7.2     | Tumorlokalisierung und –ausdehnung .....           | 28        |
| 2.7.3     | Tumorstadium und Metastasierung.....               | 29        |
| 2.7.4     | Zweitkarzinome.....                                | 32        |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b> .....                            | <b>33</b> |
| 3.1       | Therapiemaßnahmen .....                            | 33        |
| 3.1.1     | T- und N-Stadien-Verteilung .....                  | 35        |
| 3.1.2     | <i>In sano</i> -Resektionen .....                  | 36        |
| 3.1.3     | <i>Neck dissection</i> .....                       | 37        |
| 3.1.4     | Tracheostomie .....                                | 38        |
| 3.1.5     | Operationsdauer .....                              | 39        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 3.2       | Postoperativer Verlauf.....  | 39        |
| 3.2.1     | Intensivmedizinische Nachbetreuung .....   | 39        |
| 3.2.2     | Intra- und postoperative Probleme .....  | 39        |
| 3.2.3     | Hospitalisationsdauer .....  | 40        |
| 3.3       | Onkologische Ergebnisse .....  | 41        |
| 3.3.1     | Tumorrezidive .....  | 41        |
| 3.3.2     | Fernmetastasen .....   | 43        |
| 3.3.3     | Zweitkarzinome.....  | 44        |
| 3.3.4     | Todesfälle .....   | 46        |
| 3.3.5     | Überlebenszeiten .....   | 47        |
| 3.4       | Funktionelle Ergebnisse .....  | 50        |
| 3.4.1     | Patientenbefragung.....  | 51        |
| 3.4.2     | Klinische Nachuntersuchung.....  | 54        |
| 3.5       | Ergebnisse unter palliativer Therapie.....   | 55        |
| 3.5.1     | Todesfälle und Überlebensraten.....  | 57        |
| 3.5.2     | Funktionelle Ergebnisse .....  | 57        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion .....</b>  | <b>59</b> |
| 4.1       | Vergleiche von Patientenkollektiv und Tumorstatus .....  | 59        |
| 4.2       | Onkologische Ergebnisse im Literaturvergleich .....  | 60        |
| 4.2.1     | Laserchirurgische Behandlung in kurativer Intention.....   | 60        |
| 4.2.2     | Konventionell-chirurgische Behandlung in kurativer Intention.....  | 66        |
| 4.2.3     | Palliativbehandlungen .....  | 67        |
| 4.3       | Funktionelle Ergebnisse und posttherapeutische Lebensqualität.....   | 68        |
| 4.3.1     | Laserchirurgische Behandlung.....  | 69        |
| 4.3.2     | Konventionell-chirurgische Behandlung.....   | 70        |
| 4.3.3     | Palliative Behandlung .....  | 71        |
| 4.4       | Gegenüberstellung der Ergebnisse nach laserchirurgischer und konventionell-<br>chirurgischer Therapie..... | 72        |
| 4.4.1     | Gegenüberstellung der onkologischen Ergebnisse.....  | 72        |
| 4.4.2     | Gegenüberstellung der funktionellen Ergebnisse.....  | 74        |
| 4.5       | Fazit und Ausblick .....   | 76        |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>   | <b>81</b> |
| <b>6.</b> | <b>Literaturverzeichnis.....</b>   | <b>83</b> |
| <b>7.</b> | <b>Anhang .....</b>  | <b>91</b> |

### 1. Einleitung

#### 1.1 Gegenstand und Ziel der Untersuchung

Karzinome des Hypopharynx zeichnen sich gegenüber anderen Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege durch ihre besonders schlechte Prognose aus. Diese liegt weniger in einer geringen Kontrollierbarkeit des Primärtumors als in der hohen Inzidenz von regionären und fernen Metastasen sowie der häufigen Entstehung von Zweitkarzinomen begründet.

Zur Verlängerung der tumorfreien Überlebenszeit und Verbesserung der posttherapeutischen Lebensqualität wurden innerhalb der letzten zehn Jahre in der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums Nord Heidberg (ehemals Allgemeines Krankenhaus Heidberg) in Hamburg, wie auch in vielen anderen HNO-Abteilungen, vermehrt schonendere, teilweise multimodale Therapiekonzepte eingesetzt, so beispielsweise die transorale Laserchirurgie und die simultane Radiochemotherapie.

Um einen Überblick über die onkologischen und funktionellen Resultate des entsprechend behandelten Patientengutes zu gewinnen, sollten retrospektiv die Krankenakten und Ambulanzkarten der zwischen 1990 und 1998 behandelten Hypopharynxkarzinom-Patienten ausgewertet werden. Zusätzlich sollten die Patienten - soweit erreichbar - zu einer Nachuntersuchung und einem Interview bezüglich der verbliebenen Lebensqualität einbestellt werden.

Zur Bewertung unserer Therapiekonzepte werden diese mit anderen, in der Literatur beschriebenen Behandlungsmethoden, insbesondere der klassischen chirurgischen Verfahren verglichen und die Ergebnisse diskutiert.

#### 1.2 Das Hypopharynxkarzinom

##### 1.2.1 Allgemeines

Der Hypopharynx, kaudaler Anteil der drei Pharynxabschnitte, ist der Rachenbereich, der die Schluckstrasse auf Höhe des Kehlkopfskeletts bildet. Anatomisch ist der Eingang zum Sinus piriformis, etwa in Höhe des Zungenbeins, die kraniale und der Ösophagusmund die kaudale Begrenzung. Innerhalb des Hypopharynx werden drei anatomische Untereinheiten unterschieden: Der Sinus piriformis, die Hypopharynxhinterwand und die Postkrikoidregion.

## 1. Einleitung

---

Histomorphologisch ist der Hypopharynx ein Muskelschlauch, der innen von einer Schleimhaut aus geschichtetem unverhorntem Plattenepithel ausgekleidet ist. Als Regio digestoria des Pharynx sind fast ausschliesslich muköse Drüsen in der Schleimhaut vorhanden. Der grosse Anteil an lymphatischem Gewebe innerhalb der Mukosa spielt aus pathomorphologischer Sicht beim Vorliegen eines Malignoms eine wichtige Rolle.

Malignome, die in diesem Rachenabschnitt wachsen sind fast ausschliesslich verhornende Plattenepithelkarzinome. Sehr selten finden sich lymphoepitheliale Karzinome, Transitionalzellkarzinome, Malignome der kleinen Speicheldrüsen oder maligne Lymphome (Stringer, 1992).

Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx repräsentieren zwischen 5-10% der Malignome des oberen Aerodigestivtrakts und 0,5% aller bekannten Malignome (Schechter et al., 1998).

Die bevorzugte Lokalisation der Hypopharynxkarzinome ist der Sinus piriformis. Aus verschiedenen Studien ist ersichtlich, dass der Anteil der im Sinus piriformis lokalisierten Tumoren bei über siebzig Prozent liegt (Kraus et al., 1997; Carpenter et al., 1976). In vielen Fällen sind allerdings noch weitere Hypopharynx-Untereinheiten bzw. Nachbarregionen mitbetroffen. Deutlich seltener ist ein isoliertes Wachstum im Bereich der Hypopharynxhinterwand und der Postkrikoidregion.

Karzinome der Postkrikoidregion sind hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Plummer-Vinson-Syndrom bei nordeuropäischen Frauen beschrieben worden. Hierbei zeigt in den meisten Fällen auch der obere Ösophagus einen Tumorbefall (Larsson et al., 1975).

Aufgrund der meist späten Diagnosestellung sowie der durch das Tumorwachstum veränderten Anatomie, ist in vielen Fällen die ursprüngliche Lokalisation des Tumors nicht mehr exakt zu bestimmen.

Der Altersgipfel beim Hypopharynxkarzinom liegt weltweit zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade. Männer sind nach wie vor deutlich häufiger betroffen als Frauen. Das in der Literatur beschriebene Geschlechterverhältnis schwankt zwischen 4:1 und 8:1 zugunsten der Männer (Spector et al., 1995; Becker et al., 1989). Allerdings findet man in verschiedenen epidemiologischen Studien der letzten Jahre Hinweise auf eine rasante Zunahme der Inzidenz von nikotin- und alkoholkorrelierenden Tumoren bei Frauen (Morgan et al., 2000).

Die bedeutende Rolle, die einem langjährigen Alkohol- und Nikotinabusus als Kofaktor bei der Entstehung von Karzinomen im Aerodigestivtrakt zugeschrieben wird, ist unbestritten (Mc Coy et al., 1980). Während beim reinen Larynxkarzinom die Inhalation von Tabakrauch die dominierende Rolle unter den Kokarzinogenen spielt, ist bei den Karzinomen der oberen

Speisewege die Interaktion zwischen Nikotin und Alkohol ätiologisch entscheidend (Maier et al., 1994a). Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Hypopharynxkarzinomen wurde die Exposition gegenüber bestimmten Ölen, Metallstaub, asbesthaltigem Zement und verschiedenen Lösungsmitteln sowie bestimmten Kohle- und Teerprodukten beschrieben (Maier et al., 1994b). Grundsätzlich wird für die meisten Karzinome im Kopf-Halsbereich auch eine pathologische Speichelzusammensetzung infolge von mangelhafter Mundhygiene als Risikofaktor postuliert (Morris et al., 2000).

Neuere molekularbiologische Untersuchungen zum programmierten Zelltod (Apoptose) in Plattenepithelkarzinomgewebe von Kopf-Hals-Tumoren haben eine häufige Überexpression von Apoptose-hemmenden Onkogenen (v.a. ras-Onkogene) sowie Mutationen von Tumorsuppressorgenen (z.B. p53) gezeigt (Kiaris et al., 1995; Bradford et al., 1997). Diese Tatsache spricht für eine zusätzliche genetische Prädisposition bei der Tumorentwicklung. Eine prognostische Wertung konnte aus diesen Ergebnissen jedoch noch nicht abgeleitet werden.

### 1.2.2 Das Wachstumsverhalten

Das Wachstumsverhalten der Hypopharynxkarzinome wird im wesentlichen durch fehlende morphologische Barrieren nach kranial und kaudal bestimmt. Somit kommt es häufig zu einer ungehinderten Tumorausbreitung bis in den Oropharynx, manchmal sogar bis in den Nasopharynx, nach kaudal bis zum Ösophagusmund, oder diesen sogar überschreitend. Nur gering seltener ist die Ausdehnung nach medial mit Infiltration des Larynx und paraglottischen Raumes, oder lateral in die Halsweichteile und den Schildknorpel. Wie bereits erwähnt, liegen in den meisten Fällen Tumoren eines der Sinus piriformes vor. Bei entsprechender Ausdehnung auf die Hypopharynxhinterwand und/oder die Postkrikoidregion kommt es gelegentlich zur kontinuierlichen Tumorausbreitung auf den anderen Sinus piriformis (Kleinsasser, 1987).

Das Ausbreitungsmuster des Sinus piriformis-Karzinoms ist oftmals gekennzeichnet durch sein überwiegend submuköses Wachstumsverhalten (Aguado, 1979). Eine Fehleinschätzung der Tumorausdehnung ist daher bei der prätherapeutischen Endoskopie keine Seltenheit. So kann sich durchaus ein zunächst klein erscheinender Tumor bei der Operation als T<sub>4</sub>-Tumor herausstellen. Da die Bewertung des präoperativen endoskopischen Befundes eine entscheidende Rolle für die Festlegung der Behandlungsstrategie spielt, sind die Kenntnisse

## 1. Einleitung

---

des behandelnden Arztes über die Wachstumsprinzipien solcher Malignome von grösster Bedeutung.

Eine Metastasierung in die regionalen Halslymphknoten ist sehr häufig. Bedingt durch die exzellente Lymphdrainage aus der Hypopharynxregion werden Tumorzellen oftmals sehr frühzeitig in die korrespondierenden Lymphknotenstationen des Halses abgeleitet und bilden dort Metastasen (Candela et al., 1990). In ca. 75% der Fälle besteht bei der Diagnosestellung bereits eine zervikale Lymphknotenmetastasierung (Marks et al., 1985). In 10% der Fälle liegen bilaterale oder kontralaterale Metastasen vor (Stringer, 1992). Eine Korrelation zwischen der Grösse des Primärtumors und der Inzidenz von regionären Metastasen konnte in verschiedenen Untersuchungen nicht hergestellt werden (Steiner et al., 1994; Rubin et al., 1991). Ein grosser Teil der zervikalen Lymphknotenmetastasen hat bei ihrer operativen Ausräumung bereits die Kapsel durchbrochen und das umgebende Weichteilgewebe infiltriert (Vandenbrouck et al., 1987). Beim Vorliegen eines solchen Metastasierungsmusters ist die Gesamtprognose erheblich eingeschränkt (Kraus et al., 1997).

Das Sinus-piriformis-Karzinom zeigt meistens zunächst einen Metastasenbefall der Lymphknoten entlang der Vena jugularis interna, der sog. Jugulariskette, und bei kaudaler Ausdehnung oftmals auch eine Beteiligung der Rekurrenskette. Die kaudal wachsenden Hypopharynxkarzinome bilden ausserdem häufig Metastasen in paratrachealen, paraoesophagealen und auch juguloomohyoidalen sowie auch in thyreoidalen Lymphknoten (Candela et al., 1990).

Bei 20-25% der Patienten mit gesicherten Halslymphknotenmetastasen liegen zusätzlich auch Fernmetastasen vor (Snow et al., 1986).

Bei der primären Ausbreitungsuntersuchung ist die Diagnose von Fernmetastasen seltener als von regionalen Metastasen, wobei allerdings vermutet wird, dass nicht wenige Fernmetastasen den prätherapeutischen Untersuchungen entgehen (Kleinsasser, 1987). Beim Hypopharynxkarzinom besteht die höchste Inzidenz von Fernmetastasen unter allen Malignomen des oberen Aerodigestivtrakts (Kotwall et al., 1987).

Im Falle einer Fernmetastasierung wird am häufigsten das Vorliegen von pulmonalen Metastasen diagnostiziert. Diese liegen meist uni- oder bilateral als kleine, multiple Herde vor. Ausserdem kommen oftmals Leber- und Knochenmetastasen sowie Haut- und Hirnmetastasen vor (Merino et al., 1977). Der typische Ausbreitungsweg für Fernmetastasen ist die hämatogene Streuung. Allerdings kann gerade beim Hypopharynxkarzinom ein lymphogener Metastasierungsweg, ausgehend vom Primärtumor oder bereits bestehenden Lymphknotenmetastasen, ebenfalls ursächlich sein.

Wird während des Krankheitsverlaufs die Diagnose von Fernmetastasen gestellt, verschlechtert sich die Prognose dramatisch. Die Überlebenszeit ist in dem Fall selten länger als ein Jahr (Hussey et al., 1991).

Neben Regional- und Fernmetastasierung ist die Entstehung eines Zweitkarzinoms keine Seltenheit. In einer grossen multizentrischen Studie wird der Anteil der Hypopharynxkarzinom-Patienten, bei denen ein Zweitkarzinom diagnostiziert wurde, mit 14,3% angegeben (Haughey et al., 1992). Kleinsasser spricht sogar von 20-30% (Kleinsasser, 1987). Der weitaus grösste Anteil der Zweitkarzinome fand sich mit 40% ebenfalls im Kopf- und Halsbereich. Weiterhin kamen Zweittumoren vor allem in der Lunge und im Ösophagus vor (Haughey et al., 1992). Die gleiche exogene Belastung der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtrakts mit einem ähnlichen lokalen Immunstatus bei gleicher intraindividuell genetischer Prädisposition zur Tumorentwicklung ist aller Wahrscheinlichkeit nach für die hohe Inzidenz von Zweitkarzinomen im Kopf- und Halsbereich verantwortlich.

Das posttherapeutische Auftreten von Lokalrezidiven des Primärtumors variiert ganz erheblich mit der vorangegangenen Behandlungsmethode. Eine retrospektive Untersuchung an der Mayo Clinic in Minneapolis ergab, dass bei insgesamt 43% der mit unterschiedlichen Methoden behandelten Hypopharynxkarzinom-Patienten sich ein Lokalrezidiv des Primärtumors oder der Halslymphknotenmetastasen entwickelte (Carpenter et al., 1976). Grundsätzlich treten 80% der Lokalrezidive eines Hypopharynxkarzinoms innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Primärbehandlung auf (Welkoborsky et al., 1995). Zusammen mit zervikalen Lymphknotenmetastasen-Rezidiven stellen die Lokalrezidive des Primärtumors die häufigste Todesursache innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Erstdiagnose dar. In den darauffolgenden Jahren gewinnen vor allem Fernmetastasen und Zweitkarzinome prognostisch an Bedeutung (Düring et al., 1987).

Die Tumorausdehnung sowie der Metastasenstatus wird beim Hypopharynxkarzinom ebenso wie bei allen anderen Malignomen durch das TNM-System klassifiziert. Zusätzlich kann das TNM-Stadium in eines der vier UICC-Stadien eingeteilt werden.

Die Einteilung eines Hypopharynxkarzinoms in die T-Kategorie ist einerseits von der Ausdehnung auf die entsprechende Hypopharynx-Untereinheit, andererseits von der Primärtumorgrosse in Zentimetern (<2 cm, 2-4 cm, >4 cm) und einer eventuellen Fixation bzw. Infiltration von Nachbarstrukturen abhängig (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie).

Der Status der regionären Lymphknoten wird durch das N-Stadium (N<sub>1</sub>-N<sub>3</sub>) ausgedrückt. Entscheidend ist hier wiederum die Metastasengrosse in Zentimeter (< 3 cm, 3-6 cm, > 3 cm),

## 1. Einleitung

---

ob multiple Metastasen vorliegen und ob diese ipsi-, kontra- oder bilateral bestehen. Ein wichtiger prognostischer Faktor besteht im Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa, einem Kapseldurchbruch oder einer Weichteilinfiltration der Metastasen (Kehrl et al., 1998; Kalnins et al., 1977). Dieser Aspekt findet in der N-Klassifikation keine Berücksichtigung. Das Vorliegen von Fernmetastasen wird durch das M-Stadium deklariert.

Die Anwendung der TNM-Klassifikation auf Malignome des Hypopharynx wird von einigen Autoren als kritisch betrachtet, da aufgrund der meist weitläufigen Ausdehnung dieser Tumoren eine präzise Festlegung des Tumorursprungs auf einen der Unterbezirke oftmals nicht möglich ist. In manchen Fällen ist sogar nicht sicher zu beurteilen, ob der Tumor seine Erstmanifestation im Hypopharynx hatte oder dort erst sekundär eingewachsen ist (Kleinsasser et al., 1989). Im Untersuchungsgut von Kleinsasser (1989) lagen etwa die Hälfte der Tumoren nur teilweise im Hypopharynx.

### 1.2.3 Diagnostik

Die meisten Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom kommen erst in einem bereits weit fortgeschrittenem Tumorstadium zum HNO-Arzt (Becker et al., 1989; Zenner, 1993). Eine relative Symptomarmut, die Fehldiagnose einer Pharyngitis mit anschliessender Antibiotikabehandlung und oftmals nur unregelmässige Arztbesuche dieser Patienten sind Gründe hierfür. Sobald sich tumorbedingte Beschwerden eingestellt haben, klagen die Patienten häufig über Dysphagie, Odynophagie mit Schmerzausstrahlung in ein Ohr sowie gelegentlicher Aspiration von Speichel oder Nahrung. Hat der Tumor bereits den Kehlkopf infiltriert, kann es zu Stimmstörungen und auch Luftnot kommen. Bei fast der Hälfte der Patienten sind schon zervikale Lymphknotenmetastasen zu tasten (Zenner, 1993; Berghaus et al., 1996).

Vor der üblichen HNO-Spiegeluntersuchung sollte zunächst eine genaue Anamneseerhebung stehen. Fragen nach Trink- und Rauchgewohnheiten der letzten Jahre und Jahrzehnte sowie die Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien und Details über eine bereits stattgefundenere Radiatio vor vielen Jahren können wegweisend sein. Ein plötzlicher Gewichtsverlust kann ebenfalls auf ein Malignom im Bereich der Schluckstrasse hinweisen.

Speziell beim Vorliegen kleinerer Tumoren finden sich bei der Untersuchung mit dem Laryngoskop häufig nur indirekte Hinweise, wie ein Speichelsee, eine Rötung oder ein Ödem im Eingang zum Sinus piriformis. Bei zusätzlich bestehenden Risikofaktoren sollte die Indikation zur Narkoseuntersuchung grosszügig gestellt werden.

Zur Diagnosesicherung sowie zur Festlegung der Tumorausbreitung, aber auch zum Ausschluss möglicher Zweittumoren ist eine Panendoskopie in Narkose zwingend erforderlich. Da die rein inspektorische Tumorbewertung unter dem Operationsmikroskop vor allem beim häufig submukös wachsenden Hypopharynxkarzinom nicht immer möglich ist, muss die Entnahme von grosszügigen Biopsien aus den verdächtigen Arealen und deren Nachbarbezirken zur Abschätzung der Tumorausdehnung und Sicherung der Histologie immer erfolgen (Zenner, 1993).

Zusätzlich werden die übrigen Rachenabschnitte sowie der gesamte Ösophagus mit den entsprechenden Endoskopen nach Zweittumoren abgesucht. Ergänzt wird die Untersuchung durch eine Mikrolaryngoskopie und eine starre Bronchoskopie, da bei den meisten Patienten ein erheblicher Nikotinabusus vorliegt.

Da die Endoskopie keine genaue Aussage über die Tiefeninfiltration des Tumors ermöglicht, ist zusätzlich eine axiale Computertomographie des Halses mit intravenöser Kontrastmittelgabe erforderlich. Hierdurch können Tumorausläufer in das zervikale Weichteilgewebe und eventuelle Organinfiltrationen sowie das Vorliegen von Halsmetastasen und deren mögliche Infiltration grösserer Blutgefässe erkannt werden (Weissman et al., 1996; Sulfaro et al., 1989).

Als ergänzende Untersuchung zur besseren Darstellung der Weichteile kann zusätzlich eine Kernspintomographie angefertigt werden.

Eine weitere Möglichkeit, mittels bildgebender Verfahren Rückschlüsse auf die Tumorgrosse zu ziehen, ist die Durchführung eines Hypopharyngoösophagogramms mit Kontrastmittelbreischluck, wobei die Einschätzung der Tumorausdehnung hierbei nicht so präzise wie bei der Computertomographie erfolgen kann. Ein Vorteil der Breischluckuntersuchung ist jedoch die Bewertung der Schluckfunktion (Kleinsasser, 1987).

Zur Beurteilung des zervikalen Lymphknotenstatus ist die Sonographie der Halsweichteile mit Feinnadelpunktion verdächtiger Befunde unerlässlich (Feldman et al., 1983).

Zum Ausschluss von Fernmetastasen, besonders in Lunge und Leber, sollten prätherapeutisch obligat Röntgenaufnahmen und Computertomogramme des Thorax sowie eine Sonographie des Abdomens angefertigt werden (Schechter et al., 1998). Hierdurch können ggf. auch mögliche Zweiterkrankungen kardiopulmonaler oder hepatischer Genese, welche bei Hypopharynxkarzinom-Patienten nicht selten sind, aufgedeckt und beurteilt werden. Besteht ein konkreter Verdacht auf ossäre Metastasen ist die Durchführung einer Knochenszintigraphie indiziert (Schechter et al., 1998).

## **1. Einleitung**

---

Da sich viele Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom, meist aufgrund eines länger bestehenden Alkoholmissbrauchs und daraus resultierender sozialer Verwahrlosung, in einem defizitären Ernährungszustand vorstellen, ist es von besonderer Bedeutung vor einer belastenden Tumoroperation eine ausführliche Laboranalyse anzufertigen. In vielen Fällen besteht zusätzlich zu einem Gewichtsverlust von 20-30%, eine Anämie sowie Hypovitaminosen und Dehydratation (Schechter et al., 1998). Es gilt also, bereits prätherapeutisch solche Defizite zu erkennen und bis zur definitiven Behandlung auszugleichen.

Weiterhin ist die sorgfältige Abklärung möglicher Zweiterkrankungen wichtig. Bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom sind oft vielfältige Erkrankungen zu beobachten, die in der Regel auf den übermäßigen Alkohol- und Nikotinkonsum zurückzuführen sind. Häufig liegen kardiopulmonale, vaskuläre und hepatische Probleme vor. Diese sollten bis zu einer eventuellen Operation abgeklärt und in einen kompensierten Zustand gebracht worden sein.

### **1.3 Therapeutische Möglichkeiten**

Zur Behandlung des Hypopharynxkarzinoms sind in den letzten Jahrzehnten viele unterschiedliche Verfahren beschrieben worden. Meistens handelt es sich um umfangreiche chirurgische Eingriffe, häufig mit zusätzlicher Nachbestrahlung (Bier et al., 2000; Hussey et al., 1991; Pingree et al. 1987; Kleinsasser et al., 1989). Vermehrt in den letzten Jahren wurden auch gänzlich konservative Methoden, wie die alleinige Bestrahlung (Jones, 1992) oder kombinierte Radiochemotherapie als kurativer Behandlungsansatz angewandt (Robbins et al., 2000; v.Scheel et al., 1996; Wustrow et al., 1987).

Trotz aufwendiger Therapiestrategien mit teilweise hohen Komplikationsraten (Stell et al., 1983) konnte die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten nicht wesentlich verbessert werden.

Steiner et al. berichten 1987 erstmals über ihre Ergebnisse nach transoraler Lasermikrochirurgie bei der Behandlung von Hypopharynxkarzinomen (Steiner et al., 1987). Diese Behandlungsmethode war bis dahin nur bei Larynxkarzinomen mit begrenzter Ausdehnung und bei gutartigen Neubildungen angewandt worden. Die vorgelegten Behandlungsergebnisse ergaben erstaunlicherweise deutlich bessere Überlebensraten als bei sämtlichen anderen Therapieformen – und das bei relativ gutem Funktionserhalt. Mit der Kritik, dass diese guten Ergebnisse auf einem Selektionseffekt des Patientenkollektivs beruhen würden, setzte sich Steiner in verschiedenen Publikationen ausführlich auseinander (Steiner, 1995a und b). Weitere retrospektive Studien haben mittlerweile gezeigt, dass in der

transoralen Laserchirurgie ein vielversprechendes Therapiekonzept zur Behandlung des Hypopharynxkarzinoms zu sehen ist (Zeitels et al., 1994; Panje et al., 1989). Das nationale und auch internationale Interesse an dieser Methode ist jedoch bisher gering geblieben. Die vielfältigen Behandlungsmethoden sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

### 1.3.1 Radikale Therapiekonzepte

Die heutzutage nach wie vor am häufigsten angewandte definitive Therapie zur Behandlung des Hypopharynxkarzinoms stellt die Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie, ein- oder beidseitiger *Neck dissection* und anschliessender Bestrahlung dar (Bier et al., 2000). Bei einem ausgedehnten Tumorbefall wird oftmals die zirkuläre Pharyngolaryngektomie mit konsekutiver Hypopharynxrekonstruktion durchgeführt.

Da die meisten Patienten in einem weit fortgeschrittenen Stadium mit grosser Tumorausdehnung zur Erstuntersuchung kommen, ist eine alleinige Hemipharyngektomie unter radikal-chirurgischen Therapieprinzipien nur in seltenen Fällen ausreichend (Kleinsasser, 1989).

Bei der Durchführung der Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie wird eine *en bloc*-Resektion angestrebt. Da oft ein ausgedehntes submuköses Tumorwachstum für den nicht mikroskopisch operierenden Chirurgen bezüglich seiner Grenzen schlecht beurteilbar ist, wird eine grosszügige Resektion empfohlen (Stell et al., 1999; Stringer, 1992). Sollte die verbliebene Schleimhaut nicht zur Defektdeckung ausreichen, muss eine Lappenplastik aus Schleimhaut oder Muskel erfolgen (Bootz et al., 1998). Nach Kleinsassers Angaben genügt ein 20-25 mm breiter Pharynxwandstreifen, um die Kontinuität des Hypopharynxschlauches primär wiederherzustellen (Kleinsasser, 1987).

Die zirkuläre Pharyngolaryngektomie ist dann indiziert, wenn der Tumor den Hypopharynxumfang bereits zirkulär umwachsen hat. Bei dieser Operation werden Larynx und Hypopharynx, oftmals auch mit Teilen des zervikalen Oesophagus, *en bloc* reseziert. Zur Rekonstruktion des oberen Speiseweges sind zahlreiche Methoden beschrieben worden (Stell et al., 1999; Anthony et al. 1994). Hierbei reicht das Spektrum von regionalen Haut- und Schleimhautlappenplastiken (Lore et al., 1982) über freie myokutane Insellappen - z.B. des M. pectoralis major - (Baek et al., 1982) bis hin zum Magenhochzug und freiem revaskularisierten Jejunuminterponat (Bootz et al., 1998; Steinhart et al., 1998; Meyer et al., 1993).

## 1. Einleitung

---

Da die Komplikationsrate und perioperative Mortalität bei derartigen Eingriffen relativ hoch ist (Stell et al., 1983), sollte präoperativ das Vorliegen potentieller Nebenerkrankungen unbedingt ausgeschlossen werden.

Nach den klassischen Prinzipien der radikalen Tumorchirurgie sind Hypopharynx-Teilresektionen, ggf. mit Larynx-Teilresektion, nur bei sehr umschriebenen Tumoren indiziert (Bier, 2000). Aus diesem Grund ist die Anwendung solcher Operationsmethoden im Rahmen der etablierten radikalen Tumorthherapie entsprechend selten. Für Karzinome der Hypopharynxhinterwand, die nicht fixiert und im Durchmesser nicht grösser als 3-4 cm sind, hält Kleinsasser eine reine Tumorsektion über eine laterale Pharyngotomie für durchführbar (Kleinsasser, 1987). Auch für kleine, nicht fixierte Sinus piriformis-Karzinome, die den Apex noch nicht erreicht haben, wurden Operationsmethoden beschrieben, die keine komplette Pharyngolaryngektomie erfordern (Hemipharyngo-Hemilaryngektomie) (Andre et al., 1970). In Untersuchungen aus den 70er und 80er Jahren zeichnete sich jedoch eine verhältnismässig hohe perioperative Komplikationsrate für diese Operationstechniken ab, ausserdem kam es häufig zu unbefriedigenden Ergebnissen hinsichtlich der Schluck- und Stimmfunktion (Freeman et al., 1979). Den Ergebnissen neuerer Studien zufolge, ist eine Hemipharyngo-Hemilaryngektomie jedoch auch bei einer grösseren Tumorausdehnung onkologisch und funktionell vertretbar (Jakob et al., 1998). Hierauf soll bei der Besprechung der funktionserhaltenden Methoden nochmals näher eingegangen werden.

Darüber, dass das Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen prognostisch eine wesentliche Rolle spielt, besteht wissenschaftlich keinerlei Zweifel (Ganzer et al., 1982). Die Durchführung einer radikalen oder funktionellen Halslymphknotenausräumung wird nahezu allorts empfohlen (Candela et al., 1990; Kleinsasser; 1987; Ganzer et al., 1982). Da speziell beim Hypopharynxkarzinom die zervikale Metastasierungsrate schon bei Diagnosestellung bei ca. 75% liegt (Stringer, 1993) und in etwa 38% klinisch okkulte Metastasen gefunden werden, ferner der Anteil an kontralateralen Metastasen je nach T-Stadium und Differenzierungsgrad bei durchschnittlich 36% liegt (Rubin, 1991), wird in aller Regel, auch bei klinischem N<sub>0</sub>-Hals, eine *Neck dissection* häufig beidseits durchgeführt (Bier, 2000). Die früher übliche radikale *Neck dissection* mit obligater Resektion des Nervus accessorius, der Vena jugularis interna und des Musculus sternocleidomastoideus ist seit den siebziger Jahren zunehmend der funktionserhaltenden modifiziert radikalen oder selektiven *Neck dissection* gewichen. Schlechtere onkologische Ergebnisse waren durch dieses Vorgehen nicht erkennbar, jedoch deutliche funktionelle und kosmetische Vorteile (Sobol et al., 1985; Jesse et al., 1978).

Die Halslymphknotenausräumung wird in der Regel einzeitig zur klassischen Primärtumor-Operation ausgeführt. Bei Lymphknotenbefall wird meist eine adjuvante Strahlentherapie angeschlossen (Byers et al., 1999).

Unter den Kopf- und Halschirurgen gibt es unterschiedliche Ansichten darüber, ob eine radikale operative Therapie alleine oder in Kombination mit einer prä- oder postoperativen Bestrahlung erfolgreicher sei. Eisbach und Krause geben eine 3-Jahres-Überlebensrate von 56% bei ihren allein operativ behandelten und nur 40% bei den kombiniert (Bestrahlung und Chirurgie) behandelten Patienten an (Eisbach et al., 1977). Die meisten anderen Autoren sehen allerdings eine deutliche Überlegenheit der kombinierten Therapie gegenüber der allein chirurgischen, besonders bei der postoperativen Bestrahlung (Frank et al., 1994; Kleinsasser et al., 1989; Kirchner et al., 1977). Die in den 70er Jahren favorisierte präoperative Bestrahlung wurde wegen der in prospektiven Studien belegten schlechteren onkologischen Ergebnisse gegenüber der postoperativen Bestrahlung wieder verlassen (Frank et al., 1994; Sauer et al., 1987). Zusätzlich kam es zu einer erhöhten intra- und postoperativen Komplikationsrate nach Vorbestrahlung (Stell et al., 1983).

### 1.3.2 Funktionserhaltende Therapiekonzepte

Trotz der radikalen *en bloc*-Resektionen von Larynx, Hypopharynx und Halsweichteilen, wie sie in der traditionellen Behandlung von Kehlkopf- und Rachentumoren - auf Billroth (1874) und Crile (1906) zurückgehend - durchgeführt wurden, kam es verhältnismässig selten zu einer vollständigen Heilung des Tumorleidens. Viele Patienten verstarben, sofern sie die Operation überlebt hatten, binnen weniger Monate an Primärtumor- und Metastasenrezidiven. Die kurze Überlebenszeit war im wesentlichen durch die überaus schlechte Lebensqualität dieser Patienten nach dem umfassenden Eingriff geprägt. Der Sprechverlust und das Unvermögen richtig Schlucken zu können, standen hierbei neben Funktionsausfällen im Schulter-/Halsbereich und dem unbefriedigenden kosmetischen Resultat im Vordergrund.

Für die Laryngektomie in Kombination mit einer radikalen *Neck dissection* wurde eine Operationsmortalität zwischen 3,4% und 15,5% angegeben (Krause et al., 1971; Ronay et al., 1979).

Aufgrund der vorangestellten Tatsachen wurde schon frühzeitig nach Alternativen gesucht, die für die Patienten eine bessere Lebensqualität bei möglichst grosser onkologischer Sicherheit bieten sollten. Bereits in den 20er Jahren wurden, u.a. von Trotter und Sebileau,

## 1. Einleitung

---

Versuche unternommen über eine laterale Pharyngotomie Teilresektionen durchzuführen. In den folgenden Jahrzehnten wurden die Techniken der teilweise den Kehlkopf- und Rachen-erhaltenden Operationen vom äusseren Hals aus vielfach modifiziert (Laccourreye, 1987; Ogura et al., 1980; Freeman et al., 1979).

In den 80er Jahren wurde erstmalig der transorale Zugangsweg für Teilresektionen aus dem Hypopharynx beschrieben (Steiner, 1987). Die Operation erfolgte hierbei mit dem CO<sub>2</sub>-Laser.

### 1.3.2.1 Konventionelle funktionserhaltende Chirurgie

Die von vielen Autoren geforderte strenge Indikationsstellung für Teilresektionen bei der Behandlung des Hypopharynxkarzinoms ist besonders in den letzten Jahren an mehreren Kliniken unter Beachtung der onkologischen Sicherheit gelockert worden (Chilla et al., 1998; Jacob et al. 1998; Pellessiere et al., 1992)

Eine Teilresektion verbietet sich für Kirchner et al. bereits bei der Ausdehnung eines Sinus piriformis-Karzinoms auf den lateralen Anteil, da die Gefahr der Schildknorpelinfiltration zu hoch sei (Kirchner et al., 1977). Ähnlich enge Grenzen für die Teilresektion sahen viele andere Kopf- und Halschirurgen vor allem in den 70er Jahren (Freeman et al., 1979; Stell et al., 1983; Ganzer et al., 1982). Auch Kleinsasser führt seine geringe Erfahrung in der Operation von Teilresektionen auf das nur kleine Patientenkollektiv, welches für eine solche Operation geeignet ist, zurück (Kleinsasser, 1987). Ogura, der schon Ende der 50er Jahre Erfahrungen mit Teilresektionen gemacht hatte, sieht die Indikationsgrenze hierfür in der Infiltration des Schildknorpels, der Mobilitätseinschränkung eines Stellknorpels und im Erreichen des Apex sinus piriformis (Ogura et al., 1960). Die onkologischen und funktionellen Ergebnisse der vorgenannten Autoren waren zwar vielversprechend, ergaben jedoch eine erhöhte Komplikationsrate gegenüber der radikalen Operationsmethode mit Laryngektomie. Besonders über postoperative Aspirationen und auch Arrosionsblutungen wurde berichtet (Gall et al., 1977). Freeman gab eine Operationsmortalität von 12% an, jedoch auch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 43% (Freeman et al., 1979).

In Studien der letzten Jahre wurde vermehrt auch über grössere Hypopharynxkarzinome (T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>) berichtet, die ebenfalls mittels Teilresektion von Hypopharynx und Larynx kurativ behandelt wurden. Jacob et al. beschrieben ihre onkologischen und funktionellen Langzeitergebnisse nach Hemipharyngo-Hemilaryngektomie mit der Methode von Laccourreye bei allen Tumor- und Metastasierungsstadien eines Hypopharynxkarzinoms (Jacob et al., 1998). Hierbei zeigte sich eine auch für fortgeschrittene Tumorstadien

ausreichende Tumorkontrolle bei akzeptablen funktionellen Ergebnissen bezüglich Sprech- und Schluckfunktion. Eine höhere postoperative Komplikationsrate wurde jedoch gegenüber der totalen Laryngektomie errechnet.

Auch Chilla vergleicht retrospektiv zwei Kollektive mit radikal und funktionserhaltend operierten Hypopharynxkarzinomen aller Tumorstadien und kommt hierbei zu dem Schluss, dass es möglich und sinnvoll ist, Patienten mit entsprechender Tumorausdehnung die Kehlkopftotalexstirpation durch eine Teilresektion zu ersparen (Chilla et al., 1998).

Die beschriebenen funktionserhaltenden Operationsmethoden werden heutzutage in der Regel mit einer funktionellen *Neck dissection* und einer postoperativen Bestrahlung kombiniert.

### 1.3.2.2 Funktionserhaltende Lasermikrochirurgie

Zu Beginn der 70er Jahre wurde mit der endoskopischen Mikrochirurgie mittels CO<sub>2</sub>-Laser eine ganz andere Art der operativen Behandlung von Larynxtumoren beschrieben (Strong et al., 1972). Im Gegensatz zur konventionellen Chirurgie mit dem Skalpell von aussen wurde hierbei ein starres Laryngoskoprohr transoral eingeführt und soweit vorgeschoben, dass der entsprechende Befund gut einzusehen war. Zur besseren Beurteilung der zu interessierenden Region durch das Laryngoskop entdeckten die Laryngologen in den 50er Jahren das Operationsmikroskop für ihre Zwecke. Kleinsasser liess seine Laryngoskoprohre in der Weise bauen, dass ihm eine binokulare Betrachtung des Operationsgebietes und auch eine bimanuelle Chirurgie am Kehlkopf mit Hilfe von feinsten, langstieligen Instrumenten möglich war (Miehlke, 1996).

Der technisch relativ komplizierten mikroskopischen Kehlkopfchirurgie kam Ende der 60er Jahre die medizinische Nutzung des 1965 entwickelten CO<sub>2</sub>-Lasers zugute. Aufgrund seiner Wellenlänge von 10,6 µm wird die Energie dieses Laserstrahls fast ausschliesslich an der Gewebeoberfläche freigesetzt. Es kann somit je nach Leistungseinstellung des Gerätes und Wassergehalt des Gewebes ein relativ präziser Schnitt auch aus weiterer Entfernung (Mikroskop-Larynx Abstand: 35-40 cm) herbeigeführt werden. Nachdem die Erprobung des CO<sub>2</sub>-Lasers als Skalpellersatz bereits in anderen medizinischen Fachabteilungen stattfand, liess Bredemeier 1969 sich in sein binokulares Zeiss-Operationsmikroskop einen CO<sub>2</sub>-Laserstrahl einkoppeln, um so mikroskopisch kontrollierte Operationen am Kehlkopf durchführen zu können (Miehlke, 1996). Strong und Jako aus den USA waren 1972 die ersten, die über ihre klinischen Erfolge mit der Lasermikrochirurgie des Larynx publizierten (Strong et al., 1972). Es folgten zahlreiche Veröffentlichungen unterschiedlicher

## 1. Einleitung

---

Arbeitsgruppen zu diesem Thema. Vor- und Nachteile, die die einzelnen Autoren in dieser Operationsmethode sehen, sind vielfältig und sollen später ausführlich besprochen werden.

Zunächst blieb die Behandlung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser beschränkt auf gutartige Veränderungen der Stimmlippen sowie fortgeschrittene Dysplasien bzw. Carcinomata in situ (Miehlke et al., 1980). Mit zunehmenden Erfolgen wurde das Indikationsgebiet jedoch nach und nach erweitert. Veränderungen im Mundhöhlenbereich wurden ebenso „gelasert“, wie im Oro- und Hypopharynx (Panje et al., 1989). Ebenso wurde eine Indikationserweiterung bezüglich der Dignität gestellt. Burian und Höfler aus Wien berichteten erstmals 1979 über laserchirurgisch operierte Stimmlippenkarzinome (Burian et al., 1979). Weitere Publikationen über dieses Thema folgten von Steiner, der seine Ergebnisse an einem grösseren Patientengut darlegen konnte (Steiner, 1984).

Die Ausweitung der endoskopischen Lasermikrochirurgie auf Malignome des Kehlkopf- und Rachenbereiches erregte zunächst grossen Widerstand. Auch heute wird die laserchirurgische Therapie bei grösseren Tumoren des Larynx und Hypopharynx noch kontrovers diskutiert, wogegen sich die Methode bei kleineren, umschriebenen Tumoren (T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>) zunehmend etabliert (Rudert, 1991; Zeitels et al., 1994; Panje et al., 1989).

So besteht mit der minimal invasiven transoralen Lasermikrochirurgie eine weitere Möglichkeit, Malignome des oberen Aerodigestivtrakts funktionell, also organerhaltend, kurativ zu operieren.

Eine Reihe von Untersuchungen über die Wirkung des CO<sub>2</sub>-Lasers an lebendem Gewebe (Werner, 1992; Michashi et al., 1976)) sowie über die technische Anwendbarkeit und die onkologischen und funktionellen Ergebnisse in der Tumorchirurgie (Steiner, 1994; Zeitels et al., 1994; Panje et al., 1989) ergaben eine Vielzahl an Vorteilen, jedoch auch einige Nachteile gegenüber der konventionellen Chirurgie.

So ist in erster Linie die weitgehende Schonung von gesundem Gewebe durch den transoralen Zugangsweg und die Art und Weise der Präparation hervorzuheben. Die Schneideeigenschaften des relativ langwelligen CO<sub>2</sub>-Laserstrahls ermöglichen eine überwiegend blutfreie Präparation, da die kleinen Blutgefässe der Schleimhaut (< 0,5 mm) automatisch verödet werden (Rudert, 1991).

Gesundes Gewebe in der Nachbarschaft des Tumors wird nicht mit Operationsinstrumenten traktiert, da lediglich das zu resezierende Tumorgewebe gefasst und gespannt wird. Hieraus resultiert eine verminderte postoperative Schwellung sowie eine Reduktion postoperativer Schmerzen (Steiner, 1997).

Weiterhin von Vorteil gegenüber der konventionellen Chirurgie ist die ständige mikroskopische Betrachtung des Operationsgebietes. Es besteht so die Möglichkeit Tumorgewebe von gesundem Gewebe sehr viel besser zu unterscheiden als bei der üblichen Technik. Diese Tatsache und das veränderte Schneiderverhalten des Lasers im Tumorgewebe ermöglichen eine „Chirurgie nach Mass“, wobei der Tumor sehr präzise entlang seiner Ausdehnungsgrenzen mit adäquatem Sicherheitsabstand exzidiert werden kann (Steiner et al., 1994). Zur sicheren *in-sano*-Resektion können allseits entnommene Randstreifen zur histologischen Schnellschnittuntersuchung gegeben und im Bedarfsfall noch während der Primäroperation nachreseziert werden. Für Tumoren, deren Durchmesser mehr als ein Zentimeter beträgt, empfiehlt Steiner eine Resektion in mehreren Portionen, um eine angemessene Übersicht durch das Operationsmikroskop zu bewahren (Steiner, 1997). Diese Vorgehensweise widerspricht den traditionellen onkochirurgischen Prinzipien, da eine mögliche Aussaat von Tumorzellen unter allen Umständen vermieden werden soll. Trotz dieses Vorgehens konnte jedoch weder klinisch (Steiner et al., 1994), noch experimentell (Michashi et al., 1976) ein vermehrtes Auftreten von Lokal- oder Fernmetastasen festgestellt werden. Den möglichen Grund hierfür liefert Werner mit seinen Studien über die Einwirkung des Laserstrahls auf lebendes Gewebe. Seinen Ergebnissen zufolge werden die Lymphgefäße durch Einwirkung des CO<sub>2</sub>-Laserstrahls reversibel versiegelt, so dass die Verschleppung von Tumorzellen hierüber nur bedingt möglich ist (Werner, 1992).

Die bisherigen Erfahrungen mit der laserchirurgischen Resektion von Tumoren des oberen Aerodigestivtrakts haben gezeigt, dass es nur sehr selten zu postoperativen Komplikationen, wie beispielsweise Wundinfektionen kommt (Zeitels et al., 1994; Steiner et al., 1994; Panje et al., 1989). Als Ursachen hierfür werden einerseits die bereits genannte geringe mechanische Alteration des umliegenden Gewebes sowie andererseits die Lymph- und Blutgefäßversiegelung der gesamten Resektionsfläche verantwortlich gemacht. Hierdurch ist sowohl die Einwanderung von Entzündungsmediatoren nur gering als auch das Eindringen pathogener Keime erschwert (Steiner, 1997). Diese Eigenschaften werden auch für den gegenüber konventionellen Skalpellesektionen deutlich verlängerten Heilungsverlauf verantwortlich gemacht. Aber auch dieser stellte sich eher als Vorzug der Laserchirurgie heraus, da es nach der Heilungsphase von ca. 4-6 Wochen meist zu einer sehr guten, narbenarmen Defektauffüllung kommt und somit keine aufwendigen, komplikationsträchtigen Lappenplastiken erforderlich sind.

Als minimal invasive Therapiemethode ist das intra- oder postoperative Umsteigen vom Konzept der transoralen Laser-Mikrochirurgie auf jegliche andere Therapieform möglich. So

## 1. Einleitung

---

kann beispielsweise intraoperativ bei vorher nicht erkannter Tiefeninfiltration der Halsweichteile das Therapiekonzept geändert und die Operation konventionell von aussen fortgesetzt werden. Später sind im Falle eines Tumorrezidivs eine erneute Laserresektion ebenso wie eine radikalchirurgische Resektion oder konservative Massnahmen, wie Radio- und/oder Chemotherapie möglich (Steiner, 1997).

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ist die Operationsmorbidity durch die Komplikationsarmut verringert, weshalb die Patienten, wenn nötig, sehr schnell einer postoperativen Bestrahlungsbehandlung zugeführt werden können (Panje et al., 1989; Steiner et al., 1994).

Problematisch kann in Fällen einer ungünstigen Tumorlokalisation und -ausdehnung die Einstellbarkeit des Operationsgebietes sein (Davis et al., 1982; Steiner, 1997). Ist durch solche Umstände eine kurative Resektion nicht gewährleistet, muss die transorale Laserresektion als Kontraindikation angesehen werden. Ebenfalls können Grenzen durch die Tumorausdehnung erreicht werden. Besteht beispielsweise eine Tumordinfiltration der Arytenoidregion auf beiden Seiten, oder aber ein ausgedehntes Tumorwachstum in die Halsweichteile, ist unter funktionellen und onkologischen Aspekten eine alleinige transorale laserchirurgische Tumorresektion nicht mehr sinnvoll (Steiner, 1997).

Die transorale Lasermikrochirurgie wird, wie auch die konventionell funktionserhaltenden und radikalen Operationsmethoden, in der Regel mit einer ein- oder zweizeitigen funktionellen *Neck dissection* kombiniert.

Neben der kurativen Resektion von Malignomen der oberen Luft- und Speisewege kommt die Lasermikrochirurgie auch bei der palliativen Behandlung im Sinne eines Tumordebulking zur Anwendung. In den meisten Fällen geht es hierbei um den Erhalt des oberen Luft- und Speiseweges (Vermeidung einer Tracheostomie) bei multimorbiden Patienten mit infauster Prognose (Rudert, 1991).

Diese Indikation für die transorale Laserchirurgie hat sich im Gegensatz zur kurativen Behandlung von T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Tumoren des Larynx und Hypopharynx in vielen Kliniken durchgesetzt (Davis et al., 1981; Shapshay et al., 1983).

### 1.3.3 Radiatio und Chemotherapie

Unter den konservativen Behandlungsmethoden in der Krebstherapie sind die Bestrahlung und die Chemotherapie die gebräuchlichsten. Auch bei der Behandlung des Hypopharynxkarzinoms werden beide Therapieformen in verschiedenen Varianten

angewandt. In palliativen und kurativen Ansätzen werden Radio- und Chemotherapie für sich allein, nacheinander oder auch simultan kombiniert zum Einsatz gebracht (Wustrow et al., 1987; Jones, 1992; Schrader et al., 1998; Brizel et al., 1998)

Die als Standardtherapie beim Hypopharynxkarzinom geltende Methode ist nach wie vor die radikale Chirurgie kombiniert mit einer postoperativen Bestrahlung (Bier et al., 2000; Frank et al., 1994). Hierbei werden Primärtumorregion und Lymphabflussgebiete sobald wie möglich nach der Operation mit einer Gesamtdosis von ca. 60-70 Gy bestrahlt. Nach grossen radikalchirurgischen Eingriffen mit Defektdeckung durch Lappenplastiken kommt es nicht selten zu Verzögerungen des Bestrahlungsbegins, da zunächst postoperative Komplikationen wie Wundinfektionen und Fisteln ausheilen müssen. Die Indikation zur Nachbestrahlung wird von der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate (R<sub>0</sub>-Resektion und N-Stadium) abhängig gemacht (Frank et al., 1994).

Der Einsatz der alleinigen Bestrahlung wird von einigen Laryngologen als kurativer Ansatz beim Vorliegen von kleinen Hypopharynxkarzinomen im Frühstadium empfohlen. Hierbei steht vor allem der Funktionserhalt durch Vermeidung einer Laryngektomie im Vordergrund. In mehreren Studien konnten hiermit gute lokoregionäre Kontrollraten nachgewiesen werden (Jones, 1992; Million et al., 1981). Einschränkend muss hierbei gesagt werden, dass Frühformen des Hypopharynxkarzinoms eher selten diagnostiziert werden.

Eine alleinige Strahlentherapie bei grösserer Tumorausdehnung wird inzwischen ausschliesslich in palliativer Behandlungsabsicht bei Inoperabilität oder eine Operation ablehnenden Patienten angewendet. Die Ergebnisse einer solchen Vorgehensweise sind fast ausnahmslos schlecht. Die meisten Patienten versterben innerhalb von zwei Jahren (Düring et al., 1987).

Beim Einsatz von Chemotherapien zur Behandlung von Malignomen im Kopf- und Halsbereich werden vorzugsweise Polychemotherapien in mehreren Zyklen verabreicht. Die bislang am geeignetsten erscheinenden Substanzen sind Cisplatin, Carboplatin, Bleomycin, Mitomycin, 5-Fluorouracil und auch Methotrexat. Diese Substanzen sind bisher auf verschiedene Art und Weise (intravenös, intraarteriell, als Bolus) in unterschiedlichen Kombinationen appliziert worden (Volling et al., 1995; v.Scheel et al., 1996). Die Standardkombination, die sich bislang als wirkungsvollste herausgestellt hat, ist Cisplatin mit 5-Fluorouracil, wobei anstelle von Cisplatin auch das besser verträgliche Carboplatin verwendet werden kann (Jacobs et al., 1992; Forastiere et al., 1992).

## 1. Einleitung

---

Im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes wurde in zahlreichen Studien die Effektivität einer Induktionstherapie vor der definitiven Kombinationstherapie (Operation und Bestrahlung) untersucht. Auffallend hierbei war, dass für unterschiedliche Tumorlokalisationen im Kopf- und Halsbereich die präoperative Chemotherapie eine unterschiedlich gute Wirksamkeit zeigte. So kommt Volling aufgrund der Ergebnisse seiner Prospektivstudie zu dem Schluss, dass eine neoadjuvante Chemotherapie für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und Tonsille zu empfehlen sei, für Zungengrund- und Hypopharynxkarzinome jedoch nicht (Volling et al., 1995).

Weiterhin werden die oben genannten zytostatischen Substanzen zunehmend in Kombination mit einer Bestrahlungsbehandlung, entweder als adjuvante Therapie nach Operation oder als grundsätzlich konservativer Therapieansatz bei Inoperabilität eingesetzt. Untersuchungen zur Anwendung simultan verabreichter Radiochemotherapie haben erfolgversprechende Ergebnisse geliefert (Wustrow et al., 1987). Eine prospektive Phase-II-Studie, bei der an sich operable Hypopharynxkarzinome grösserer Ausdehnung mit einer simultanen Radio-Chemotherapie (Mitomycin C, 5FU, Folinsäure) und in einigen Fällen einer Salvageoperation behandelt wurden, zeigte eine 3-Jahres-Überlebensrate von 39% bei einer lokoregionären Rezidivfreiheit von 71%. Ein derartiges Ergebnis ist keinesfalls schlechter, als die Resultate nach operativer Standardtherapie mit postoperativer Radiatio (Schrader et al., 1998).

Ebenfalls vielversprechende vorläufige Ergebnisse hat der Einsatz einer neuen Substanzgruppe, der Taxoide, ergeben. Besonders das Zytostatikum Paclitaxel wurde in Kombination mit Cisplatin/Carboplatin und 5-Fluorouracil mit oder ohne simultane Bestrahlung in seiner Wirkung auf Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches untersucht und seine Anwendung zumindest in palliativer Absicht bei fortgeschrittenen oder rezidivierenden Tumoren empfohlen (Hussain et al., 1999).

Allgemein wird jedoch von HNO-Ärzten und Onkologen gefordert, die positiven Ergebnisse einzelner Studien mit denen zukünftiger randomisierter Prospektivuntersuchungen zu vergleichen, um den Stellenwert der Radio-Chemotherapie in der Behandlung von Kopf- und Halstumoren besser definieren zu können (Lütolf, 1998).

Zur kombinierten Radio-Chemotherapie gilt es anzumerken, dass bestimmte akute Nebenwirkungen, wie besonders die Mukositis der Mundschleimhaut verstärkt werden. Als weiterhin akute Nebenwirkung der Chemotherapie muss die Myelosuppression ebenso wie die Niereninsuffizienz (unter Cisplatin) beachtet werden (Forastiere et al., 1992). Als Spätschäden nach simultaner Therapie sind abhängig von der Strahlendosis u.a. chronische Larynxödeme beobachtet worden (Dietz et al., 1998).

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenauswahl

Die Krankenunterlagen aller Patienten, die von 1990 bis 1998 in den OP-Büchern der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg in Hamburg unter der Diagnose eines Hypopharynxkarzinomes geführt worden sind, wurden auf die im folgenden Kapitel beschriebenen Kriterien hin sorgfältig ausgewertet.

Die für jeden Patienten vorhandenen Krankenunterlagen bestehen aus der Krankenakte, die sämtliche Dokumente der stationären Aufenthalte umfasst sowie einer Ambulanzkarte, auf der die ambulanten Untersuchungen, beispielsweise zur Tumornachsorge, vermerkt sind.

Da bei allen Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines Tumors im Kopf-/Halsbereich in der oben genannten Abteilung zu diagnostischen Zwecken eine Panendoskopie in Allgemeinnarkose mit Probeexzisionen durchgeführt wird, sind mittels Durchschau der OP-Bücher auch jene Patienten erfasst worden, die später primär konservativ behandelt wurden. Dies waren im entsprechenden Zeitraum unter den Hypopharynxkarzinom-Patienten nur fünf. Der Grund für ein primär konservatives Vorgehen war in allen Fällen eine exzessive Tumorausdehnung kombiniert mit einem schlechten Allgemeinzustand.

Patienten, bei denen sich während der Auswertung der Krankenunterlagen eine andere Histologie als ein Karzinom, bzw. eine andere Primärlokalisierung als der Hypopharynx herausstellte, wurden nicht weiter berücksichtigt.

Neben der retrospektiven Auswertung der Krankengeschichte wurden alle Patienten, die noch erreichbar waren, zu einer erneuten Nachuntersuchung einbestellt. Die zur Tumornachsorge hier übliche Untersuchung wurde durch einen endoskopisch kontrollierten Methylenblau-Schluckversuch zur Bewertung der Schluckfunktion ergänzt. Zusätzlich wurde mit den Patienten ein Fragebogen ausgefüllt, der Fragen nach der posttherapeutischen Lebensqualität beinhaltete.

Alle in die Studie einbezogenen Patienten erfuhren die Primärtherapie bis spätestens Juni 1998, so dass eine minimale Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren gegeben war.

## **2. Patienten und Methoden**

---

### **2.2 Krankenblattrecherche**

Zur retrospektiven Beurteilung der Krankengeschichte aller Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom, die zwischen 1990 und 1998 behandelt worden sind, wurde sowohl die Krankenakte als auch die Ambulanzkarte zu Hilfe genommen.

Mittels eines vorher erstellten Erhebungsbogens wurden bestimmte Daten zum Krankheitsverlauf sorgfältig herausgearbeitet. Die Erhebungskriterien bezogen sich auf persönliche Daten der Patienten, Anamnese, Tumorausdehnung und -histologie, Metastasierung, Behandlungsmethode und Rezidive sowie auf Fragen zur posttherapeutischen Lebensqualität. Aufgrund der sorgfältigen Dokumentation in den Krankenunterlagen konnten die speziellen Fragen des Erhebungsbogens in gut vergleichbarer Art und Weise beantwortet werden.

### **2.3 Patientenbefragung**

Gemeinsam mit dem Verfasser wurde von allen zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten ein standardisierter Fragebogen beantwortet. Hierbei wurden Fragen nach dem derzeitigen gesundheitlichen Allgemeinzustand, der Belastungs- bzw. Arbeitsfähigkeit, der aktuellen Rauch- und Trinkgewohnheiten sowie detaillierte Fragen nach der posttherapeutischen Lebensqualität erörtert. Die speziellen Fragen zur Lebensqualität bezogen sich auf den Zeitraum direkt nach der Primärtherapie sowie auf die Gegenwart. Hierbei sollten die Patienten nach subjektivem Ermessen die Intensität ihrer Beschwerden zu den jeweiligen Zeitpunkten als schwach, mittelmässig oder stark angeben.

Speziell wurde nach Schluckbeschwerden, Gewichtsveränderung, Schmerzen, Dyspnoe, Dysphonie, Xerostomie, Dysgeusie, Bewegungseinschränkung im Schulter-, Hals- und Kieferbereich, Sprechproblemen, Ernährungsmodalitäten und persistierenden Fisteln gefragt.

### **2.4 Patientennachuntersuchung**

Zur genauen Bestimmung des aktuellen Zustandes der Patienten, sowohl in onkologischer als auch in funktionell qualitativer Hinsicht, wurden diejenigen Patienten, die noch erreichbar waren, telefonisch zu einer erneuten Tumornachsorgeuntersuchung einbestellt.

Von den 47 zwischen 1990 und 1998 behandelten Patienten waren dies 17, also 36%.

Die Nachuntersuchung beinhaltete neben der Inspektion und Palpation der Mundhöhle und konventioneller indirekter Laryngoskopie mit dem Spiegel, eine transnasale fiberoptische Endoskopie nach Lokalanästhesie der Nasenschleimhaut durch Privin-Tetracainwatte-Einlage. Zur Beurteilung der Schluckfunktion wurde während der flexiblen transnasalen Endoskopie ein Methylenblau-Schluckversuch durchgeführt (Brehmer et al., 1999). Hierbei wurde der Patient gebeten, einen kleinen Schluck mit Methylenblau verdünnten Mineralwassers (Verdünnung: 1 ml Methylenblau auf 10 ml Mineralwasser) in den Mund zu nehmen und auf Kommando herunterzuschlucken. Anhand der Anfärbung der endolaryngealen Schleimhaut ist der Schweregrad einer Aspirationsneigung abzuschätzen.

Zusätzlich wurde nach sorgfältiger Palpation der Halsweichteile eine B-Scan-Sonographie des Halses angeschlossen, um mögliche Metastasenrezidive zu erkennen.

### 2.5 Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose eines Malignoms der oberen Luft- und Speisewege vorstellig werden, erfahren alle etwa die gleiche Abfolge an diagnostischen Untersuchungen zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer Tumorerkrankung.

Neben einer obligaten sorgfältigen Anamneseerhebung und HNO-Spiegeluntersuchung erfolgt die genaue Inspektion des verdächtigen Bezirkes. Hierbei wird eine transnasale fiberoptische Endoskopie in Lokalanästhesie durchgeführt, um die Ausdehnung des tumorverdächtigen Bereiches möglichst präzise bestimmen zu können. Liegt der Befund gut erreichbar, beispielsweise im Oropharynx oder der Mundhöhle, wird die Entnahme einer Biopsie in Lokalanästhesie versucht.

Die weitere Diagnostik erfolgt dann nach der stationären Aufnahme des Patienten, die umgehend erfolgen sollte. Hierzu gehört in erster Linie die Panendoskopie in Allgemeinanästhesie. Hierbei kann relativ genau die Ausbreitung des tumorverdächtigen Befundes bestimmt werden und gezielte Probeexzisionen zur histologischen Bearbeitung entnommen werden. Weitere obligate Diagnoseverfahren in Form einer Röntgenuntersuchung des Thorax sowie der Sonographie des Abdomen und der Halsweichteile mit Feinnadelpunktionen metastasenverdächtiger Befunde sind ebenso Bestandteil der prätherapeutischen Diagnostik, wie eine enggeschichtete Computertomographie und/oder Kernspintomographie von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur. Hierdurch kann häufig die Tumorfiltrationstiefe abgeschätzt und eine eventuelle Infiltration von beispielsweise Knorpel oder Blutgefäßen verifiziert werden.

## 2. Patienten und Methoden

---

Nach Vorliegen aller im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik erhobener Befunde erfolgt die Therapieplanung. Hierbei wird neben den onkologischen Aspekten besonders der Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten sowie mögliche bestehende internistische Vorerkrankungen in die Entscheidungsfindung mit einbezogen. In einem ausführlichen Gespräch wird der Patient, möglichst in Gegenwart seiner Angehörigen, über die Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. Üblicherweise wird prätherapeutisch eine perkutane Nährsonde (PEG) angelegt.

Ist ein kurativer Therapieansatz technisch durchführbar und onkologisch sinnvoll, steht beim Hypopharynxkarzinom in der Regel die operative Tumoresektion mit Halslymphknotenentfernung im Vordergrund. Je nach Ausdehnung des Primärtumors und Metastasierungsstatus wird eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie angeschlossen.

Seit Beginn der 90er Jahre erfolgt in der HNO-Abteilung des Klinikum Nord Heidelberg die Tumoresektion eines Hypopharynxkarzinoms der Grössen T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> mittels transoraler Lasermikrochirurgie. Die Indikation zum Einsatz dieser Methode wurde, gestützt von mehreren Publikationen (Steiner, 1987; Zeitels et al., 1994) und mit zunehmender eigener Erfahrung im Umgang mit dem CO<sub>2</sub>-Laser, im Laufe der letzten Jahre zunehmend auch auf grössere Tumoren mit adäquater Lokalisation ausgedehnt. Die Grenzen der transoralen Laserresektion mit kurativer Intention müssen von Fall zu Fall individuell gesetzt werden. Die transorale Resektion verbietet sich bei einer Tumordinfiltration beider Aryknorpel oder des Ösophagummundes. Auch bei ausgedehnter Halsweichteilinfiltation oder unzureichender endoskopischer Einstellbarkeit des Tumors ist die Laserresektion nicht indiziert. Die endoskopische Einstellbarkeit des Befundes kann oftmals durch die Relaxation des Patienten und ggf. durch eine präoperative Zahnsanierung verbessert werden.

Bis November 1993 wurde das CO<sub>2</sub>-Lasengerät *Laser 450 XL* der Firma Coherent verwendet. Von da an kam der *Zeiss Opmilas CO<sub>2</sub> 30* zum Einsatz. Es handelt sich hierbei um einen CO<sub>2</sub>-Laser mit der üblichen Wellenlänge von 10,6 µm und einer verstellbaren Leistung von 0,25 bis 30 Watt. Bei der Resektion von Tumoren im Hypopharynx wird meistens in einem Abstand von ca. 40 cm und einer Leistung zwischen 4-7 Watt eine Leistungsdichte (PD) von etwa 2000 W/cm<sup>2</sup> erreicht. Bei diesem Gerät sind verschiedene Pulseinstellungen möglich. Zur Tumorpräparation wird in der Regel eine Frequenz von 60 Hz eingestellt, zur Durchtrennung von Tumorgewebe ein Dauerpuls mit hoher Leistung.

Die Installation des Lasergerätes erfolgt an das Zeiss Operationsmikroskop *Opmi MD*. Zur permanenten Rauchabsaugung während des Laserbetriebs wird das *Smoke Evacuation System for Surgical Use (Susy)* eingesetzt.

Kommt eine laserchirurgische Tumorresektion aus den oben genannten morphologischen Gründen nicht in Betracht oder stösst diese Art der operativen Behandlung beim Patienten auf Ablehnung, wird geprüft, welche weiteren Therapieoptionen bestehen. Liegt bei ausgeprägtem Tumorwachstum ein hinreichend guter Allgemeinzustand vor und ist der Patient internistischerseits narkosefähig, wird in kurativer Absicht ein konventionell-chirurgischer Eingriff mit partieller oder totaler Larynx- und Hypopharynxresektion durchgeführt. Sollte zur Defektdeckung eine lokale Lappenplastik nicht ausreichen, wird die Kontinuität der Schluckstrasse mittels Magenhochzug oder freiem Jejunuminterponat wieder hergestellt. Ein solcher Eingriff fand bei dem hier nachuntersuchten Patientenkollektiv nur zweimal statt.

Ein so ausgedehnter und belastender Eingriff ist jedoch bei dem ohnehin häufig eingeschränkten allgemeinen Gesundheitszustand vieler Hypopharynxkarzinom-Patienten nicht immer sinnvoll und wird auch oftmals von den Patienten abgelehnt.

Eine Alternative ist dann in palliativen Behandlungsmassnahmen zu sehen. Hierbei kommt die laserchirurgische Tumorverkleinerung zur Freihaltung der Luft- und Speisewege in Betracht. So kann die persistente Anlage eines Tracheostomas und einer PEG-Sonde hinausgezögert oder vermieden werden. Im Anschluss an eine derartige Tumorverkleinerung wird nach Möglichkeit eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt.

In Fällen, in denen beispielsweise ein zu hohes Narkoserisiko oder die Ablehnung einer operativen Behandlung von Seiten des Patienten besteht, kommt eine ausschliesslich konservative (Palliativ)therapie mit Radio- und/oder Chemotherapie zum Einsatz. Im untersuchten Kollektiv betraf dies fünf Patienten.

Die beiderseitige Halslymphknotenausräumung ist obligater Bestandteil eines kurativen Therapiekonzeptes. Die Durchführung einer selektiven oder modifiziert radikalen *Neck dissection* bei angemessener onkologischer Situation hat sich gegenüber der radikalen *Neck dissection* seit vielen Jahren in unserer Abteilung durchgesetzt. Der Eingriff wird bei laserchirurgischem Vorgehen üblicherweise sieben bis zehn Tage nach der primären Tumoroperation durchgeführt. Besteht bereits makroskopisch eine Metastasierung oder wird diese durch die intraoperative Schnellschnittuntersuchung aufgedeckt, wird die Operation auf die supraclaviculäre und posteriore Halsregion der entsprechenden Seite ausgedehnt.

Im Falle einer bereits bestehenden regionalen Metastasierung oder einer Primärtumorgrösse der Kategorie T<sub>4</sub> wird, sobald die postoperative Wundheilung es zulässt, eine adjuvante Strahlentherapie angeschlossen. Hierbei wird die Primärtumorregion sowie der Bereich der Lymphabflusswege mit einer Gesamtdosis von ca. 60 Gy über 5-6 Wochen bestrahlt. Befindet

## 2. Patienten und Methoden

---

sich der Patient in einem ausreichendem Allgemeinzustand, wird diese Anschlussbehandlung in der Regel ambulant durchgeführt.

Liegt keine sichere R<sub>0</sub>-Resektion des Primärtumors oder der Metastasen vor, wird die Durchführung einer simultanen Radiochemotherapie angestrebt. Dies geschieht ebenso beim histologischen Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa im Halslymphknotenpräparat. Hierzu werden die Zytostatika Cisplatin, oder bei eingeschränkter Nierenfunktion auch Carboplatin, am Tag 1 sowie eine 24-stündige Dauerinfusion mit 5-Fluorouracil von Tag 1 bis 5 parallel zur Radiatio eingesetzt. Dieses Schema wird in insgesamt vier Zyklen verabreicht, wobei nach dem zweiten Zyklus die Bestrahlung bereits abgeschlossen ist (s. Tabelle 1).

| Woche     | 1       | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       | 8       | 11      |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Radiatio  | Tag 1-5 |         |         |
| Cisplatin | Tag 1   |         |         |         | Tag 1   |         | Tag 1   | Tag 1   |
| 5-FU      | Tag 1-5 |         |         |         | Tag 1-5 |         | Tag 1-5 | Tag 1-5 |

**Tabelle 1:** *Schema bei simultaner Radiochemotherapie*

Die Tumorpatienten werden nach Abschluss der Primärtherapie in regelmässigen Abständen zur Kontrolluntersuchung einbestellt. Bei der Durchführung einer ambulanten Strahlentherapie erfolgt die erste Kontrolluntersuchung bereits nach der Hälfte der Bestrahlungszeit. Innerhalb der ersten drei Jahre nach der Primärtherapie finden die Nachuntersuchungen in 3-monatigen Abständen statt, bei bestehender Tumorfreiheit dann im 6-monatigen- und nach fünfjähriger Rezidivfreiheit in 12-monatigem Rhythmus. Die Indikation zur Kontrollendoskopie in Allgemeinanästhesie wird je nach Ausgangsbefund und Verlauf gestellt.

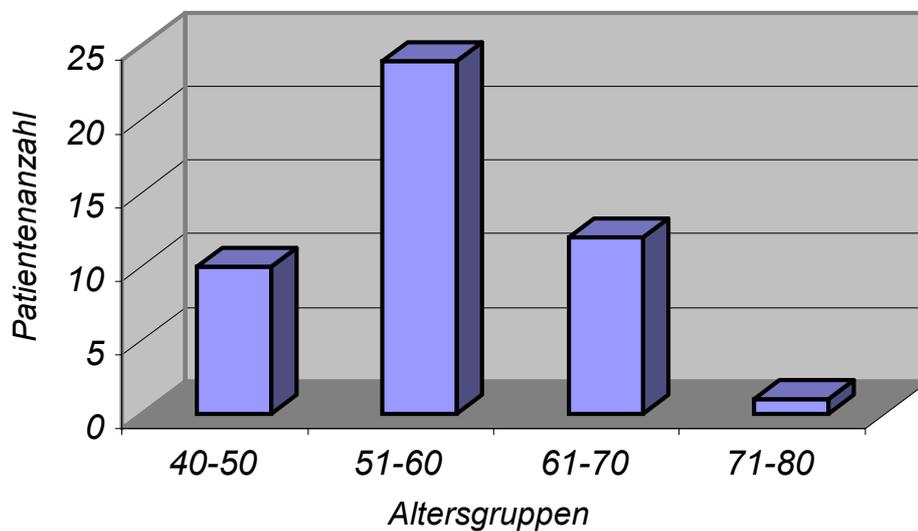
### 2.6 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen Juni 1990 und Juni 1998 wurden siebenundvierzig Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom behandelt. Somit war in allen Fällen ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens zwei Jahren nach Therapieabschluss gegeben, sofern die Überlebenszeit der

einzelnen Patienten dies zuliess. Die längste Nachbeobachtungsdauer liegt in einem Fall bei genau zehn Jahren.

### 2.6.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 55,8 Jahren, wobei der jüngste Patient 43 und der älteste 78 Jahre alt war. Die meisten Patienten befanden sich bei der ersten Vorstellung im fünften Dezenium.



**Abbildung 1:** Altersverteilung (n=47)

Die Geschlechterverteilung zeigte ein deutliches Überwiegen der Männer: 76,6% Männer; 23,4% Frauen.

### 2.6.2 Symptomatik und Risikofaktoren

Der Anteil der Patienten, bei denen progrediente, einseitige Schluckschmerzen Anlass zur Untersuchung waren, belief sich auf 57%. Häufig waren die Schluckschmerzen von ausstrahlenden Otagien begleitet. In 13% der Fälle wurde zeitgleich mit der Odynophagie eine Halsschwellung der betroffenen Seite festgestellt. In 30% war eine zervikale Schwellung

## 2. Patienten und Methoden

---

das Leitsymptom. In wenigen Fällen wurden Beschwerden wie reine Dysphagie, Dysphonie, Hämoptysen und Dyspnoe angegeben. In zwei Fällen wurde die Diagnose als Zufallsbefund gestellt.

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Symptombeginn und histologischer Diagnosesicherung betrug 2,8 Monate, wobei in fast allen Fällen der exakte Zeitpunkt des Beschwerdebeginns nicht mehr ermittelt werden konnte. Zwischen ambulanter Erstvorstellung und histologischer Diagnosesicherung sind in keinem Fall mehr als zehn Tage vergangen.

In allen Fällen wurde ein starker Nikotinabusus über mehrere Jahrzehnte angegeben. Sechs von siebenundvierzig Patienten berichteten bei der stationären Aufnahme trockene Alkoholiker zu sein. Bei allen anderen Patienten bestand ein erheblicher Alkoholmissbrauch. Die genaue Menge des innerhalb der letzten Jahre konsumierten Alkohols liess sich jedoch nicht ermitteln, da die Angaben zu ungenau oder zweifelhaft waren.

Als mögliche weitere Risikofaktoren waren in jeweils einem Fall die langjährige Exposition gegenüber Metallstaub und gegenüber Quecksilber sowie in drei weiteren Fällen eine Jahre zuvor durchgeführte Strahlentherapie der Halsregion festgestellt worden. Die Bestrahlung erfolgte bei einem Patienten wegen eines CUP-Syndroms der Gegenseite neun Jahre vor der Diagnosestellung des Hypopharynxkarzinoms, in einem weiteren Fall wegen eines Tonsillenzarzinoms der Gegenseite zehn Jahre vorher, bei dem dritten Patienten wegen einer angeblichen Lymphdrüsenhypertrophie bereits achtunddreissig Jahre zuvor. Bei allen fünf Patienten bestand jedoch zusätzlich ein erheblicher Alkohol- und Nikotinabusus.

Auch die bei Diagnosestellung bestehenden Vor- oder Parallelerkrankungen wurden ermittelt. Bei 40,4% der Patienten bestanden kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, gefolgt von pulmonalen (14,8%) und hepatischen (12,7%). Mit der Häufigkeit von jeweils 10,6% waren im untersuchten Patientenkollektiv neurologische, gastrointestinale und neoplastische Nebenerkrankungen vertreten. Bei 16 Patienten (34%) wurden keinerlei Nebenerkrankungen verzeichnet. In den meisten Fällen lagen mehrere chronische Krankheitszustände bei ein und demselben Patienten nebeneinander vor.

| Erkrankung       | %    |
|------------------|------|
| kardiovaskulär   | 40,4 |
| pulmonal         | 14,9 |
| hepatisch        | 12,8 |
| neurologisch     | 10,6 |
| neoplastisch     | 10,6 |
| gastrointestinal | 10,6 |
| endokrin         | 2,1  |
| keine            | 34,0 |

**Tabelle 2:** *Vorkommen von Nebenerkrankungen*

## 2.7 Tumorstatus

### 2.7.1 Histologie

Die histologische Untersuchung des Tumorgewebes ergab mit einer Ausnahme jeweils ein Plattenepithelkarzinom. Diese waren von unterschiedlicher Verhornung und Differenzierung. Bei einem Patienten wurde ein lymphoepitheliales Karzinom vom Schmincke-Typ diagnostiziert.

Unter den Plattenepithelkarzinomen fand sich das undifferenzierte (Grad III) am häufigsten mit 50%, gefolgt vom mässig differenzierten (Grad II) mit 41,3%. In nur vier Fällen (8,7%) war eine hohe Differenzierung festzustellen.

Die Verhornungstendenz der Karzinome ist im untersuchten Patientengut relativ gleichmässig verteilt. Den grössten Anteil machen die gering verhornenden Plattenepithelkarzinome mit 41,3% aus. Es folgen die nicht verhornenden mit 30,4% und die verhornenden Karzinome mit 28,3%. (s. Tabelle 3)

## 2. Patienten und Methoden

---

|        | verhornend | gering<br>verhornend | nicht<br>verhornend | gesamt |
|--------|------------|----------------------|---------------------|--------|
| G1     | 2          | 2                    | 0                   | 4      |
| G2     | 4          | 11                   | 4                   | 19     |
| G3     | 7          | 6                    | 10                  | 23     |
| gesamt | 13         | 19                   | 14                  |        |

**Tabelle 3:** *Differenzierungsgrad und Verhornung*

### 2.7.2 Tumorlokalisation und –ausdehnung

Die Auswertung der Tumorlokalisation ergab, dass 29,8% der Tumoren auf den Hypopharynx begrenzt waren, 31,9% auf eine Nachbarregion und 38,4% auf mehrere Nachbarregionen übergingen.

Die auf den Hypopharynx beschränkten Tumoren wiesen alle ein Wachstum im Bereich des Sinus piriformis auf. In wenigen Fällen bestand eine Ausdehnung auf die Rachenhinterwand oder die Postkrikoidregion.

Die am häufigsten betroffene Nachbarregion war mit 21,3% der Kehlkopf. Bei mehreren befallenen Nachbarregionen kam die Kombination von Zungengrund und kranialen Pharynxabschnitten mit 14,8% am häufigsten vor.

Bei insgesamt neun Patienten bestand ein Tumorwachstum des Primärtumors nach kontralateral. Diese Ausbreitung erfolgte in drei Fällen innerhalb des Hypopharynx (über Rachenhinterwand oder Postkrikoidregion), ebenfalls in drei Fällen über den Befall der kranialen Pharynxabschnitte (Rachenhinterwand und weicher Gaumen) und zweimal über den Zungengrund. Bei einem Patienten kam es zur Infiltration der Gegenseite im Bereich der Aryregion des Larynx.

|          | n  | %    |
|----------|----|------|
| Hx       | 14 | 29,8 |
| L        | 10 | 21,3 |
| Ö        | 2  | 4,3  |
| Hw       | 1  | 2,1  |
| Z        | 1  | 2,1  |
| kP       | 1  | 2,1  |
| kP+L     | 3  | 6,4  |
| Z+L      | 2  | 4,3  |
| Z+kP     | 7  | 14,9 |
| Z+L+kP   | 2  | 4,3  |
| Z+L+kP+H | 2  | 4,3  |
| w        |    |      |
| kP+L+Ö   | 1  | 2,1  |
| kP+Ö     | 1  | 2,1  |

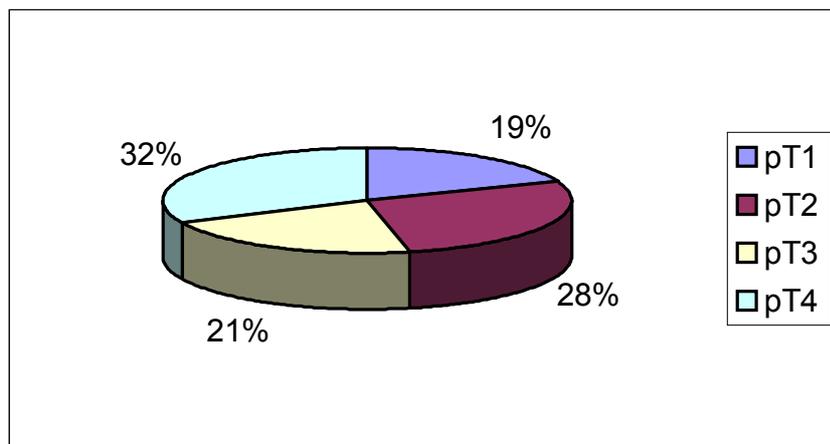
**Tabelle 4:** *Verteilung der Tumorausdehnung* (Ausdehnung auf: Hx = **nur** Hypopharynx, L = Larynx, Ö = Ösophagus, Hw = Halsweichteile, Z = Zungengrund, kP = kraniale Pharynxabschnitte)

### 2.7.3 Tumorstadium und Metastasierung

Die im untersuchten Patientengut festgestellte Verteilung der T-Stadien (TNM-Klassifikation, 5. Auflage, 1997) zeigte mit fast 50% einen auffallend hohen Anteil an Tumoren der Kategorien T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> (Abb.2). Bei 15 Patienten (31,9%) lag jedoch ein T<sub>4</sub>-Stadium vor und bei 10 Patienten (21,3%) die Kategorie T<sub>3</sub>. Das Stadium T<sub>2</sub> wurde in 13 (27,7%) und T<sub>1</sub> in 9 Fällen (19,1%) ermittelt.

## 2. Patienten und Methoden

---



**Abbildung. 2:** *Verteilung der T-Stadien*

Bei 10 Patienten (21,3%) wurden keinerlei Halslymphknotenmetastasen gefunden. Unter den N+ Stadien (78,7%) war die N<sub>2b</sub>-Kategorie, bei der multiple Metastasen ipsilateral vorliegen, mit 34% eindeutig überwiegend. Es folgten die Stadien N<sub>2c</sub> und N<sub>3</sub> mit jeweils 14,9%, dahinter N<sub>1</sub> (5%) und N<sub>2a</sub> (2%).

Die Patienten ohne Lymphknotenmetastasen waren über alle T-Kategorien gleichmässig verteilt. Das Stadium N<sub>2b</sub> wurde am häufigsten unter den T<sub>4</sub>-Tumoren gefunden.

Unter den 37 N+ Stadien ergab die histologische Untersuchung in 22 Fällen (59,5%) eine kapselübergreifende Weichteilinfiltration oder eine Lymphangiosis carcinomatosa, in elf Fällen (29,7%) eine auf die Lymphknoten beschränkte Metastasierung. In weiteren vier Fällen konnte keine Aussage über die Infiltration gemacht werden, da die entsprechenden Patienten nicht operiert wurden.

|                  | pT <sub>1</sub> | pT <sub>2</sub> | pT <sub>3</sub> | pT <sub>4</sub> | gesamt n | gesamt % |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|----------|
| pN <sub>0</sub>  | 2               | 3               | 3               | 2               | 10       | 21,3     |
| pN <sub>1</sub>  | 2               | 3               | 0               | 0               | 5        | 10,6     |
| pN <sub>2a</sub> | 0               | 1               | 0               | 1               | 2        | 4,3      |
| pN <sub>2b</sub> | 3               | 5               | 2               | 6               | 16       | 34       |
| pN <sub>2c</sub> | 0               | 1               | 3               | 3               | 7        | 14,9     |
| pN <sub>3</sub>  | 2               | 0               | 2               | 3               | 7        | 14,9     |
| gesamt n         | 9               | 13              | 10              | 15              |          |          |
| gesamt %         | 19,1            | 27,7            | 21,3            | 31,9            |          |          |

**Tabelle 5:** Verteilung der T- und N-Stadien

Die Verteilung auf das Klassifikationssystem der UICC zeigte ein eindeutiges Überwiegen in den Stadien III und IV von 89,3%.

|           | n  | %    |
|-----------|----|------|
| Stadium 1 | 2  | 4,3  |
| Stadium 2 | 3  | 6,4  |
| Stadium 3 | 8  | 17,0 |
| Stadium 4 | 34 | 72,3 |

**Tabelle 6:** Verteilung der UICC-Stadien

Eine Fernmetastasierung wurde bei der primären Ausbreitungsdiagnostik in lediglich einem Fall diagnostiziert. Hier handelte es sich um multiple Lebermetastasen beider Leberlappen bei einem T<sub>3</sub> N<sub>2b</sub>- Tumor des rechten Sinus piriformis mit Infiltration des Hemilarynx.

## 2. Patienten und Methoden

---

### 2.7.4 Zweitkarzinome

Bei fünf der 47 Patienten (10,6%) fand sich im Rahmen der Primärdiagnostik ein Zweitkarzinom. In zwei Fällen handelte es sich um einen T<sub>1</sub>- bzw. T<sub>2</sub>-Tumor der jeweils kontralateralen Tonsille. Zwei weitere Zweitkarzinome wurden im Ösophagus - einmal im oberen Drittel (T<sub>1</sub>) und einmal zirkulär wachsend im unteren Drittel - entdeckt. Im fünften Fall lag zusätzlich ein T<sub>3</sub>-Karzinom des Larynx vor. In allen Fällen handelte es sich histologisch um ein Plattenepithel-Karzinom.

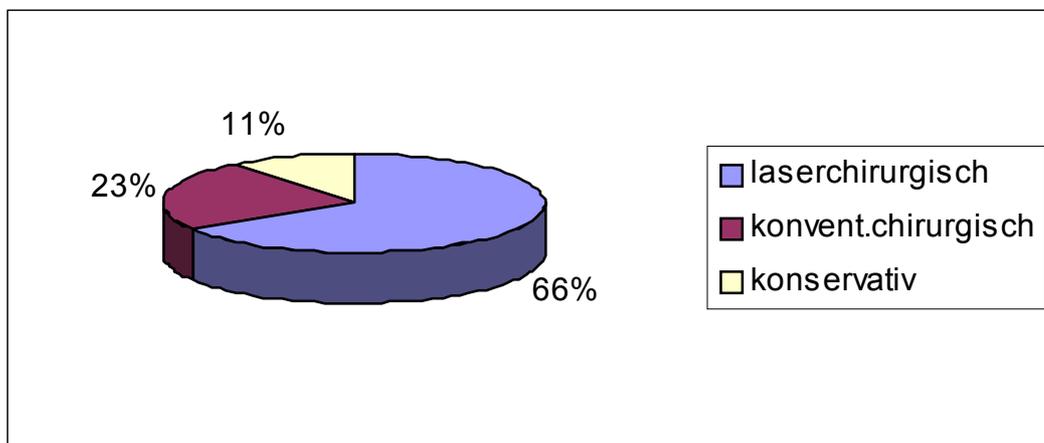
Bei einem Patienten war bereits zehn Jahre zuvor ein Plattenepithelkarzinom der kontralateralen Tonsille und neun Jahre später ein Lymphknotenmetastasen-Rezidiv operiert worden, so dass das Hypopharynxkarzinom als spätes Zweitkarzinom gelten muss.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Therapiemassnahmen

Alle 47 nachuntersuchten Patienten hatten sich innerhalb des angegebenen Zeitrahmens in der o.g. Abteilung der primären Therapie unterzogen. Je nach Tumorstatus und Allgemeinzustand des Patienten wurde individuell die am effektivsten erscheinende Behandlungsstrategie ausgewählt.

Es wurden in kurativer Absicht 26 Patienten (55,3%) transoral lasermikrochirurgisch und 9 Patienten (19,1%) klassisch operiert. In 5 Fällen (10,6%) wurde ein laserchirurgisches und in zwei Fällen (4,3%) ein konventionell-chirurgisches Tumordebulking mit palliativer Intention durchgeführt. In fünf weiteren Fällen erfolgte in palliativer Absicht eine konservative Behandlung. Somit wurden 35 Patienten (74,5%) mit kurativer Zielsetzung und 12 Patienten (25,5%) palliativ behandelt.



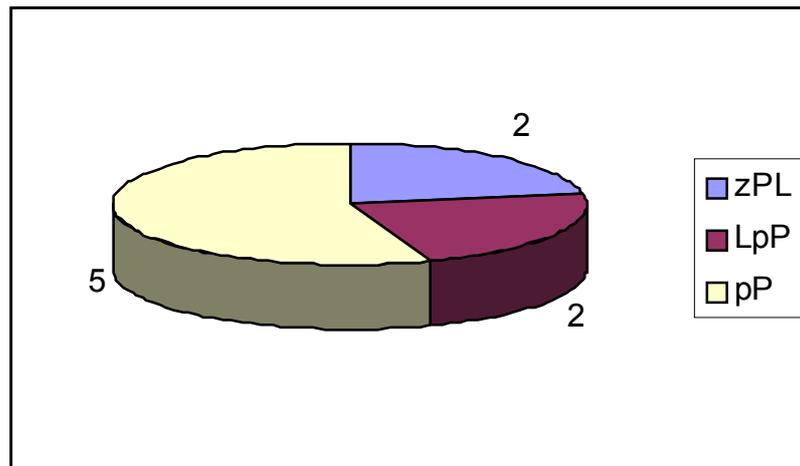
**Abbildung 3 :** *Verteilung der Therapiemethoden*

In der weiteren Darstellung der Ergebnisse werden zunächst nur die in kurativer Absicht behandelten Patienten berücksichtigt. Auf die zwölf palliativ behandelten Patienten wird in einem separaten Abschnitt des Ergebniss-Teils eingegangen.

### 3. Ergebnisse

---

Bei zwei der neun Patienten, die sich einer klassischen Tumoroperation unterzogen, musste eine zirkuläre Pharyngolaryngektomie - in einem Fall mit Magenhochzug, im anderen Fall mit Jejunuminterponat- durchgeführt werden. In zwei weiteren Fällen, wurde eine Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie kombiniert. Bei den übrigen fünf Patienten war eine Pharynxteilresektion ausreichend, um den Tumor komplett zu entfernen.



**Abbildung 4:** Verteilung der angewandten konventionell-chirurgischen Operationsmethoden (n=9) (zPL= zirkuläre Pharyngolaryngektomie, LpP= Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie, pP=partielle Pharynxresektion)

Mit einer Ausnahme wurde bei allen 35 Patienten eine ein- oder beidseitige *Neck dissection* als Bestandteil der Primärtherapie durchgeführt. Diese erfolgte bei laserchirurgischem Vorgehen meist zweizeitig zum Primäreingriff. In der Mehrzahl wurde eine selektive Operation der radikalen *Neck dissection* vorgezogen.

Insgesamt 26 Patienten (74,3%) mussten sich einer adjuvanten Therapie unterziehen. Von den laserchirurgisch operierten Patienten wurden drei (11,5%) simultan radiochemotherapiert und 16 (61,5%) nur nachbestrahlt. Bei zwei Patienten musste wegen Unverträglichkeit die Bestrahlungsbehandlung vorzeitig abgebrochen werden. Sieben Patienten (26,9%) erhielten keine weitere Zusatztherapie, wobei in einem Fall die empfohlene Radiatio abgelehnt wurde.

Von den klassisch operierten Patienten erhielten sechs (66,6%) eine simultane Radiochemotherapie und einer (11,1%) eine adjuvante Radiatio. In zwei Fällen (22,2%)

konnte keine adjuvante Therapie durchgeführt werden, da ein Patient bereits zehn Jahre zuvor bestrahlt worden war und ein anderer die Therapie ablehnte.

Eine singuläre adjuvante Chemotherapie wurde in keinem Fall durchgeführt.

|                       | kombinierte<br>Radiochemotherapie | Radiatio | keine adjuvante<br>Therapie |
|-----------------------|-----------------------------------|----------|-----------------------------|
| laserchirurgisch      | 3                                 | 16       | 7                           |
| konv.-<br>chirurgisch | 6                                 | 1        | 2                           |

**Tabelle 7:** Adjuvante Therapien bei den in kurativer Absicht operierten Patienten (n=26)

### 3.1.1 T- und N-Stadien-Verteilung

Hinsichtlich der Tumorgrösse fand sich eine relativ ausgeglichene Verteilung über alle T-Stadien. Allerdings überwogen bei den laserchirurgisch operierten Patienten die Stadien T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>, bei den konventionell operierten die Stadien T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>.

Die Häufigkeit der unterschiedlichen N-Stadien war in beiden Therapiegruppen ähnlich. Bei ca. einem Viertel der Patienten fanden sich keine Halslymphknotenmetastasen. Sowohl bei den laserchirurgisch als auch bei den klassisch operierten war das Stadium N<sub>2b</sub> am häufigsten vertreten.

### 3. Ergebnisse

| T-Stadium       | laserchirurgisch |      | konv.-chirurgisch |      |
|-----------------|------------------|------|-------------------|------|
|                 | n                | %    | n                 | %    |
| T <sub>1</sub>  | 8                | 30,8 | 1                 | 11,1 |
| T <sub>2</sub>  | 10               | 38,5 | 2                 | 22,2 |
| T <sub>3</sub>  | 5                | 19,2 | 4                 | 44,4 |
| T <sub>4</sub>  | 3                | 11,5 | 2                 | 22,2 |
| N-Stadium       |                  |      |                   |      |
| N <sub>0</sub>  | 7                | 26,9 | 2                 | 22,2 |
| N <sub>1</sub>  | 4                | 15,4 | 1                 | 11,1 |
| N <sub>2a</sub> | 0                | 0    | 0                 | 0    |
| N <sub>2b</sub> | 9                | 34,6 | 4                 | 44,4 |
| N <sub>2c</sub> | 3                | 11,5 | 1                 | 11,1 |
| N <sub>3</sub>  | 3                | 11,5 | 1                 | 11,1 |

**Tabelle 8:** T- und N-Stadienverteilung auf die unterschiedlichen Therapiemethoden mit kurativer Zielsetzung

#### 3.1.2 In sano-Resektionen

Die endgültige histologische Aufarbeitung der Operationspräparate ergab bei den 26 laserchirurgisch behandelten Patienten in 22 Fällen (84,6%) eine *in sano*-Resektion (R<sub>0</sub>). In den übrigen vier Fällen (15,4%) war, trotz negativer intraoperativer Schnellschnitte, in der endgültigen histologischen Untersuchung noch Tumorgewebe innerhalb der resezierten Randstreifen nachweisbar, wobei es sich in einem Fall lediglich um eine Dysplasie Grad III handelte.

Unter den neun klassisch operierten Patienten lag in nur einem Fall eine R<sub>1</sub>-Resektion vor. Bei diesem primär transoral operierten Patienten wurde nach der transoralen Nachresektion, die erneut nicht *in sano* erfolgt war, eine zweite Nachresektion über eine laterale Pharyngotomie von aussen durchgeführt. Die histologische Untersuchung dieses Nachresektates war dann endgültig negativ. In den übrigen acht Fällen (88,9%) war mikroskopisch kein Tumorgewebe mehr nachzuweisen.

Bei histologischem Nachweis von verbliebenem Tumorgewebe im Nachresektat erfolgte in drei von fünf Fällen die Nachresektion laserchirurgisch in einer zweiten Sitzung mit der noch ausstehenden *Neck dissection* zusammen. In den beiden übrigen Fällen war die *Neck dissection* bereits mit der Primärtumor-Operation durchgeführt worden, so dass ein separater Eingriff - einmal transoral laserchirurgisch und einmal über eine laterale Pharyngotomie - zur endgültigen *in sano*-Resektion erfolgen musste.

#### 3.1.3 *Neck dissection*

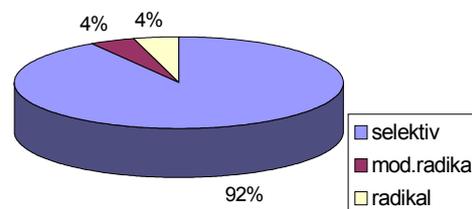
Bei allen 35 Patienten wurde als Bestandteil der Primärtherapie eine *Neck dissection* durchgeführt. In einem Fall wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes bei klinischem N<sub>0</sub>-Hals zunächst auf die Lymphknotenausräumung verzichtet. Diese musste jedoch nach 12 Monaten wegen Entwicklung einer Spätmetastase nachgeholt werden.

In den meisten Fällen erfolgte die *Neck dissection* bei laserchirurgischer Therapie in einer zweiten Sitzung, bei der klassischen Operation einzeitig zur Resektion des Primärtumors.

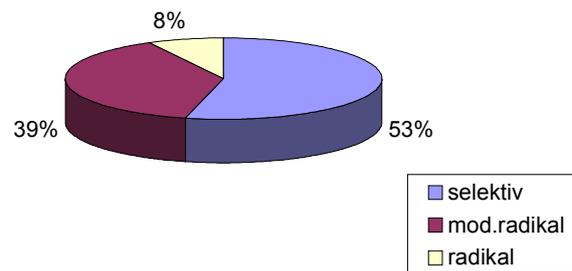
In zwölf von 35 Fällen wurde eine einseitige *Neck dissection* durchgeführt, in den übrigen 23 Fällen beidseitig. Insgesamt wurden also 58 Halsseiten operiert. Hierunter wurde an 48 Halsseiten (82,8%) eine selektive, teilweise erweiterte, an sieben Halsseiten (12,1%) eine modifiziert radikale und an drei Seiten (5,2%) eine radikale *Neck dissection* durchgeführt.

Bei einem Patienten gelang aufgrund einer ausgedehnten Gefässinfiltration der Metastase nur eine R<sub>2</sub>-Resektion.

In der Lasergruppe wurden 92% selektiv und jeweils 4% modifiziert radikal und komplett radikal an den Halslymphknoten operiert. Von den konventionell operierten Patienten wurden 53% selektiv, 39% modifiziert radikal und 8% radikal behandelt.



**Abbildung 5:** *Neck dissection* bei Laserresektion



**Abbildung 6:** Neck dissection bei konventioneller Resektion

#### 3.1.4 Tracheostomie

Insgesamt mussten 25 Patienten (53,2%) tracheostomiert werden. Hierunter waren 23 Tracheostomien geplant und erfolgten zusammen mit der primären Tumoroperation, zweimal musste notfallmässig tracheostomiert werden.

Von den 35 Patienten, die in kurativer Absicht operiert wurden, erfolgte bei 17 (48,6%) eine Tracheostomie, hiervon zwölfmal (46,2%) im Rahmen einer Laserresektion. Die fünf larynxerhaltend operierten Patienten aus der konventionell behandelten Gruppe wurden alle tracheostomiert (100%). Von den laserchirurgisch behandelten Patienten musste einer notfallmässig postoperativ tracheostomiert werden, da es zu einer schwellungsbedingten akuten Dyspnoe gekommen war. Die geplanten Tracheostomien wurden je nach Resektionsumfang als Vorsichtsmassnahme zur Vermeidung einer Aspiration bei einer möglichen Nachblutung durchgeführt.

Die durchschnittliche Dauer bis zum Stomaverschluss betrug bei den laserchirurgisch behandelten Patienten 60 Tage. In vier Fällen wurde aus unterschiedlichen Gründen kein Stomaverschluss durchgeführt. Von den fünf konventionell-chirurgisch behandelten Patienten, die tracheostomiert wurden, konnte bei zweien das Stoma nicht wieder verschlossen werden. In den übrigen zwei Fällen betrug die Zeit bis zum Verschluss 30 bzw. 99 Tage.

### 3.1.5 Operationsdauer

Die durchschnittliche Dauer der 26 laserchirurgischen Tumorresektionen betrug 150 Minuten. Die Dauer der neun konventionell-chirurgischen Eingriffe war im Durchschnitt etwa doppelt so lang, nämlich 310 Minuten. Bei der Auswertung der OP-Dauer wurde lediglich die eigentliche Tumorresektion berücksichtigt, nicht jedoch ergänzende Massnahmen wie *Neck dissection* oder Tracheostomie.

### 3.2 Postoperativer Verlauf

#### 3.2.1 Intensivmedizinische Nachbetreuung

Von den 26 Patienten der Lasergruppe wurden 18 postoperativ auf der Intensivstation nachbeobachtet. Die durchschnittliche Liegezeit dort betrug 19 Stunden. In zwei Fällen verblieben die Patienten wegen pulmonaler Probleme fünf bzw. sechs Tage.

Alle neun konventionell operierten Patienten mussten postoperativ intensivmedizinisch überwacht werden. Hier war die mittlere Verweildauer 22,5 Stunden, bei einem Patienten nach Laryng-Pharyng-Ösophagektomie mit Magenhochzug allerdings fünf Tage.

#### 3.2.2 Intra- und postoperative Probleme

Weder bei den Laserresektionen, noch bei den klassischen Operationen wurden intraoperative Komplikationen beschrieben.

Postoperativ kam es bei fast allen Patienten mit Laseroperation zu moderaten, kurzzeitigen Schluckschmerzen sowie zu einem vermehrten Speichelfluss. In drei Fällen (11,5%) wurden ungewöhnlich starke, länger anhaltende Schluckschmerzen beklagt. Fünf Patienten (19,2%) litten postoperativ unter persistierendem Überschlucken, das in einem Fall zur Aspirationspneumonie führte. Drei Patienten, bei denen eine chronische Lungenerkrankung vorbestand, entwickelten postoperativ pulmonale Probleme. Weitere drei Patienten mussten wegen eines supraclaviculären Seroms über 1 bis 3 Wochen regelmässig punktiert werden. In zwei Fällen (7,7%) kam es postoperativ zu einem vorübergehenden Ödem im Resektionsgebiet, weshalb eine längere Nachbeatmung als üblich notwendig wurde. Ein Patient musste wegen einer akuten Dyspnoe bei massivem zervikalem Lymphödem nach *Neck dissection* nottracheostomiert werden. Zu Wundheilungsstörungen im Bereich der *Neck*

### 3. Ergebnisse

---

*dissection* oder des Tracheostoma kam es in drei Fällen. Jeweils ein Patient erlitt eine Nachblutung, eine Chylusfistel, eine narbenbedingte Dysphagie und Heiserkeit. Vier Patienten erhielten intra oder postoperativ Erythrozytenkonzentrate.

Von den aufgeführten Komplikationen konnten 13 eindeutig der primären Laser-Tumorresektion zugeschrieben werden. Bei einer Patientin traten zwei Komplikationen gleichzeitig auf, so dass insgesamt zwölf (46,1%) der laserchirurgisch operierten Patienten hiermit belastet waren.

Von den neun konventionell-chirurgisch operierten Patienten beklagten vier der fünf nicht-Laryngektomierten ein starkes, zunächst persistierendes Überschlucken. In jeweils einem Fall wurde ein supraclaviculäres Serom, eine Wundinfektion und ein Myokardinfarkt beobachtet. Acht der neun Patienten mussten intra- oder postoperativ mehrere Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. Insgesamt wurden bei den konventionell operierten Patienten sieben (77,8%) Komplikationen gezählt, von denen fünf (55,5%) auf die primäre Tumorresektion zurückgeführt werden können.

#### 3.2.3 Hospitalisationsdauer

Die durchschnittliche Hospitalisationsdauer der 35 Patienten betrug 63,5 Tage. Je nach Durchführung einer adjuvanten Therapie und Auftreten von Komplikationen variierte die stationäre Aufenthaltsdauer zwischen 15 und 133 Tagen.

Die laserchirurgisch operierten Patienten hatten eine mittlere Aufenthaltsdauer von 60 Tagen. Die Zeit zwischen stationärer Aufnahme und Beginn einer adjuvanten Behandlung bzw. Entlassung betrug im Durchschnitt 42 Tage.

Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer aller konventionell operierter Patienten betrug 74 Tage. Die Patienten mussten zwischen Aufnahme und Beginn der adjuvanten Therapie bzw. Entlassung durchschnittlich 49 Tage stationär bleiben.

Postoperative Komplikationen verzögerten die übliche stationäre Aufenthaltsdauer in der Lasergruppe bei sechs Patienten, unter den klassisch operierten bei zwei Patienten. (siehe Tab. 9)

|  | laserchir. Patienten<br>(n=26) | konventionell-chir. Patienten<br>(n=9) |
|--|--------------------------------|--|
| durchschnittl.<br>präoperative<br>Aufenthaltsdauer (Tage)  | 9,6                            | 14,6                                   |
| durchschnittl. Aufenthaltsdauer<br>von Operation bis Entlassung<br>bzw. adjuv. Therapie (Tage)                                   | 32,5                           | 34,7                                   |
| durchschnittl. Aufenthaltsdauer<br>von Operation bis Entlassung<br>bzw. adjuv. Therapie (Tage) bei<br>komplikationslosem Verlauf | 23,9 (bei n=20)                | 31,4 (bei n=7)                         |

**Tabelle 9:** *Hospitalisationsdauer*

### 3.3 Onkologische Ergebnisse

#### 3.3.1 Tumorrezidive

Bei insgesamt neun (25,7%) der 35 Patienten, kam es zum Auftreten eines lokoregionären Tumorrezidivs. In zwei Fällen entstand sowohl ein Lokal- als auch ein Metastasenrezidiv. Die initialen Tumorstadien dieser Patienten umfassten T<sub>1</sub> bis T<sub>4</sub> sowie N<sub>0</sub> bis N<sub>3</sub>.

Bei den 26 Patienten der Lasergruppe kam es in fünf Fällen (19,2%) zu einem Tumorrezidiv, und zwar viermal zu einem Lokalrezidiv im Hypopharynx und einmal zu einem Halsmetastasenrezidiv. Die Zeitspanne zwischen Primärtherapie und Rezidivdiagnose bewegte sich von 2 bis 49 Monaten. Sie betrug im Durchschnitt 18,6 Monate. Bei dem Patienten mit ausgedehntem Halsmetastasenrezidiv (initial N<sub>3</sub>) liess sich gleichzeitig eine Lungenmetastasierung bestätigen. Aufgrund des sehr schlechten Allgemeinzustandes wurden hier keine weiteren kurativ-therapeutischen Bemühungen unternommen. Zwei Patienten erlitten ein ausgedehntes Lokalrezidiv mit radiologischem Nachweis einer Halsweichteilinfiltation. Beide Patienten erhielten daraufhin eine Bestrahlung, die im Rahmen der Primärtherapie von dem einen Patienten abgelehnt worden war und bei der anderen Patientin noch nicht begonnen hatte.

Bei einem Patienten ist es mehrfach zu einer oberflächlichen, multilokulären Rezidiventstehung der Pharynx- und Larynxschleimhaut gekommen, ein weiterer entwickelte

### 3. Ergebnisse

ein umschriebenes Tumorrezidiv im Sinus piriformis. Bei beiden Patienten wurden die Rezidive nochmals laserreseziert und anschliessend bestrahlt. Auch in diesen beiden Fällen hatte eine primäre adjuvante Strahlentherapie wegen fehlender Lymphknotenmetastasen nicht stattgefunden.

Der Patient mit den simultan diagnostizierten Fernmetastasen und eine Patientin mit Rezidivwachstum in die Halsweichteile sind inzwischen tumorabhängig verstorben. Alle anderen Rezidiv-Patienten sind noch am Leben.

|                | Lokalrezidiv | Metastasenrezidiv | Lokal-<br>u. Metastasen-<br>rezidiv |
|----------------|--------------|-------------------|-------------------------------------|
| T <sub>1</sub> |              | 1                 |                                     |
| T <sub>2</sub> | 2            |                   |                                     |
| T <sub>3</sub> | 1            |                   |                                     |
| T <sub>4</sub> | 1            |                   |                                     |

**Tabelle 10:** Rezidivverteilung bezüglich der initialen T-Stadien der primär laserchirurgisch behandelten Patienten (n=5)

Unter den 9 konventionell-chirurgisch behandelten Patienten fanden sich insgesamt sechs lokoregionäre Rezidive bei vier Patienten. Es handelte sich in zwei Fällen um ein Halsmetastasenrezidiv, wobei der eine Patient nach zehn Monaten zusätzlich ein Lokalrezidiv entwickelte. In einem weiteren Fall wurde ein reines Lokalrezidiv und beim vierten Patienten ein simultan vorliegendes Lokal- und Metastasenrezidiv diagnostiziert. Diese Rezidive traten zwischen vier und sechzehn Monaten nach der Primärtherapie auf; im Durchschnitt nach acht Monaten.

Bei einem Patienten mit einem Halsmetastasenrezidiv wurden gleichzeitig Hautmetastasen diagnostiziert. Trotz Einleitung einer Polychemotherapie verstarb der Patient tumorabhängig. Beide Patienten mit Lokal- und Halsmetastasenrezidiv wurden mit Cisplatin und 5-FU polychemotherapiert, in einem Fall wurde zuvor eine subtotale Metastasenresektion durchgeführt. Beide Patienten verstarben tumorabhängig nur wenige Wochen nach der Rezidivdiagnose. Im Fall des reinen Lokalrezidivs bestand eine ausgedehnte Infiltration der

Halsweichteile, so dass auch eine umgehend begonnene Polychemotherapie den tumorabhängigen Tod dieses Patienten nach wenigen Wochen nicht verhindern konnte.

|                | Lokalrezidiv | Metastasenrezidiv | Lokal-<br>u. Metastasen-<br>rezidiv |
|----------------|--------------|-------------------|-------------------------------------|
| T <sub>1</sub> |              |                   |                                     |
| T <sub>2</sub> | 1            |                   |                                     |
| T <sub>3</sub> |              |                   | 1                                   |
| T <sub>4</sub> |              | 1                 | 1                                   |

**Tabelle 11:** Rezidivverteilung bezüglich der initialen T-Stadien der primär konventionell-chirurgisch behandelten Patienten (n=4)

### 3.3.2 Fernmetastasen

Bei insgesamt sechs Patienten (17,1%) wurde die Entstehung von Fernmetastasen beobachtet. In der Gruppe der primär laserchirurgisch behandelten Patienten entwickelten vier (15,4%) Fernmetastasen, die zweimal in der Lunge und je einmal in Leber und Knochen lokalisiert waren. Im Fall einer pulmonalen Metastasierung wurde zeitgleich das bereits beschriebene zervikale Metastasenrezidiv diagnostiziert. Unter den konventionell-chirurgisch behandelten Patienten traten in zwei Fällen (22,2%) Fernmetastasen auf – je einmal in Lunge und Haut. Die Zeitspanne zwischen Primärtherapie und Diagnose der Fernmetastasierung betrug im Durchschnitt etwa fünf Monate.

Das ursprüngliche T-Stadium der Patienten mit laserchirurgischer Primärtherapie war in zwei Fällen T<sub>1</sub>, in einem Fall T<sub>3</sub> und einmal T<sub>4</sub>. Das N-Stadium wurde in einem Fall als N<sub>2b</sub> und in den übrigen drei jeweils mit N<sub>3</sub> bewertet.

Bei zwei dieser vier Patienten wurde nach Diagnosestellung der Fernmetastasierung umgehend eine Polychemotherapie bzw. kombinierte Radiochemotherapie eingeleitet; die beiden anderen wurden wegen internistischer Kontraindikationen nur mit symptomatischen Massnahmen behandelt.

### 3. Ergebnisse

---

Die beiden primär konventionell-chirurgisch behandelten Patienten mit Fernmetastasierung wiesen als initiales T-Stadium einen T<sub>4</sub>, bzw. einen T<sub>2</sub>-Tumor auf. Das primäre Metastasenstadium war in beiden Fällen N<sub>2b</sub>.

Der eine Patient erhielt eine chirurgische Exzision seiner Hautmetastase mit anschliessender Polychemotherapie, der andere Patient wurde aufgrund eines stark verminderten Allgemeinzustandes nur symptomatisch behandelt.

Alle sechs Patienten sind spätestens acht Monate nach Diagnose der Fernmetastasierung tumorabhängig verstorben.

|         | laserchirurgisch behandelte Patienten (n=4) | konventionell-chirurgisch behandelte Patienten (n=2) |
|---------|---|--|
| Lunge   | 2   | 1  |
| Leber   | 1   |  |
| Knochen | 1   |  |
| Haut    |   | 1  |

**Tabelle 12:** Lokalisation der Fernmetastasen

#### 3.3.3 Zweitkarzinome

Bei insgesamt sieben Patienten (20%) fand sich ein Zweitkarzinom im Kopf/Hals-Bereich. In keinem Fall wurde ein Zweitkarzinom in einer entfernt liegenden Region beobachtet.

Unter den laserchirurgisch behandelten Patienten wurde sechsmal (23%) die Diagnose eines Zweitkarzinoms gestellt, in zwei Fällen gleichzeitig mit der Diagnose des primären Hypopharynxkarzinoms. In den vier übrigen Fällen wurde das Zweitkarzinom innerhalb von 19 bis 42 Monaten - im Durchschnitt 27,3 Monate - nach der Primärtherapie entdeckt. In vier Fällen lag ein T<sub>1</sub>-Stadium des Primärtumors vor, in jeweils einem ein T<sub>2</sub> und T<sub>3</sub>-Stadium. Die N-Stadien waren von N<sub>0</sub> bis N<sub>3</sub> gleichmässig verteilt.

Ein Zweitkarzinom hatte sich ipsilateral, ein anderes kontralateral zum Primärtumor im Mundboden entwickelt. Drei weitere Zweitkarzinome entstanden im kontralateralen

Oropharynx. In einem Fall wurde drei Jahre nach Primärtherapie extern ein Zweitkarzinom im Ösophagus diagnostiziert.

Die beiden Zweitkarzinome, die simultan zum Primärtumor diagnostiziert worden waren, wurden gemeinsam mit diesem mittels Laserresektion und adjuvanter Bestrahlung bzw. kombinierter Bestrahlung und Chemotherapie behandelt. Drei weitere wurden nur laserreseziert.

Von den sechs Zweitkarzinom-Patienten aus der Lasergruppe ist bisher ein Patient tumorabhängig und ein zweiter tumorunabhängig verstorben. Die übrigen vier Patienten sind noch am Leben.

Unter den konventionell operierten Patienten wurde in zwei Fällen (22,2%) ein Zweitkarzinom simultan zur Primärdiagnose festgestellt: Einmal im ipsilateralen Larynx und einmal im oberen Ösophagus. Der Patient mit dem Zweitkarzinom im Larynx entwickelte ca. ein Jahr postoperativ einen weiteren Zweittumor im Ösophagus, der extern weiterbehandelt wurde. Dieser Patient verstarb etwa sechs Monate später tumorabhängig.

|            | ipsilateral | kontralateral |
|------------|-------------|---------------|
| Oropharynx |             | 1             |
| Ösophagus  | 2*          |               |
| Mundboden  | 1           | 1             |

**Tabelle 13:** Lokalisation posttherapeutisch aufgetretener Zweitkarzinome (n=5)

(\* = genaue Lokalisation nicht gesichert)

Posttherapeutisch aufgetretene Zweitkarzinome fanden sich somit viermal in der laserchirurgisch behandelten und einmal in der konventionell-chirurgisch behandelten Patientengruppe. Das ist ein Anteil von 14,3% aller mit kurativer Intention behandelten Patienten.

### 3. Ergebnisse

---

#### 3.3.4 Todesfälle

Von den 35 Patienten sind bis zum Stichtag im Juni 2000 sechzehn Patienten (45,7%) verstorben; hiervon elf (68,8%) tumorabhängig und fünf (31,2%) definitiv interkurrent.

Ein Patient konnte nicht mehr erreicht werden, so dass über dessen Verbleib keine Aussage gemacht werden kann. Allerdings wurde bei diesem Patienten innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von viereinhalb Jahren kein Tumorrezidiv oder Zweitkarzinom diagnostiziert.

Somit sind 31,4% der mit kurativem Ansatz behandelten Patienten während der gesamten zehnjährigen Nachbeobachtungszeit tumorabhängig verstorben.

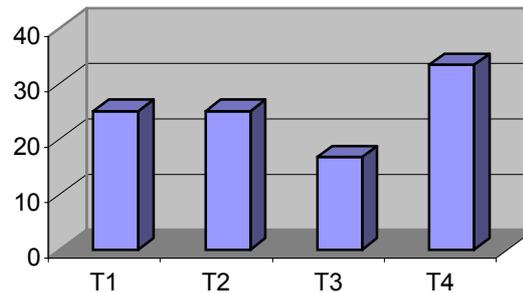
Unter den 26 **laserchirurgisch** operierten Patienten sind fünf (19,2%) tumorabhängig und fünf interkurrent verstorben.

Das initiale Tumorstadium der tumorabhängig verstorbenen Patienten variierte zwischen T<sub>1</sub> und T<sub>4</sub>, das regionäre Metastasenstadium wurde zweimal mit N<sub>2b</sub> und dreimal mit N<sub>3</sub> bewertet. Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser Patienten lag bei 6,8 Monaten ab Beginn der Primärtherapie. Bei vier der fünf Patienten war es schon bald nach der Primärtherapie zu einer Fernmetastasierung gekommen. In einem weiteren Fall lag ein ausgedehntes Lokalrezidiv vor.

Fünf der laserchirurgisch behandelten Patienten verstarben unabhängig von der Tumorerkrankung.

Von den neun **konventionell** operierten Patienten waren bis zum Stichtag noch drei (33,3%) am Leben. Die übrigen sechs (66,6%) sind alle tumorabhängig, durchschnittlich 11,8 Monate nach der Primärtherapie, verstorben. Unter den initialen Tumorstadien dieser Patienten waren alle Kategorien von T<sub>1</sub> bis T<sub>4</sub> vertreten, ebenso die N-Stadien N<sub>0</sub> bis N<sub>3</sub>.

Bei drei dieser Patienten war es zu lokoregionären Rezidiven gekommen, in zwei Fällen wurde fünf Monate nach Primärtherapie eine Fernmetastasierung diagnostiziert. In einem Fall war ein Zweitkarzinom im distalen Ösophagus entstanden.



**Abbildung 7:** Tumorabhängige Todesfälle (%) bezogen auf die initialen T-Stadien

#### 3.3.5 Überlebenszeiten

Zwei Jahre nach Beginn der Primärtherapie waren von den 35 Patienten noch 21 (60%) am Leben, 17 hiervon (81%) tumorfrei.

Bei den 26 **laserchirurgisch** behandelten Patienten betrug das Gesamtüberleben nach zwei Jahren 69,2%. Hiervon waren 53,8% krankheitsfrei, d.h. ohne Hinweis auf ein Lokalrezidiv, eine Metastasierung oder ein Zweitkarzinom. Jeweils zwei Patienten (7,7%) überlebten mit einem lokoregionären Rezidiv bzw. einem Zweitkarzinom. Innerhalb der ersten beiden Jahre verstarben acht Patienten, hiervon fünf tumorabhängig und drei interkurrent. In der übrigen Nachbeobachtungszeit ist kein weiterer Patient mehr tumorabhängig verstorben.

Von den laserchirurgisch behandelten Patienten, die fünf Jahre und länger nachbeobachtet werden konnten (n=18) überlebten genau 50%. Hiervon waren 27,8% tumorfrei, 16,7% mit lokoregionärem Rezidiv und 5,6% mit einem Zweitkarzinom.

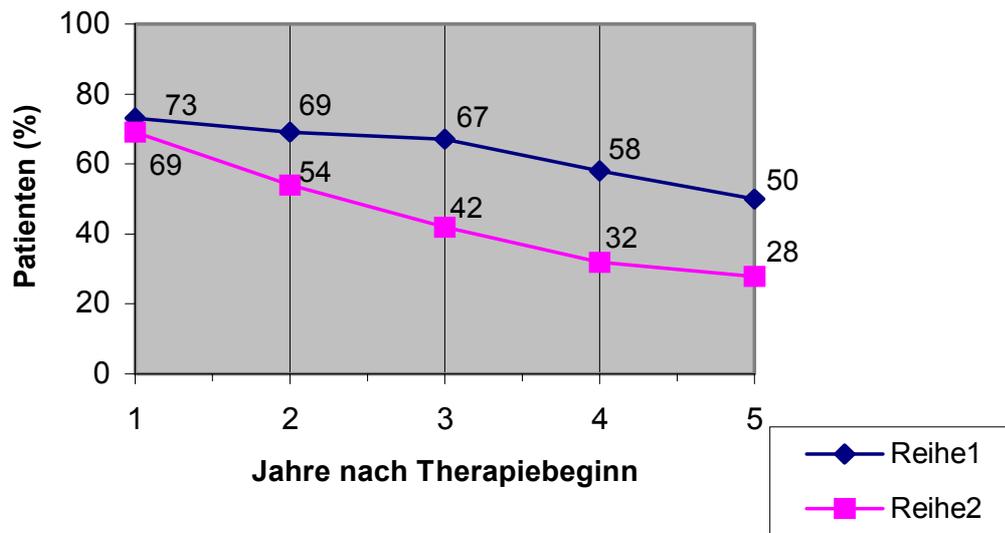
### 3. Ergebnisse

| Nachbeobachtung<br>(Jahre) | Gesamtüberleben |      | krankheitsfreies Überleben |      |
|----------------------------|-----------------|------|----------------------------|------|
|                            | n               | (%)  | n                          | (%)  |
| 2 (n=26)                   | 18              | 69,2 | 14                         | 53,8 |
| 3 (n=24)                   | 16              | 66,7 | 10                         | 41,7 |
| 4 (n=19)                   | 11              | 57,9 | 6                          | 31,6 |
| 5 (n=18)                   | 9               | 50,0 | 5                          | 27,8 |

**Tabelle 14:** Überlebensraten der laserchirurgisch behandelten Patienten

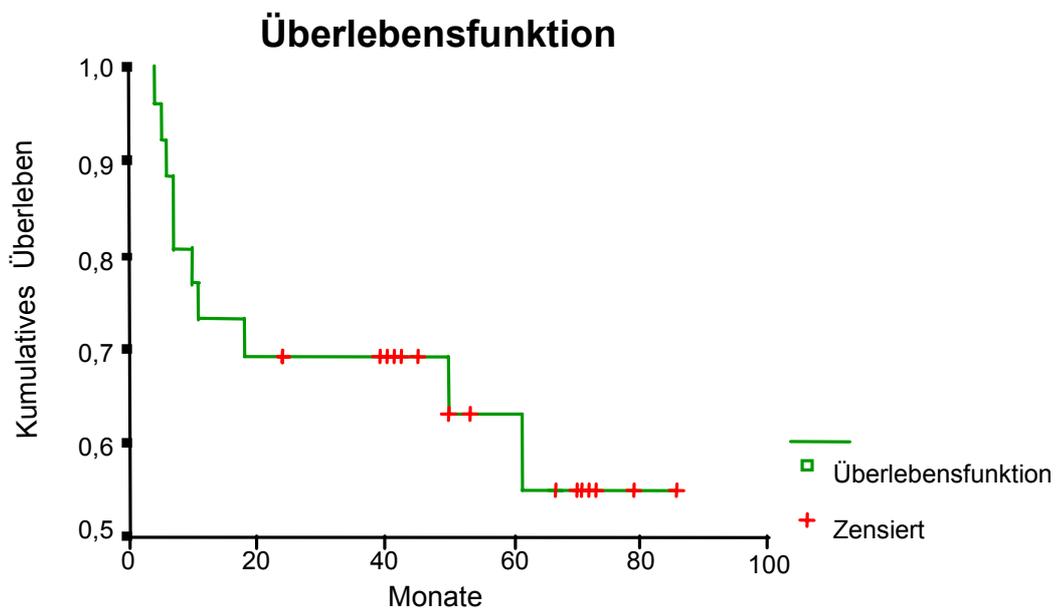
| Nachbeobachtung<br>in Jahren | Überleben bei lokaler<br>Tumorfreiheit |      |
|------------------------------|--|------|
|                              | n                                      | %    |
| 2 (n=26)                     | 16                                     | 61,5 |
| 3 (n=24)                     | 13                                     | 54,2 |
| 4 (n=19)                     | 8                                      | 42,1 |
| 5 (n=18)                     | 6                                      | 33,3 |

**Tabelle 15:** Überlebensraten bei lokaler Tumorfreiheit der laserchirurgisch behandelten Patienten



**Abbildung 8:** Überlebenskurven nach laserchirurgischer Therapie (Reihe 1: Gesamtüberleben; Reihe 2: krankheitsfreies Überleben)

Das mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse errechnete Gesamtüberleben der Lasergruppe betrug für 3 Jahre 67% und für 5 Jahre 55%.

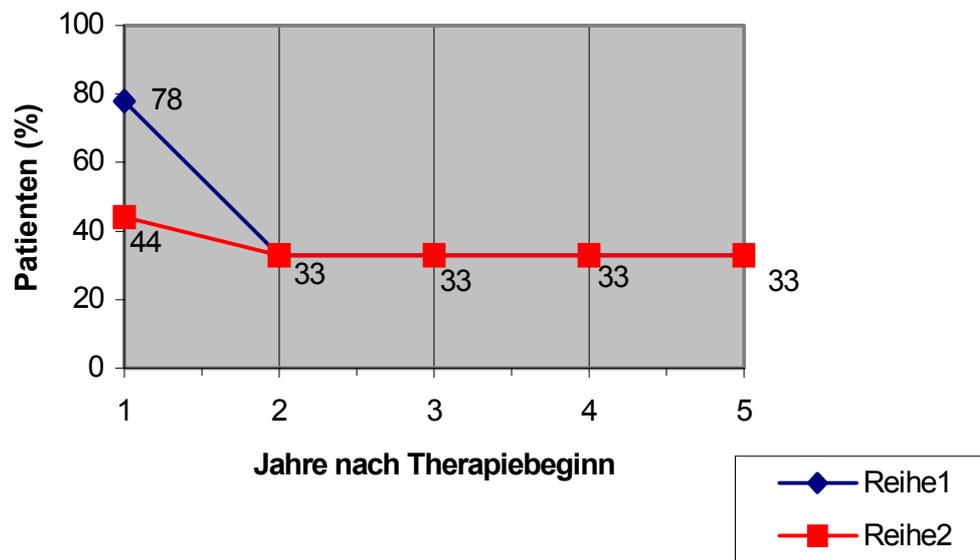


**Abbildung 9:** Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der laserchirurgisch behandelten Patienten nach Kaplan-Meier.

### 3. Ergebnisse

---

Von den **konventionell-chirurgisch** behandelten Patienten überlebte ein Drittel (n=3) die gesamte Nachbeobachtungszeit von über fünf Jahren tumorfrei. Die übrigen zwei Drittel (n=6) verstarben allesamt tumorabhängig innerhalb der ersten beiden Jahre nach Therapiebeginn.



**Abbildung 10:** Überlebenskurven nach konventionell-chirurgischer Therapie (Reihe 1: Gesamtüberleben; Reihe 2: tumorfreies Überleben)

#### 3.4 Funktionelle Ergebnisse

Um die funktionellen Ergebnisse, insbesondere nach kurativer Therapie, bewerten zu können, wurden für die Patienten, die zur Nachuntersuchung einbestellt werden konnten, standardisierte Fragebögen erstellt, welche spezielle, die Organfunktionalität betreffende Fragen beinhalteten. Hierbei sollten die Patienten bestimmte Folgen ihrer Erkrankung bzw. Therapie subjektiv in drei verschiedene Schweregrade einteilen, und zwar für den Zeitraum direkt nach Therapieabschluss und den gegenwärtigen Zeitpunkt.

Aussagen über die posttherapeutische Organfunktion und Lebensqualität anhand der vorliegenden schriftlichen Unterlagen zu machen, erwies sich wegen der uneinheitlichen Dokumentation als nicht praktikabel. Aus diesem Grund wurden die funktionellen Ergebnisse mittels Patientenfragebogen und klinischer Untersuchung ermittelt.

Zur Nachuntersuchung und Befragung konnten insgesamt 17 Patienten einbestellt werden. Hierunter befanden sich 15 in kurativer Absicht (12 laserchirurgisch, 3 konventionell-chirurgisch) und zwei palliativ behandelte Patienten.

Bis auf drei der laserchirurgisch behandelten Patienten mussten sich alle einer postoperativen Bestrahlung bzw. vier einer adjuvanten kombinierten Radiochemotherapie unterziehen. Somit war es nicht immer möglich, das Auftreten bestimmter posttherapeutischer Funktionseinschränkungen einem speziellen Therapieabschnitt zuzuordnen.

#### **3.4.1 Patientenbefragung**

Die Befragungsergebnisse der 17 Patienten zeigten eindeutig, dass die Dysphagie das herausragende posttherapeutische Problem war, welches die Lebensqualität einschränkte. Alle 15 befragten Patienten, die mit kurativem Ziel behandelt wurden und beide palliativ behandelten Patienten gaben auch mehrere Jahre nach der Therapie noch mehr oder weniger starke Schluckprobleme an. Diese reichten von gelegentlichem Verschlucken bei flüssiger Nahrungsaufnahme bis zum Unvermögen überhaupt zu schlucken und der ausschliesslichen Ernährung über eine PEG-Sonde. Weiterhin geäußerte persistierende posttherapeutische Beschwerden bezogen sich auf Xerostomie, Gewichtsverlust, Dysphonie, Dysgeusie und Bewegungseinschränkungen im Schulter-, Hals- oder Kieferbereich.

#### **Kurativ laserchirurgisch behandelte Patienten**

Von den zwölf befragten Patienten aus der Lasergruppe schätzten zwei ihre Dysphagie direkt posttherapeutisch als stark ein, wobei sich bei dem einen bald eine Besserung einstellte. Der andere Patient ist bis heute auf die Ernährung über eine PEG-Sonde angewiesen. Vier Patienten gaben ihre Dysphagien posttherapeutisch als mittelstark an. Hier kam es in drei Fällen zu einer Verbesserung der Beschwerden, in einem Fall blieb die Stärke unverändert. Fünfmal wurden die Schluckprobleme im Gesamtzeitraum seit der Operation als gering eingeschätzt. Eine nicht adjuvant behandelte Patientin bemerkte weder direkt posttherapeutisch noch später eine Dysphagie.

Ein einziger Patient beklagte seit Abschluss der adjuvanten Radiatio eine leichte persistierende Odynophagie im Sinne eines Rachenbrennens.

Weiterhin wurde verhältnismässig häufig ein posttherapeutischer Gewichtsverlust beklagt. Zwei der zwölf interviewten Patienten gaben einen Gewichtsverlust von über 30 Kilogramm direkt posttherapeutisch an. In beiden Fällen war eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt

### 3. Ergebnisse

---

worden. Beide Patienten konnten bis zur gegenwärtigen Nachuntersuchung wieder Gewicht zunehmen, blieben aber deutlich untergewichtig. Vier Patienten hatten direkt posttherapeutisch zwischen 10 und 20 Kilogramm an Gewicht verloren, aber im Laufe der Nachbeobachtungszeit ihr ursprüngliches Normalgewicht zurückgewonnen. In drei Fällen wurde überhaupt kein Gewichtsverlust bemerkt.

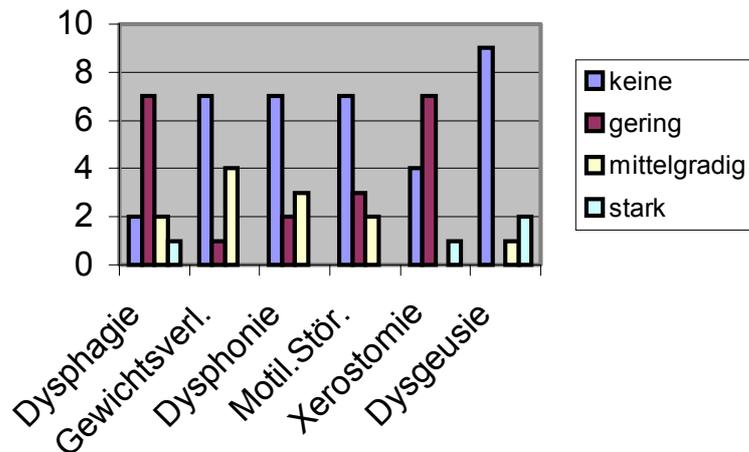
Drei Patienten bewerteten eine posttherapeutisch aufgetretene Dysphonie als mittelschwer, zwei Patienten als leicht. Sieben Patienten bemerkten keinerlei Stimmveränderungen. In allen Fällen von Dysphonie war die Stärke der Beschwerden seit der Therapie persistent.

Über moderate Bewegungseinschränkungen im Schulter- oder Halsbereich klagten fünf der zwölf Patienten. Eine Beziehung zur Art der durchgeführten *Neck dissection* und zum zervikalen Lymphknotenstatus liess sich nicht herstellen.

Alle neun postoperativ bestrahlten Patienten beklagten eine unterschiedlich ausgeprägte Xerostomie. Drei dieser Patienten bewerteten diese als stark, fünf als mittelmässig und einer als leicht. In nur drei Fällen gaben die Patienten eine Besserung ihrer Mundtrockenheit im Laufe der Zeit an. Ebenfalls durch die Radiatio erklärbar war die Dysgeusie einiger Patienten. Diese wurde in zwei Fällen als stark im Sinne einer Ageusie und in einem Fall als mittelmässig bewertet.

Fünf Patienten wurden zur Sicherung der enteralen Nahrungsaufnahme mit einer PEG-Sonde versorgt. Diese konnte bei drei Patienten bereits nach der Bestrahlungsbehandlung wieder entfernt werden, in einem Fall erst zwei Jahre danach. Ein Patient muss sich aufgrund einer erheblich gestörten Schluckfunktion durch ein ausgedehntes Lokalrezidiv noch heute über die Sonde ernähren. Letztgenannter Patient ist auch der einzige unter den Nachuntersuchten, bei welchem ein Verschluss des Tracheostoma bisher nicht erfolgen konnte.

Die Frage nach der Wiedereingliederung in das Berufsleben ergab, dass zwei der Patienten wieder zu 100% in ihrem alten Beruf tätig waren, weitere zwei zu 50% arbeiteten. Drei der Patienten waren schon vor Ausbruch der Tumorerkrankung aus Altersgründen berentet, zwei weitere wegen tumorunabhängiger gesundheitlicher Probleme. Bei zwei Patienten ist derzeit ein Rentenanspruchsverfahren im Gange. Nur ein Patient wurde aufgrund seiner Tumorerkrankung als erwerbsunfähig eingestuft.



**Abbildung 11:** Aktuelle posttherapeutische Beschwerden der nachuntersuchten primär laserchirurgisch behandelten Patienten (n=12)

### **Kurativ konventionell-chirurgisch behandelte Patienten**

Alle drei noch lebenden Patienten aus dieser Gruppe konnten nachuntersucht und interviewt werden. Ein Patient wurde laryngektomiert, die beiden anderen organerhaltend operiert. Der laryngektomierte Patient wurde ausschliesslich nachbestrahlt, während die beiden anderen Patienten postoperativ eine simultane Radiochemotherapie erhielten.

Zwei der drei Patienten klagten über eine anhaltende, schwere Dysphagie, so dass oral nur Flüssignahrung aufgenommen werden konnte, bzw. in einem Fall die Ernährung ausschliesslich über eine Witzel-Fistel erfolgte. Der dritte Patient schätzte seine Schluckbeschwerden als mässig stark, aber ebenfalls konstant ein.

Ein persistierender Gewichtsverlust war nur bei dem Patienten mit der Witzel-Fistel zu beobachten.

Eine leichte Dysphonie beklagte einer der Patienten. Im Fall des laryngektomierten Patienten war eine Verständigung kaum möglich, da das Einsetzen einer Stimmprothese technisch nicht möglich war und die Verständigung über eine elektronische Servox-Sprechhilfe nicht richtig erlernt werden konnte.

Eine starke Bewegungseinschränkung im Schulterbereich gab ein Patient an, bei dem eine radikale *Neck dissection* auf der entsprechenden Seite durchgeführt worden war.

### 3. Ergebnisse

---

Alle drei Patienten gaben für die Zeit direkt posttherapeutisch eine mittelstarke Xerostomie an, die sich nur bei einem Patienten im Laufe der Zeit besserte. Eine Dysgeusie bemerkte keiner der Patienten.

Alle Patienten aus dieser Gruppe wurden aufgrund des Tumorleidens und dessen Folgen für erwerbsunfähig erklärt.

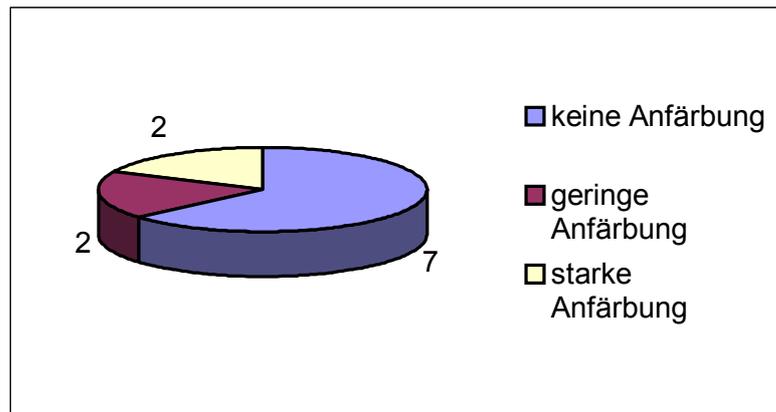
#### 3.4.2 Klinische Nachuntersuchung

Die im Methodenteil beschriebene klinische Nachuntersuchung der 17 einbestellten Patienten ergab in 15 Fällen einen unauffälligen posttherapeutischen Befund. Bei einem der laserchirurgisch behandelten Patienten wurde ein makroskopisch auffälliger Befund der Rachenhinterwand anhand einer Biopsie histologisch untersucht und hierdurch ein Tumorrezidiv ausgeschlossen. Bei einem anderen Patienten der Lasergruppe wurde ein Progress des seit zwei Jahren bekannten Lokalrezidivs festgestellt.

Bei allen Patienten wurde eine Sonographie der Halsweichteile durchgeführt, welche in keinem Fall einen Hinweis auf ein Metastasenrezidiv oder eine Spätmetastase ergab.

Schwerpunkt der Nachuntersuchung war der endoskopisch kontrollierte Methylenblau-Schluckversuch zur Bewertung der Schluckfunktion. Hierbei wurde als objektiver Faktor die Anfärbung der endolaryngealen Schleimhaut bewertet. Es wurde unterschieden zwischen keiner, geringer oder starker Anfärbung, nachdem ein kleiner Schluck der blaugefärbten Lösung getrunken wurde. Der Schluck wurde nach wenigen Minuten zur Kontrolle wiederholt.

Unter den elf Laser-operierten Patienten, mit denen der Schluckversuch durchgeführt wurde, konnte bei sieben keinerlei Anfärbung der Larynxschleimhaut beobachtet werden. Zu einer nur geringen Anfärbung im hinteren Stimmlippen-Bereich kam es bei zwei Patienten. Zu einer starken Anfärbung grossflächiger Schleimhautanteile des Endolarynx mit konsekutivem Hustenreiz kam es bei den zwei übrigen Patienten. Dem Patienten mit einem progredienten Lokalrezidiv konnte kein Schluckversuch zugemutet werden.



**Abbildung 12:** Endolaryngeale Anfärbung durch Methylenblau-Schluck bei primär laserchirurgisch behandelten Patienten (n=11)

Von den konventionell, mit kurativem Ziel, operierten Patienten konnte bei zweien der Methylenblau-Schluck durchgeführt werden. Der dritte Patient aus dieser Gruppe ist laryngektomiert. In beiden Fällen kam es zur starken Anfärbung der endolaryngealen Schleimhaut mit gleichzeitiger Hustenattacke.

Unter den beiden mit palliativer Zielsetzung behandelten Patienten kam es im Fall des zunächst chirurgisch Therapierten zu einer geringen Anfärbung der Larynxschleimhaut, bei dem primär konservativ Behandelten zu keiner endolaryngealen Anfärbung.

### 3.5 Ergebnisse unter palliativer Therapie

Von den 47 Patienten des untersuchten Kollektivs konnten zwölf (25,5%) nicht in kurativer Absicht behandelt werden. Bei zehn Patienten lag eine immense Tumorausdehnung mit Infiltration von Nachbarstrukturen vor (Stadium T<sub>4</sub>), wodurch eine komplette Tumoresektion nicht möglich war. Bei einem weiteren Patienten lag ein Hypopharynxkarzinom der Ausdehnung T<sub>2</sub> vor; zusätzlich wurde jedoch ein ausgedehntes distales Ösophaguskarzinom diagnostiziert. Im letzten Fall bestand ein Hypopharynxkarzinom im Stadium T<sub>3</sub> mit multiplen Lebermetastasen. Mit einer Ausnahme (Ösophagusinfiltration ohne klinisch und sonographischen Hinweis auf zervikale Metastasierung) bestand in allen Fällen zusätzlich eine weit fortgeschrittene Halslymphknotenmetastasierung.

### 3. Ergebnisse

---

|                | palliativ behandelte Patienten |
|----------------|--------------------------------|
| T <sub>1</sub> | 0                              |
| T <sub>2</sub> | 1 (zusätzl. Zweit-Karzinom)    |
| T <sub>3</sub> | 1 (zusätzl. Lebermetastasen)   |
| T <sub>4</sub> | 10                             |

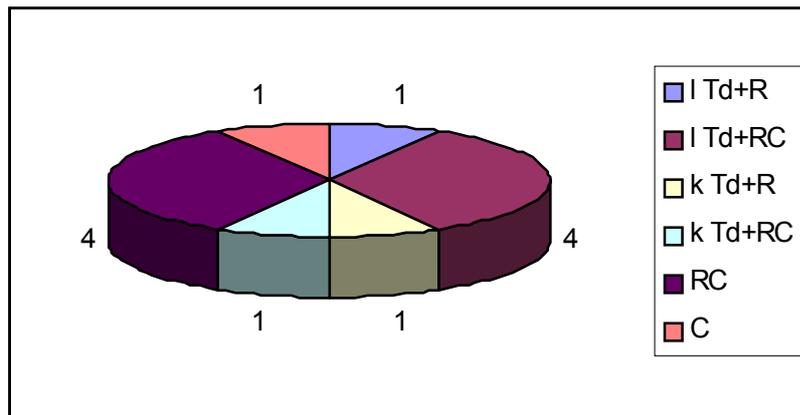
**Tabelle 16:** T-Stadienverteilung der palliativ behandelten Patienten (n=12)

Die beiden letztgenannten Patienten wurden, wie auch drei weitere, primär konservativ behandelt. In zwei Fällen wurde eine zervikale Residualmetastase nach Bestrahlung reseziert. Vier der fünf konservativ behandelten Patienten wurden simultan radiochemotherapiert, der Patient mit Lebermetastasen wurde ausschliesslich chemotherapiert.

Die übrigen sieben palliativ behandelten Patienten erhielten zunächst eine chirurgische Tumorverkleinerung, davon fünf laserchirurgisch und zwei konventionell-chirurgisch. Anschliessend wurden vier Patienten simultan radiochemotherapiert und drei ausschliesslich bestrahlt. Bei fünf dieser Patienten wurde ein- oder zweizeitig eine *Neck dissection* durchgeführt.

Alle sieben Patienten, die einem Tumordebulking zugeführt wurden, mussten temporär tracheostomiert werden. Dies geschah bei sechs der Patienten geplant, einer musste aufgrund einer Nachblutung notfallmässig tracheostomiert werden.

Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer aller zwölf palliativ behandelten Patienten betrug 90,8 Tage. Zwei Patienten liessen allerdings die konservative Behandlung nach dem Tumordebulking in einem anderen Krankenhaus durchführen.



**Abbildung 13:** Verteilung der palliativen Therapiekombinationen ( $n=12$ )

(I TD=laserchirurgisches Tumordebulking, k TD=konventionell-chirurgisches Tumordebulking, R=Radiatio, C=Chemotherapie, RC=Radiochemotherapie)

### 3.5.1 Todesfälle und Überlebensraten

Zehn (83,3%) der zwölf in palliativer Absicht behandelten Patienten sind innerhalb der ersten 18 Monate nach Therapiebeginn verstorben. Acht dieser Patienten starben an den Folgen eines unaufhaltsamen Tumorprogresses, eine Patientin an einer Pneumonie, eine andere durch Suizid. Die durchschnittliche Überlebenszeit der zehn Patienten betrug 7,6 Monate.

Bis zum Stichtag waren zwei der Patienten (16,7%) ohne Zeichen eines fortschreitenden Tumorwachstums in gutem Allgemeinzustand am Leben. Bei dem einen Patienten war primär eine Radiochemotherapie mit anschließender Resektion einer zervikalen Metastase durchgeführt worden. Die bisherige Überlebenszeit beträgt drei Jahre und zehn Monate. Der andere Patient erfuhr eine konventionell-chirurgische Tumorverkleinerung mit anschließender simultaner Radiochemotherapie. Die Überlebenszeit in diesem Fall beträgt sieben Jahre und neun Monate.

Somit beträgt die durchschnittliche tumorfreie Überlebenszeit dieser beiden palliativ behandelten Patienten bis heute 69,5 Monate.

### 3.5.2 Funktionelle Ergebnisse

Zwei der palliativ behandelten Patienten konnten nachuntersucht und zur posttherapeutischen Lebensqualität befragt werden.

### 3. Ergebnisse

---

Bei dem einen Patienten wurde ein konventionell-chirurgisches Tumordebulking mit anschliessender kombinierter Radiochemotherapie, bei dem zweiten eine kombinierte Radiochemotherapie mit anschliessender Halsmetastasenresektion durchgeführt.

Beide Patienten gaben posttherapeutische Schluckbeschwerden an, die sich bis zur gegenwärtigen Untersuchung gebessert hatten. Der konservativ therapierte Patient bewertete seine Dysphagie als mittelstark, während der primär operierte seine Schluckbeschwerden als stark empfand. Dieser beklagte auch eine anfängliche, mittelstarke Odynophagie, welche aber im Laufe der Zeit verschwand.

Einen leichten, inzwischen wieder ausgeglichenen Gewichtsverlust bemerkte nur der primär konservativ behandelte Patient.

Eine moderate persistierende Dysphonie sowie eine Bewegungseinschränkung im Kiefer bestand nur bei dem zunächst operierten Patienten, während eine Xerostomie in beiden Fällen auftrat. Diese war bei dem konservativ behandelten Patienten stark ausgeprägt, besserte sich aber bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt stetig. Der andere Patient bewertete seine Mundtrockenheit als mittelstark und persistent.

Der konservativ behandelte Patient arbeitet zu 100%, der andere Patient ist aus tumorunabhängigen gesundheitlichen Gründen berentet.

### 4. Diskussion

Innerhalb der letzten 30 Jahre sind eine grosse Anzahl von Studien veröffentlicht worden, die sich mit der Therapie von Hypopharynxkarzinomen beschäftigen. Die trotz multimodaler Therapieverfahren unverändert schlechte Prognose ist hierfür ein wesentlicher Grund. In den letzten Jahren wurden zunehmend chirurgische Behandlungsmethoden diskutiert, die die Schonung funktionell wichtiger Organe und Strukturen vorsehen. Eine Methode, Malignome des Hypopharynx funktionserhaltend zu operieren, ist die transorale Lasermikrochirurgie. Trotz kontroverser Diskussionen hinsichtlich dieser Behandlungsmethode liegen bisher keine prospektiven Untersuchungen über den Einsatz dieser Technik beim Hypopharynxkarzinom vor. Lediglich retrospektiv ausgewertete Daten (Steiner, 1994; Zeitels et al., 1994) geben Hinweise auf den Erfolg dieser Methode.

Die in der vorliegenden Arbeit nachuntersuchten Patienten wurden mit unterschiedlichen Methoden und Zielsetzungen behandelt, wobei jedoch die laserchirurgische Tumorresektion mit selektiver *Neck dissection* mit oder ohne adjuvanter Therapie einen quantitativen Schwerpunkt im Patientengut darstellt.

Im folgenden sollen nun die vorliegenden funktionellen und onkologischen Ergebnisse nach verschiedenen Therapiemethoden untereinander und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden.

#### 4.1 Vergleiche von Patientenkollektiv und Tumorstatus

Sowohl Alters- wie auch Geschlechterverteilung des vorgestellten Patientenkollektivs entspricht mit einem mittleren Erkrankungsalter von 55,8 Jahren und einer Geschlechterverteilung von ca. 4:1 zugunsten der Männer genau den in der Literatur beschriebenen Vergleichskollektiven (Spector et al., 1995; Steiner, 1994; Düring et al. 1987). Ebenfalls konnten keinerlei Unterschiede hinsichtlich Risikofaktoren und Erstsymptomatik bei der Literaturdurchsicht gefunden werden.

Die histologische Untersuchung des Tumorgewebes ergab in 98% der Fälle ein Plattenepithelkarzinom mit unterschiedlicher Verhornung. Diese Häufigkeit entspricht der Beschreibung in der Literatur.

Die Ausdehnung des Primärtumors betreffend finden wir im hier untersuchten Patientengut eine relativ gleichmässige Verteilung über alle vier T-Stadien. Die Stadien T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> machen 47% der Fälle aus. Hierin unterscheidet sich unser Patientenkollektiv von dem vieler anderer

## 4. Diskussion

---

Autoren. Spector et al. beobachtete 1995 an seinem Patientengut nur in 33% der Fälle Tumoren dieser Ausdehnung, während Steiner bei 85% seiner laserchirurgisch operierten Patienten ein T<sub>1</sub>-oder T<sub>2</sub>-Stadium vorliegen hatte. Allerdings muss hier angemerkt werden, dass Steiner unter seinen Patienten eine Vorauswahl getroffen hatte und so nur Patienten, die laserchirurgisch kurabel zu operieren waren, in die Statistik eingingen (Steiner et al., 1994). Kleinsasser klassifizierte 1989 die Hypopharynxkarzinome seiner Patienten gar nicht nach dem TNM-System, weil er die Einteilung für nicht eindeutig genug hält (Kleinsasser et al., 1989). Allerdings wurden seit der damaligen Auflage der TNM-Klassifikation von 1987 mehrere Verbesserungen eingeführt.

Die Einteilung in der vorliegenden Arbeit richtet sich nach der 5.Auflage der TNM-Klassifikation der UICC von 1997.

In verschiedenen amerikanischen Studien erfolgt die Tumorklassifizierung ausschliesslich nach den UICC-Stadien I-IV. Aus den Daten unserer Studie ist ersichtlich, dass 89,3% der Stadieneinteilung III und IV zuzurechnen sind. Dieser Anteil an den fortgeschrittenen UICC-Stadien ist grösser als in anderen Studien. In dem 162 Patienten umfassenden Kollektiv der Mayo-Clinic in Rochester werden 67% der Patienten dem Tumorstadium III oder IV zugeordnet (Carpenter et al., 1976). Pingree errechnete in einer Multizenter-Studie, die 1362 Patienten umfasst, einen Anteil von 71% an Stadium III und IV (Pingree et al., 1987). Ebenfalls 71% der von Steiner operierten Patienten betrafen diese Stadien.

Die Übergewichtung der entsprechenden Stadien im untersuchten Patientenkollektiv weist auf einen überdurchschnittlich hohen Anteil an Halsmetastasierungen hin.

In 78,7% der Fälle wurde ein N+ Stadium histologisch gesichert. Im Patientengut der Mayo-Clinic wurde ebenso wie bei Steiner nur über 66% N+ Stadien berichtet. Düring et al. kommt hingegen bei seinen 120 nachuntersuchten Patienten auf genau 80% mit positivem zervikalen Metastasenstatus. Entsprechend grösser fällt in seiner Arbeit auch der Anteil an den UICC-Stadien III und IV aus.

### 4.2 Onkologische Ergebnisse im Literaturvergleich

#### 4.2.1 Laserchirurgische Behandlung in kurativer Intention

Der posttherapeutische Verlauf von 26 Patienten, die in kurativer Absicht laserchirurgisch operiert wurden, konnte innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von wenigstens zwei Jahren beurteilt und mit Kollektiven anderer Studien verglichen werden. Da es neben der

umfangreichen Untersuchung von Steiner et al. derzeit noch keine Studie mit vergleichbarer Patientenzahl gibt, die sich mit der transoralen Lasermikrochirurgie zur Behandlung von Hypopharynxkarzinomen befasst, wird vermehrt auf diese Arbeit zurückgegriffen (Steiner et al., 1994).

Die Verteilung der T-Stadien dieser 26 Patienten zeigt eine Verschiebung gegenüber der Verteilung im Gesamtkollektiv in Richtung T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Stadien. Trotz der 69,3% an T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Stadien besteht auch eine Diskrepanz gegenüber der T-Stadienverteilung in Steiners Arbeit (s.Tabelle). 85,7% von Steiners Patienten gehören der Kategorie T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> an und 14,3% den Kategorien T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>. Das laserchirurgisch operierte Patientengut aus dieser Arbeit umfasst dagegen 30,7% T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Stadien.

Zeitels et al. beschrieben in ihrer Publikation von 1994 laserchirurgische Operationen ausschliesslich an Hypopharynxkarzinomen der Kategorie T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>.

| T-Stadium      | Steiner et al.<br>(%) | Klinikum Nord<br>(%) |
|----------------|-----------------------|----------------------|
| T <sub>1</sub> | 11,9                  | 30,8                 |
| T <sub>2</sub> | 73,8                  | 38,5                 |
| T <sub>3</sub> | 9,5                   | 19,2                 |
| T <sub>4</sub> | 4,8                   | 11,5                 |

**Tabelle 17:** Prozentuale T-Stadienverteilung der laserchirurgisch behandelten Patienten im Vergleich

Bei 73% der hier nachuntersuchten Patienten lagen Halslymphknotenmetastasen vor. Im Patientenkollektiv von Steiner betrug der Anteil an N<sup>+</sup>-Stadien 66%. Die Verteilung der unterschiedlichen N-Stadien ist in beiden Studien ähnlich. Am häufigsten bestand eine multiple ipsilaterale Metastasierung (N<sub>2b</sub>).

73% der laserchirurgisch behandelten Patienten erhielten zusätzlich eine ein- oder beidseitige *Neck dissection* sowie eine adjuvante Bestrahlungstherapie bzw. in drei Fällen eine adjuvante Radiochemotherapie. In Steiners Vergleichskollektiv wurden mit dieser Therapiekombination

#### 4. Diskussion

---

nur 57% behandelt. Die übrigen seiner Patienten erhielten ausschliesslich eine Lasertumorresektion mit oder ohne Halslymphknotenausräumung.

An intra- oder postoperativen Komplikationen werden in der Arbeit Steiners in zwei Fällen eine Nachblutung beschrieben, über weitere Probleme wird nicht berichtet. Im eigenen untersuchten Patientengut kam es in einem Fall zu einer Nachblutung. Weiterhin aufgetretene postoperative Probleme, wie länger anhaltende Schluckschmerzen und Überschlucken sowie Ödembildung und Dysphonie, können somit nicht verglichen werden.

Eine temporäre Tracheostomie wurde bei zwölf der Patienten (46%) durchgeführt, wobei diese in einem Fall notfallmässig erfolgen musste. Steiner berichtet über drei geplante und eine notfallmässige Tracheostomie (insges. 9,5%).

Die Operations- und Hospitalisationsdauer wird von der Arbeitsgruppe um Steiner als wesentlich niedriger bei der transoralen Laserchirurgie als bei den klassischen Verfahren angegeben. Zum gleichen Ergebnis kommt die vorliegende Auswertung auch. Konkrete Zahlen zur Gegenüberstellung lassen sich in der Vergleichsarbeit nicht finden.

In der hier vorgestellten Patientengruppe mit laserchirurgischer Primärbehandlung kam es in vier Fällen zu einem lokalen Tumorrezidiv (15,4%) und in einem Fall zu einem Halsmetastasenrezidiv (3,8%). In Steiners Patientenkollektiv wird nur ein Patient (2,4%) mit einem Lokalrezidiv (zeitgleich mit einem Metastasenrezidiv), aber sechs (14,3%) mit einem regionären Rezidiv beschrieben. Zeitels und Kollegen kommen bei 23 laserresezierten und nachbestrahlten Tumoren auf 17,4% Lokalrezidive und 13% Halsmetastasenrezidive (Zeitels et al., 1994). Allerdings muss hierzu einschränkend erwähnt werden, dass das Patientenkollektiv zusätzlich supraglottische Karzinome umfasst und bei allen Patienten klinisch ein N<sub>0</sub>-Hals bestand.

Die Entwicklung von Fernmetastasen konnte bei vier Patienten (15,4%) beobachtet werden. Betroffen waren in zwei Fällen die Lunge, einmal die Leber und einmal das Skelettsystem. In Steiners Arbeit wird in sieben Fällen (16,7%) eine Fernmetastasierung beschrieben, wobei einmal zeitgleich eine zervikale Rezidivmetastase vorlag und zweimal ein simultanes Zweitkarzinom.

Das Auftreten posttherapeutischer Zweitkarzinome wurde ebenfalls bei vier Patienten (15,4%) beobachtet. Alle vier Tumoren waren im Bereich der Schluckstrasse lokalisiert. Im Vergleichskollektiv von Steiner wurde in neun Fällen (21,4%) posttherapeutisch ein Zweitkarzinom diagnostiziert – zweimal zeitgleich mit einer Fernmetastasierung. Es handelte sich bei vier Patienten um ein Zweitkarzinom ausserhalb des Kopf-/Halsbereichs.

In der Arbeit von Zeitels et al. werden weder Angaben über Fernmetastasierungen noch über Zweitkarzinome gemacht.

Von den 26 laserchirurgisch therapierten Patienten sind innerhalb der unterschiedlich langen, jedoch mindestens zwei Jahre und höchstens zehn Jahre betragenden Nachbeobachtungszeit, zehn Patienten (38,5%) verstorben. Hierunter fünf (19,2%) im Rahmen ihrer Tumorerkrankung und fünf tumorunabhängig. Alle tumorabhängig verstorbenen Patienten sind innerhalb von 10 Monaten nach Therapiebeginn zu Tode gekommen.

In der mindestens sechs Jahre und zehn Monate währenden Nachbeobachtungszeit von Steiner et al. verstarben von 42 Patienten 24 (57,1%), hierunter 15 (35,7%) tumorabhängig und 9 (21,4%) tumorunabhängig. Berechnet wurde in dieser Studie ebenfalls die Mortalität innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapiebeginn. Hierbei ergab sich eine tumorabhängige Sterblichkeit von 26,2% (11 Patienten). Vier Patienten (9,5%) starben innerhalb dieser fünf Jahre interkurrent.

Um diese Werte mit der hier vorgestellten Studie vergleichen zu können, wurde für unser Patientenkollektiv ebenfalls die Mortalität innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapiebeginn errechnet. Acht der 26 Patienten konnten wegen eines zu kurzen Beobachtungszeitraumes nicht einbezogen werden.

Von den übrigen 18 Patienten sind innerhalb der ersten fünf Nachbeobachtungsjahre neun Patienten (50%) verstorben, hiervon fünf (27,8%) tumorabhängig und vier (22,2%) interkurrent.

Somit zeigt sich eine fast übereinstimmende tumorbezogene 5-Jahres-Mortalitätsrate zwischen den hier vorgelegten Ergebnissen und denen von Steiner et al. (26,2% vs 27,8%).

Der Terminus Tumorabhängigkeit wird hier auf lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasen **und** Zweitkarzinome bezogen.

Bezüglich der Überlebenszeiten dokumentiert Steiner in seiner Publikation das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben und das krankheitsfreie Überleben nach drei und fünf Jahren. Als rezidivfrei ist hier das Ausbleiben von Lokalrezidiven, zervikalen Spät- oder Rezidivmetastasen sowie Fernmetastasen – **nicht aber** das Fehlen von Zweitkarzinomen definiert. Als krankheitsfreies Überleben wird das Ausbleiben jeglicher Tumorerkrankungen (einschliesslich Zweittumoren) bezeichnet.

## 4. Diskussion

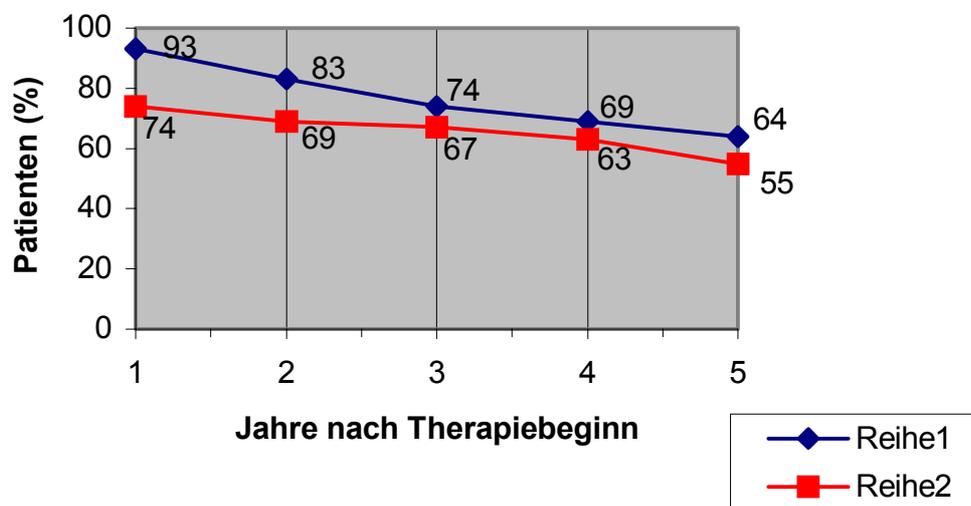
---

Im hier untersuchten Patientenkollektiv ergibt sich eine nach Kaplan-Meier berechnete nicht korrigierte Gesamtüberlebenschance von 67% nach drei Jahren und 55% nach fünf Jahren. (s. Abb. 14)

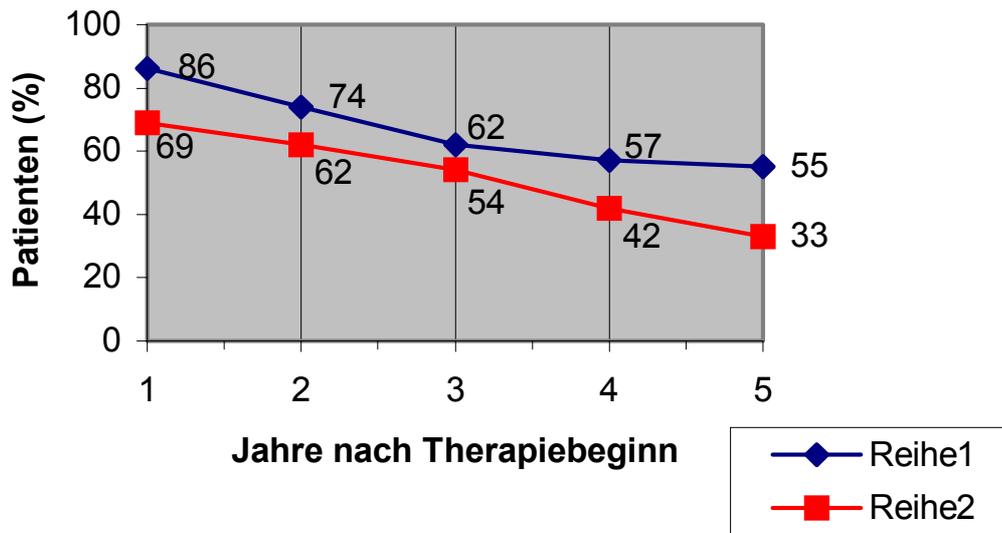
Definitiv überlebten 54% der Patienten rezidivfrei die ersten drei Jahre und 33% die ersten fünf Jahre nach Therapiebeginn. Ein krankheitsfreies Überleben zeigte sich nach drei Jahren bei 42% und nach fünf Jahren bei 28%. (s. Abb. 15 u. 16)

Steiner et al. errechnen für ihre Patienten ein Gesamtüberleben von 74% nach drei Jahren und 64% nach fünf Jahren. Das rezidivfreie Überleben beträgt 62% nach drei und 55% nach fünf Jahren. Krankheitsfrei überlebten 60% drei Jahre und 48% fünf Jahre (Steiner et al., 1994).

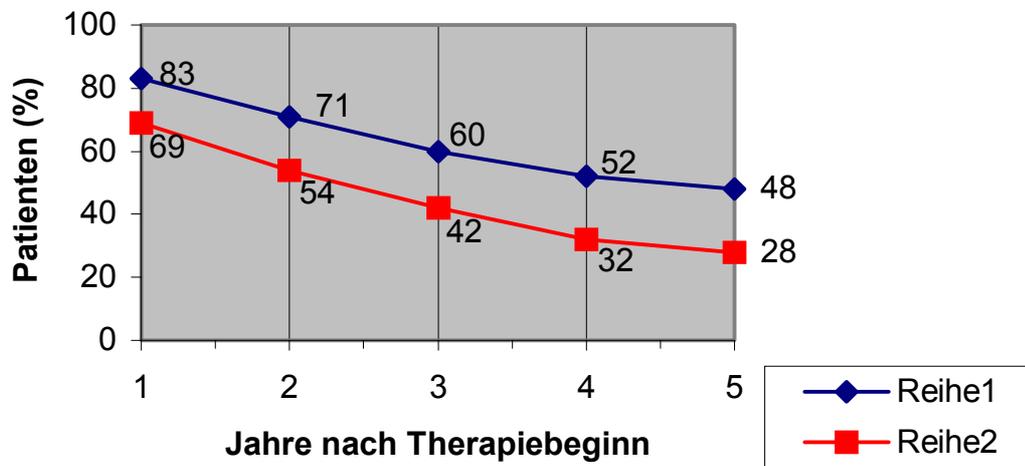
Der Vergleich dieser Daten zeigt in allen drei Überlebenskurven ein schlechteres Abschneiden der in dieser Arbeit untersuchten Patienten bei sehr ähnlichem Kurvenverlauf über die fünf Nachbeobachtungsjahre. Zu bedenken sei allerdings der grössere Anteil an N+-Stadien und höheren T-Stadien im Patientengut des Klinikums Nord.



**Abbildung 14:** Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens der laserchirurgisch behandelten Patienten (Reihe 1:Steiner et al., 1994; Reihe 2:Klinikum Nord, 2000)



**Abbildung 15:** Gegenüberstellung des rezidivfreien Überlebens der laserchirurgisch behandelten Patienten (Reihe 1:Steiner et al. 1994, Reihe 2:Klinikum Nord 2000)



**Abbildung 16:** Gegenüberstellung des krankheitsfreien Überlebens der laserchirurgisch behandelten Patienten (Reihe 1:Steiner et al., 1994; Reihe 2:Klinikum Nord 2000)

### 4.2.2 Konventionell-chirurgische Behandlung in kurativer Intention

Konventionell-chirurgisch wurden insgesamt neun Patienten behandelt. Bei vier dieser Patienten musste eine Laryngektomie durchgeführt werden, fünf konnten unter Organerhalt operiert werden. Bei allen Patienten wurde eine ein- oder beidseitige *Neck dissection* durchgeführt. Bis auf zwei Patienten erhielten alle eine adjuvante Behandlung mittels kombinierter Radiochemotherapie oder Radiatio allein.

Bei vier (44,4%) der neun Patienten lag ein T<sub>3</sub>-Stadium vor, bei jeweils zwei (22,2%) ein T<sub>2</sub> bzw. T<sub>4</sub>-Stadium. In einem Fall bestand ein T<sub>1</sub>-Tumor. Die Verteilung der N-Stadien war mit der Verteilung im laserchirurgisch behandelten Patientengut vergleichbar. Zwei der Patienten hatten keine zervikalen Metastasen, bei vier lag ein N<sub>2b</sub> Stadium vor. Die übrigen drei Patienten hatten jeweils ein N<sub>1</sub>-, N<sub>2c</sub>- und N<sub>3</sub>-Stadium. Somit ergibt sich für die Stadieneinteilung der UICC sechsmal (66,6%) das Stadium IV, zweimal (22,2%) Stadium III und einmal (11,1%) Stadium II.

Auffallend ist der hohe Anteil an T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Stadien (88,8%). Jacob et al. finden in ihrem konventionell, funktionserhaltend operierten Patientenkollektiv lediglich 54,6% T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Stadien (Jacob et al., 1998), Freeman et al. 71,7% (Freeman et al., 1979) und Carpenter 67,3% (Carpenter et al., 1976). Eine vergleichbare Stadienverteilung findet sich bei Chilla und Heitmann (Chilla et al., 1998). Sie beschreiben 87% T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Stadien in ihrem teilweise kehlkopherhaltend operierten Patientengut.

Ein Vergleich beim Heranziehen älterer Publikationen gestaltet sich schwierig, weil die Patienten meist nach einer früheren Version der TNM-Klassifikation eingeteilt wurden.

Auch die Nachbeobachtungszeit unserer konventionell operierten Patienten betrug mindestens zwei Jahre. Innerhalb dieser zwei Jahre verstarben zwei Drittel der Patienten tumorabhängig. Hiervon kamen vier Patienten im UICC-Stadium IV an lokoregionären Rezidiven zu Tode, ein Patient im Stadium III an einem Zweitkarzinom und ein Stadium II-Patient an einer Fernmetastasierung. Das verbliebene Drittel (3 Patienten) überlebte mindestens fünf Jahre tumorfrei. Von diesen drei Patienten befanden sich zwei im Stadium IV und einer im Stadium III. Einer war primär laryngektomiert und nachbestrahlt worden, die beiden anderen konnten unter Larynxerhalt operiert werden und erhielten postoperativ eine simultane Radiochemotherapie.

Es ergibt sich somit eine krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 33,3%.

Chilla und Heitmann untersuchten das Überleben unter verschiedenen Therapiekonzepten (Chilla et al., 1998). Für die Patienten, die mit oder ohne Laryngektomie operiert

(18 Patienten laryngektomiert, 14 larynxerhaltend operiert) und anschliessend bestrahlt wurden, errechneten sie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40%. Der Anteil der funktionserhaltend operierten zeigte sogar eine 5-Jahres-Überlebensrate von 58%.

Shah und Kollegen beschreiben für ihre Patienten mit T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Stadium eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25,9%, wobei die meisten dieser Patienten allein mittels Tumorresektion behandelt wurden (Shah et al., 1976).

In seiner Untersuchung an 22 Patienten nach Hemipharyngo-Hemilaryngektomie errechnen Jacob et al. eine Lokalrezidivwahrscheinlichkeit von 12,5% und eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 80% (Jacob et al., 1998). Diese vergleichsweise optimistischen Ergebnisse sind möglicherweise als Konsequenz eines kleinen Patientenkollektivs und niedrigen Tumorstadien zu sehen.

### 4.2.3 Palliativbehandlungen

Von den zwölf in palliativer Absicht behandelten Patienten wurden fünf mit einem konservativen Ansatz behandelt (zwei dieser Patienten wurde eine zervikale Residualmetastase nach Bestrahlungsabschluss chirurgisch entfernt). Bei den übrigen wurde zunächst eine laserchirurgische bzw. konventionell-chirurgische Tumorverkleinerung durchgeführt und danach konservativ behandelt.

In zehn Fällen lag ein inoperables T<sub>4</sub>-Karzinom vor, in jeweils einem Fall bestanden Fernmetastasen und ein ausgedehntes Zweitkarzinom. Somit müssen alle Patienten dem UICC-Stadium IV zugerechnet werden.

Zehn (83,3%) der entsprechend behandelten Patienten überlebten die ersten 1,5 Jahre nach Behandlungsbeginn nicht. Acht (66,6%) hiervon verstarben tumorabhängig, davon sechs Patienten an lokoregionalem Tumorprogress und zwei an einer Fernmetastasierung.

Zwei Patienten sind bis heute ohne Tumorprogress oder Rezidiv am Leben.

In einer retrospektiven Untersuchung der Therapieergebnisse bei Hypopharynxkarzinom-Patienten berichten Düring et al. unter anderem über die Resultate nach sequentieller Radio-Polychemotherapie in palliativer Intention. Die Polychemotherapie beinhaltete Cisplatin und Bleomycin und in einige Fällen zusätzlich Vincristin oder Methotrexat. Unter dieser Therapie kam es zwar zu besseren Ergebnissen, als nach alleiniger Radiotherapie, jedoch überlebte keiner der 19 Patienten die ersten fünf Jahre (Düring et al., 1987).

## 4. Diskussion

---

In einer von Schrader et al. vorgestellten Arbeit wurden 41 Patienten nachuntersucht, die in 97,5% der Fälle dem UICC-Stadium IV zugehörig waren. Alle Patienten wurden primär radiochemotherapiert, 11 Patienten (26,8%) erhielten danach eine *Salvage*-Operation (Schrader et al., 1998). Nach dreijähriger Nachbeobachtungszeit lag das Gesamtüberleben von Schraders Patientengut bei 39%. 12 Patienten (29,3%) sind definitiv tumorabhängig verstorben.

Wustrow berichtet in seiner Arbeit von 1987 sogar über eine Gesamtüberlebensrate von 76,8% nach zweijähriger Nachbeobachtung bei 32 Patienten mit sehr ausgedehnten Karzinomen im Kopf-/Halsbereich (Wustrow et al., 1987). Das hier verwendete Therapieprotokoll einer simultanen Radio-Polychemotherapie ähnelt dem in der vorliegenden Studie verwendeten.

In einer randomisierten, prospektiven Untersuchung von 1998 errechneten Brizel et al. eine rezidivfreie Dreijahresüberlebensrate von 61% ihrer simultan radiochemotherapierten Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (Brizel et al., 1998).

In Anbetracht des relativ geringen Anteils der Gesamtüberlebenden bzw. der krankheitsfrei Überlebenden von 16,7% im hier nachuntersuchten Patientenkollektiv, fallen die deutlich günstigeren Ergebnisse der beiden letztgenannten Autoren auf. Es muss hierbei bedacht werden, dass sowohl Wustrow als auch Brizel ihre Untersuchungen an Patienten mit Kopf- und Halskarzinomen unterschiedlicher Lokalisationen machten. Beim überwiegenden Teil der Patienten liegen also Karzinome vor, die auch in fortgeschrittenem Stadium eine bessere Prognose, als ein Hypopharynxkarzinom bieten.

### 4.3 Funktionelle Ergebnisse und posttherapeutische Lebensqualität

Die posttherapeutische Lebensqualität nach chirurgischer Tumorresektion, *Neck dissection* und meist anschließender Bestrahlungsbehandlung beim Hypopharynxkarzinom wird im wesentlichen durch die Erhaltung, bzw. Einschränkung oder Verlust der Organfunktionen im oberen Aerodigestivtrakt bestimmt.

Häufige funktionelle Probleme betreffen den Schluckakt, sodass es zu Aspirationen von Nahrung und Speichel, aber auch zur generell verminderten Nahrungsaufnahme mit resultierendem Gewichtsverlust und Unterernährung kommen kann. Derartige Dysphagien entstehen entweder durch narbenbedingte morphologische Veränderungen der Schluckstrasse oder durch eine verminderte Sensibilität und hierdurch gestörten Schluckreflex.

Weitere funktionelle Einschränkungen können nach der Resektion von Tumoren mit Ausbreitung auf den Larynx entstehen, indem eine mehr oder weniger starke Dysphonie auftritt. Atmungsprobleme sind meist vorübergehender Natur und können durch posttherapeutische Schleimhautödeme verursacht werden. Häufig betroffen sind Patienten mit ohnehin schon vorbestehenden pulmonalen Problemen.

Zur Beurteilung der funktionellen Ergebnisse bei den hier untersuchten Patienten, wurden die mit Hilfe der Fragebögen und des Methylenblau-Schluckversuchs gewonnenen Daten den funktionellen Resultaten anderer Studien gegenübergestellt.

Allerdings gestaltet sich ein Vergleich funktioneller Ergebnisse unterschiedlicher retrospektiv ausgewerteter Patientenkollektive aufgrund der subjektiven Bewertungsmaßstäbe von Patienten und auch Untersuchern naturgemäss schwierig.

Wichtig ist, dass von den 17 nachuntersuchten Patienten 12 mit ihrer Lebensqualität postoperativ zufrieden sind und sich auf bestimmte Funktionseinschränkungen gut einstellen konnten. Von den übrigen fünf Patienten haben vier - zwei laserchirurgisch und zwei konventionell operierte - stärkere Schluckprobleme, sodass eine Ernährung nur mit Breikost oder über eine enterale Sonde möglich ist. Der fünfte Patient ist durch eine Bewegungseinschränkung im linken Arm nach radikaler *Neck dissection* beeinträchtigt.

Obwohl eine geringgradige Dysphagie in unserem Patientenkollektiv bei der überwiegenden Zahl aller Patienten auftrat, ist erkennbar, dass die Schluckstörungen bei den konventionell organerhaltend operierten stärker ausgeprägt sind als bei den auf andere Weise behandelten Patienten.

### 4.3.1 Laserchirurgische Behandlung

Von den 12 laserchirurgisch behandelten Patienten, die hinsichtlich der funktionellen Resultate befragt und nachuntersucht werden konnten, gaben am Tag ihrer Nachuntersuchung sieben Patienten (58,3%) leichte und zwei Patienten (16,7%) mittelstarke Schluckprobleme an. Ein Patient, bei dem allerdings ein ausgedehntes Lokalrezidiv vorliegt, ist wegen seiner Schluckprobleme auf die Ernährung über eine PEG-Sonde angewiesen. Die übrigen zwei Patienten konnten keinerlei Schluckprobleme bei sich feststellen.

Steiner et al. verzeichneten in 16,7% ihrer laserchirurgisch operierten Patienten eine leichte bleibende Schluckstörung (Steiner et al.,1994).

Die Durchführung eines endoskopisch kontrollierten Schluckversuchs mit verdünnter Methylenblau-Lösung konnte bei elf Patienten durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich

## 4. Diskussion

---

zweimal eine starke und zweimal eine geringe endolaryngeale Anfärbung – also bei vier Patienten (36,4%). Beide Patienten, die eine mittelstarke subjektive Schluckstörung angegeben hatten, zeigten jetzt die starke Anfärbung. Bei dem einen der zwei Patienten hatte ursprünglich ein Hypopharynxkarzinom mit Ausdehnung bis in den Nasopharynx vorgelegen, bei dem anderen lediglich ein T<sub>1</sub>-Karzinom des Sinus piriformis.

Zu einer leichten Anfärbung kam es bei zwei Patienten, die zuvor eine leichte subjektive Schluckstörung angegeben hatten.

Brehmer et al. untersuchten 25 Patienten nach laserchirurgischer Resektion von kleinen (T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>) Tumoren des Larynx und Hypopharynx mit dem endoskopisch kontrollierten Methylenblau-Schluck (Brehmer et al., 1999). Hierbei konnte bei 15 Patienten eine mehr oder weniger starke Aspirationsneigung aufgedeckt werden. Ein Vergleich mit unserem Patientenkollektiv ist jedoch nicht sinnvoll, da Brehmer seine Schluckversuche bereits am dritten postoperativen Tag durchführte.

Insgesamt fünf Patienten (41,7%) des untersuchten Patientenkollektivs beklagten eine persistierende Dysphonie, die zweimal als leicht und dreimal als mittelgradig eingestuft wurde. Steiner et al. berichten über drei Patienten (7%) mit einer bleibenden Dysphonie.

Weitere Therapiefolgen, die in der Lage sind die Lebensqualität der Patienten nachhaltig zu beeinträchtigen, finden in den wenigen Vergleichsstudien keine Beachtung. Zeitels et al. können bei ihren 45 Patienten keinerlei permanente Funktionseinschränkungen als Therapiefolge erkennen (Zeitels et al., 1994).

Die bei den hier untersuchten Patienten zusätzlich aufgetretenen Langzeitfolgen, wie Gewichtsverlust, Xerostomie, Dysgeusie sowie Bewegungseinschränkungen im Schulter- und Halsbereich sind überwiegend als Folgen der adjuvanten Therapie bzw. der *Neck dissection* zu sehen.

### 4.3.2 Konventionell-chirurgische Behandlung

Für die Auswertung der funktionellen Ergebnisse bei den Patienten mit konventioneller Tumorresektion, standen nur noch drei (33,3%) der neun Patienten zur Verfügung. Ein Patient war laryngektomiert worden, die beiden anderen konnten unter Kehlkopferhalt operiert werden. In allen drei Fällen war eine adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie angeschlossen worden.

Die beiden organerhaltend operierten Patienten gaben persistierende Schluckstörungen an, die sich seit der Primärtherapie nicht gebessert hatten. Der eine Patient schätzte seine

Beschwerden als stark ein - er kann nur flüssige Nahrung zu sich nehmen -, der andere bewertete seine Schluckstörung als mittelstark. Der laryngektomierte Patient ist ausschliesslich auf eine Ernährung per Witzelfistel angewiesen.

Bei beiden nicht-laryngektomierten Patienten wurde der Methylenblau-Schluckversuch durchgeführt, wobei es in beiden Fällen zu einer starken endolaryngealen Anfärbung kam.

In ihrer Untersuchung von 22 Patienten, die mittels Teilresektion nach Laccourreye operiert worden waren, fanden Jacob et al. in 8 Fällen (36,4%) Schluckstörungen von dem Ausmass, dass nur flüssige Nahrung per os aufgenommen werden konnte bzw. die komplette Ernährung über eine PEG-Sonde erfolgen musste (Jacob et al., 1998).

Walther et al. geben die Häufigkeit von teilweise schweren Dysphagien nach konventionellen Tumorsektionen im Pharynx mit 58% an (Walther et al., 1993).

Der laryngektomierte Patient aus der hier nachuntersuchten Patientengruppe gewann postoperativ nicht mehr die Fähigkeit, eine für seine Umgebung verständliche Sprache zu entwickeln. Von den beiden organerhaltend operierten Patienten beklagte einer eine leichtgradige, persistierende Dysphonie.

Jacob et al. berichten über drei Patienten (13,6%), deren Lautäusserungen nach Teilresektion unverständlich blieben. Bei sechzehn Patienten (72,7%) war es postoperativ zu einer starken Dysphonie gekommen (Jacob et al., 1998).

In unserem Patientenkollektiv wurde eine persistierende Gewichtsminderung nur bei dem Patienten mit Witzel-Fistel beobachtet. Weitere Funktionseinschränkungen, wie beispielsweise eine Bewegungsstörung im Schulterbereich nach radikaler *Neck dissection*, sind nicht der Primärtumoroperation anzulasten.

### 4.3.3 Palliative Behandlung

Beide Überlebenden der mit palliativem Ansatz behandelten Patienten konnten zu einer Nachuntersuchung einbestellt werden.

In beiden Fällen wurden nur geringe permanente Schluckprobleme angegeben, die sich auf ein gelegentliches Verschlucken beim Trinken bezogen. Der Patient, bei dem eine chirurgische Tumorverkleinerung erfolgt war, zeigte im Methylenblau-Schluckversuch eine geringe endolaryngeale Anfärbung. Der konservativ behandelte Patient konnte die Lösung ohne jegliche Anfärbung der Larynxschleimhaut schlucken.

Smith et al. untersuchten die Schluckfunktion von zehn Patienten nach rein konservativer Therapie bei ausgedehnten Tumoren des Kopf- und Halsbereiches mittels

## 4. Diskussion

---

videofluoroskopischer Untersuchung. Hierbei konnten sie zeigen, dass bei allen Patienten ca. 1 Jahr nach der Therapie ein pathologischer Schluckakt bestand (Smith et al., 2000).

Eine geringe anhaltende Dysphonie wurde von dem Patienten mit chirurgischer Tumorverkleinerung bemerkt. Eine als mittelschwer beurteilte Xerostomie lag bei beiden Patienten, ebenso wie bei allen anderen nachbestrahlten Patienten vor.

### 4.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse nach laserchirurgischer und konventionell-chirurgischer Therapie

Die definitive Bewertung einer Behandlungsmethode muss auf der Analyse prospektiv erhobener Daten basieren. Trotzdem sollen die hier vorgestellten retrospektiven Ergebnisse der 26 laserchirurgisch behandelten Patienten den Ergebnissen konventionell-chirurgisch behandelter Patientenkollektive gegenübergestellt werden. Ein Vergleich mit den eigenen konventionell operierten Patienten ist, wegen der zu geringen Fallzahl (n=9), nicht sinnvoll.

#### 4.4.1 Gegenüberstellung der onkologischen Ergebnisse

Die Gegenüberstellung soll mit den folgenden zwei Studien erfolgen:

Kraus et al. berichteten 1997 über 132 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom, die in 71% der Fälle radikal und in 29% larynxerhaltend konventionell operiert wurden (Kraus et al., 1997). In 77% wurde eine *Neck dissection* und in 80% eine postoperative Bestrahlung angeschlossen. Bei 22% der Patienten lag ein UICC-Stadium I oder II vor, bei 78% Stadium III oder IV.

Vandenbrouck und seine Kollegen untersuchten die Behandlungsergebnisse von 199 Hypopharynxkarzinom-Patienten, die sich in 88% einer radikalen und in 12% einer funktionserhaltenden konventionellen Operation unterzogen hatten (Vandenbrouck et al., 1987). Bis auf eine Ausnahme wurde bei allen Patienten eine *Neck dissection* angeschlossen. Eine postoperative Strahlentherapie wurde in allen Fällen durchgeführt. Nur 4% der Tumoren dieses Patientenkollektivs war den UICC-Stadien I und II zuzuordnen, da Tumoren dieser Grösse in der entsprechenden Abteilung fast ausschliesslich allein strahlentherapeutisch behandelt werden.

Achtzehn unserer Patienten, die in kurativer Absicht laserchirurgisch behandelt wurden, konnten in der vorliegenden Studie über fünf Jahre nachbeobachtet werden. Bei 94% (17/18) dieser Patienten lag ein UICC-Stadium III oder IV vor. In allen Fällen wurde eine ein- oder

beidseitige *Neck dissection* durchgeführt; 15 Patienten (83%) wurden adjuvant bestrahlt oder radiochemotherapiert.

|                                      | Klinikum Nord<br>(n=18) | Kraus et al.<br>(n=132) | Vandenbrouck et al.<br>(n=199) |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| tumorfreies<br>5-Jahresüberleben (%) | 27,8                    | 43                      | 25,1                           |
| interkurrent<br>verstorben (%)       | 22,2                    | 9,1                     | 18                             |
| Lokalrezidive (%)                    | 16,7                    | 18                      | 12                             |
| zervikale<br>Metastasenrezidive (%)  | 5,6                     | 17                      | 7,5                            |
| Fernmetastasen (%)                   | 22,2                    | 12                      | 27,6                           |
| Zweitkarzinome (%)                   | 5,6                     | 8                       | 10                             |

**Tabelle 18:** Gegenüberstellung der 5-Jahresdaten laserchirurgisch und konventionell operierter Patientenkollektive

Der Vergleich dieser Daten zeigt insgesamt relativ ähnliche Ergebnisse. Die höchste tumorfreie Überlebensrate nach fünf Jahren lässt sich bei Kraus et al. erkennen. Es muss jedoch beachtet werden, dass diese Studie mit „nur“ 78% an UICC-Stadien III und IV die prognostisch beste Ausgangssituation aller drei Studien bietet.

Der Anteil an lokoregionären Rezidiven liegt in Vandenbroucks Untersuchung und der vorliegenden Arbeit mit 19,5%, bzw. 22,3% vergleichbar niedrig, während Kraus et al. auf einen Anteil von 35% kommen. Dieses Ergebnis erstaunt, da aufgrund der Stadienverteilung ein günstigerer Metastasenstatus bei den Patienten von Kraus et al. wahrscheinlich ist.

Die Gegenüberstellung der absoluten Prozentzahlen, die sich jeweils auf das gesamte behandelte Patientengut beziehen, zeigt, dass die laserchirurgisch behandelten Patienten nach fünfjähriger Nachbeobachtung onkologisch keineswegs schlechter abschneiden, als die überwiegend radikal operierten Patientenkollektive der beiden anderen Studien. Insbesondere der Anteil an Lokalrezidiven übersteigt den der klassisch operierten Patienten nicht. Die onkologischen Ergebnisse von Kraus und Vandenbrouck stehen nach Angaben beider Autoren, aufgrund ihrer Ähnlichkeit, beispielhaft für die Ergebnisse vieler vergleichbarer Studien.

### 4.4.2 Gegenüberstellung der funktionellen Ergebnisse

In nur wenigen Studien, die sich mit den Therapieergebnissen beim Hypopharynxkarzinom befassen, wurden neben den onkologischen Resultaten auch die funktionellen Konsequenzen untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde anhand eines Patienteninterviews und einer klinischen Untersuchung der Schluckfunktion, der Schweregrad posttherapeutischer Funktionsstörungen ermittelt, um einen Überblick über die verbliebene Lebensqualität zu gewinnen.

Von den in kurativer Absicht laserchirurgisch operierten Patienten konnten zwölf hinsichtlich möglicher funktioneller Probleme befragt und nachuntersucht werden. Bei all diesen Patienten lag die primäre Tumorthherapie mehr als zwei Jahre zurück. Behandlungsfolgen, die wir auf die Resektion des Primärtumors zurückführen konnten, bestanden in Schluckproblemen und hieraus resultierender Aspirationsneigung und Gewichtsverlust sowie in persistierender Dysphonie.

Bei neun der zwölf Patienten (75%) lag überhaupt keine oder nur eine geringfügige Schluckfunktionsstörung vor. Zwei der Patienten (16,7%) bewerteten eine Schluckstörung als mittelstark, welches durch den endoskopisch kontrollierten Methylenblau-Schluckversuch entsprechend objektiviert werden konnte. Bei einem weiteren Patienten ist wegen eines inoperablen Lokalrezidivs die Nahrungsaufnahme per os nicht mehr möglich.

Somit ist bei insgesamt zwei Patienten (16,7%) eine die Umstellung der Ernährungsgewohnheiten erfordernde Störung der Schluckfunktion, die definitiv auf die transorale Lasertumorresektion zurückzuführen ist, erkennbar.

Ebenfalls auf die Operation des Primärtumors zurückzuführen war bei fünf Patienten (41,7%) eine seit der Operation anhaltende Dysphonie. Diese wurde von den Patienten selbst in zwei Fällen als leicht und in drei Fällen als mittelschwer bewertet. Bei zwei Patienten mit mittelschwerer Dysphonie lag gleichzeitig die oben beschriebene mittelschwere Schluckfunktionsstörung vor.

In den meisten Fällen der klassisch-chirurgischen Therapie wird eine Laryngektomie mit Hypopharynxteilresektion durchgeführt. Die Funktionseinschränkungen des Laryngektomierten sind ebenso vielschichtig wie die sozialen und psychischen Probleme. Durch die Entfernung des stimmbildenden Organs muss sich der Patient mit oder ohne technische Hilfsmittel eine Ersatzstimme antrainieren, um stimmlich kommunizieren zu können. Bei ca. 50% der laryngektomierten Patienten kommt es zu einer nur ungenügenden Stimmbildung, vor allem bei Patienten, deren kognitive Fähigkeiten durch langjährigen,

übermässigen Alkoholkonsum eingeschränkt sind. In einer Befragung von Mitgliedern des Kehlkopflösenverbandes gaben 28% der Laryngektomierten an keinerlei stimmliche Verständigungsmöglichkeiten erlernt zu haben (Bremerich et al., 1985). Weiterhin können folgenschwere Probleme aus der Tatsache resultieren, dass das Tracheostoma den einzigen Weg der Luftzufuhr darstellt. Durch unzureichende Luftfilterung und -befeuchtung sind Tracheobronchitiden mit teilweise massiver Borkenbildung und der hieraus resultierenden Asphyxiegefahr keine Seltenheit. Zusätzliche funktionelle Einbussen bestehen durch den Ausschluss der Nase als Riech- und Geschmacksorgan. Nicht selten kommt es zu Schluckstörungen, die auf Narbenbildung der pharyngealen Schleimhaut und auf eine pathologische Tonuserhöhung der Schlundmuskulatur (Syndrom der oberen Enge) zurückzuführen sind (Crary et al., 1996).

Die Laryngektomie ist demnach eine Therapiemethode, die vielschichtige funktionelle Einschränkungen sowie auch grosse psychosoziale Probleme mit sich bringt, womit der meist multimorbide und häufig auch alkoholabhängige Hypopharynxkarzinom-Patient nur schwer fertig werden kann.

Um die funktionell in jedem Fall ungünstige Laryngektomie zu umgehen, werden zunehmend auch stimmerhaltende Operationsverfahren mittels Larynx-Teilresektion durchgeführt. Die onkologischen Resultate hierbei sind in der Regel nicht schlechter als die nach radikaler Operation (Freeman et al., 1979; Jacob et al., 1998; Chilla et al., 1998).

Die funktionellen Auswirkungen solcher Teilresektionen wurden in einigen Studien neben den onkologischen Ergebnissen mituntersucht:

Ogura verzeichnete bei 85 Patienten mit Sinus piriformis-Karzinom, die mittels partieller Laryngopharyngektomie nach vorangegangener niedrig dosierter Bestrahlung behandelt worden waren, in 52% der Fälle den Erhalt einer kommunikationsfähigen Stimme (Ogura et al., 1980). Die Häufigkeit von Schluckfunktionsstörungen wird in dieser Arbeit nicht aufgegriffen.

In der Untersuchung von 22 Patienten nach partieller Laryngopharyngektomie durch Jacob konnten drei Patienten (13,6%) keine ausreichend verständliche Stimme mehr entwickeln, während 16 Patienten (72,7%) unter einer starken, persistierenden Heiserkeit litten. Bei acht Patienten (36,4%) kam es zu einer ausgeprägten Schluckstörung, sodass die Aufnahme von fester Nahrung nicht mehr möglich war, bzw. die Nahrungsaufnahme nur über ein Gastrostoma erfolgen konnte (Jacob et al., 1998).

Da die Untersuchung der funktionellen Ergebnisse nach der entsprechenden Therapie in den verschiedenen Studien nicht nach einheitlichen Masstäben bewertet wird und deren

## 4. Diskussion

---

Einschätzung im wesentlichen subjektiven Kriterien unterliegt, ist ein diesbezüglicher Vergleich unterschiedlicher Studien besonders schwierig.

Den hier erhobenen Daten ist jedoch eindeutig zu entnehmen, dass der überwiegende Anteil unserer laserchirurgisch operierten Patienten gar keine oder nur sehr geringe funktionelle Einschränkungen aufweisen, die auf die primäre Tumoroperation zurückzuführen sind. Die beiden Patienten, bei denen stärkere Schluck- und Stimmprobleme bestehen sind funktionell trotzdem nicht so sehr beeinträchtigt wie ein Laryngektomierter.

### 4.5 Fazit und Ausblick

Zur kritischen Überprüfung der Behandlungserfolge beim Hypopharynxkarzinom in onkologischer und funktioneller Hinsicht unter verschiedenen Therapiemethoden wurden retrospektiv die Daten der zwischen 1990 und 1998 behandelten Patienten erhoben und die hieraus gewonnenen objektiven Ergebnisse den in der Literatur beschriebenen gegenübergestellt. Aufgrund der seit vielen Jahren andauernden Diskussion, ob ein funktionserhaltendes chirurgisches Vorgehen, insbesondere bei grösseren Tumoren, onkologisch zu rechtfertigen sei, haben wir verstärkt unser Augenmerk auf die in kurativer Absicht laserchirurgisch behandelten Patienten gerichtet, die unsere grösste Therapiegruppe darstellen.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der einzigen uns bekannten Untersuchung mit gleichen Therapiemodalitäten (Steiner et al., 1994) ergab ein schlechteres onkologisches Abschneiden unserer Patienten (krankheitsfreie 5-Jahresüberlebensrate: 48% vs 28%) bei sonst ähnlich guten funktionellen Resultaten. Allerdings wies das eigene Patientenkollektiv einen mehr als doppelt so hohen prozentualen Anteil an T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Tumoren auf (14,3% vs 30,7%).

Die Gegenüberstellung unserer Daten mit denen klassisch operierter Patientenkollektive (Kraus et al., 1997; Vandenbrouck et al., 1987) zeigt, unter Berücksichtigung der UICC-Stadienverteilung, onkologisch annähernd gleichwertige Resultate. Der Vergleich der funktionellen Ergebnisse (Ogura et al., 1980; Jacob et al., 1998) zeigt klare Vorteile bei unserem Patientenkollektiv. Neben der Vermeidung einer Laryngektomie an sich, ist ein deutlich selteneres Vorkommen sowie eine erheblich geringere Ausprägung einer persistierenden Dysphagie mit Aspirationsneigung und Dysphonie gegenüber konventionell-larynxerhaltend operierten Patienten erkennbar.

Die onkologischen und funktionellen Ergebnisse unserer mit kurativer Zielsetzung konventionell operierten Patienten entsprechen etwa den aus der Literatur (Chilla et al., 1998; Shah et al., 1976) bekannten Daten. Jedoch ist der Wert eines Vergleichs bei einer derart geringen Patientenzahl (n=9 ; 4 x Laryngektomie, 5 x Teilresektion) fraglich.

Unsere Behandlungsergebnisse unter palliativer Therapie sind onkologisch nur geringfügig besser als die Ergebnisse früherer palliativer Behandlungsmethoden mittels sequentieller Radio-Polychemotherapie (Düring et al., 1987). Neuere Arbeiten (Schrader et al., 1998; Wustrow et al., 1987) zeigen allerdings deutlich höhere tumorfreie Überlebensraten unter simultaner Radio-Polychemotherapie und ggf. *Salvage*-Chirurgie, wie sie auch in unserer Patientengruppe zum Einsatz kam.

Da es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine retrospektive Studie mit einem relativ kleinen Patientenkollektiv handelt, kann aufgrund der Ergebnisse keine allgemeingültige Aussage gemacht werden. Trotzdem zeigen die Resultate eine gewisse Tendenz, die für die Anwendung des CO<sub>2</sub>-Lasers in der Tumorchirurgie für unsere Klinik richtungsweisend ist.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die Therapie von Hypopharynxkarzinomen in einem Grossteil der Fälle mittels transoraler Laser-Mikrochirurgie erfolgen kann ohne eine erhöhte Inzidenz von Lokalrezidiven in Kauf nehmen zu müssen.

Auch grössere Tumoren (T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>) können, unter Berücksichtigung bestimmter morphologischer Grenzen, laserchirurgisch in toto entfernt werden. Eine möglichst grosse Erfahrung des Operateurs im Umgang mit dem Laser und ein exaktes Erkennen der morphologischen Grenzen (Befall beider Aryknorpel, Ausdehnung auf den Ösophagusmund sowie Tiefeninfiltration der Halsweichteile) sind unabdingbare Voraussetzungen für eine erfolgreiche Laser-Tumorchirurgie. Die zusätzliche Durchführung einer, je nach Metastasenstatus mehr oder weniger ausgedehnten, ein- oder beidseitigen Halslymphknotenausräumung und die postoperative Bestrahlungsbehandlung sind zwingender Bestandteil der Therapie (Frank et al., 1994; Byers et al., 1999).

Der grosse Vorteil der Laserchirurgie in der Behandlung des Hypopharynxkarzinoms liegt für uns, neben der offensichtlich recht guten lokalen Tumorkontrolle, in den vorteilhaften funktionellen Ergebnissen, die nach konventionellen Operationen so kaum zu erreichen sind. Der weitgehende Funktionserhalt nach laserchirurgischen Tumorresektionen resultiert in einer hohen Zufriedenheit der Patienten mit meist uneingeschränkt guter posttherapeutischer Lebensqualität. Die Vermutung, dass sich eine bessere posttherapeutische Lebensqualität auf

#### 4. Diskussion

---

den weiteren Umgang des Organismus mit der Krebserkrankung und deren Kofaktoren positiv auswirkt, ist naheliegend.

Weiterhin gehen wir davon aus, dass sich die operationstechnischen Vorteile des CO<sub>2</sub>-Lasers als Schneideinstrument nachhaltig auf die Genesung des Patienten und somit auch auf die stationäre Aufenthaltsdauer auswirken. Der deutlich verminderte Blutverlust, die gewebeschonende Präparation und die eindeutig verkürzte Operationsdauer gegenüber konventionell-chirurgischen Eingriffen (Steiner, 1997) sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen. In einer neueren Studie wurde der Einfluss der genannten Faktoren bei tumorchirurgischen Eingriffen im Kopf- und Halsbereich auf das Immunsystem untersucht (Heimlich et al., 1999). Die Autoren konnten hierbei nachweisen, dass die Faktoren Blutverlust, Ausmass der Gewebeerstörung und Operationsdauer signifikant mit einer postoperativen Immunsuppression positiv korrelieren. Die Wirkung eines entsprechenden Immunstatus auf die Frequenz postoperativer Komplikationen lässt sich leicht abschätzen.

Die experimentell bestätigte reversible Versiegelung von Lymphgefässen und die hieraus vermutete Verminderung der Tumorzellverschleppung (Werner, 1992) wird in der Praxis nur schwer zu beweisen sein. Zwar konnten wir in der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit unserer laserchirurgisch operierten Patienten nur ein zervikales Metastasenrezidiv beobachten; diese Tatsache jedoch mit der o.g. Aussage zu begründen wäre sehr spekulativ.

Ein weiterer von uns als wichtig empfundener Vorteil der Tumor-Laserchirurgie ist die mikroskopische Betrachtung und Differenzierung von gesundem und neoplastischem Gewebe. Da diese Differenzierungsmöglichkeit bei der makroskopischen, klassischen Resektion nicht gegeben ist, wird, laut Steiner, hierbei oftmals zu knapp an nicht sichtbaren Tumorausläufern reseziert (Steiner et al., 1994). Diese Vorstellung ist einleuchtend und wird durch eine Studie über die histopathologische Beurteilung konventionell resezierter Operationspräparate von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs gestützt (Brennan et al., 1995). Hierbei wurden in über 50% der Präparate, mit Hilfe molekularer Untersuchungen, genetische Mutationen (des p53-Tumorsuppressor-Gens) in Randstreifen, die histologisch als tumorfrei bewertet worden waren, nachgewiesen. In der Hälfte dieser Fälle kam es klinisch zum Lokalrezidiv. Natürlich lassen sich selbst unter dem Operationsmikroskop keine Mutationen im Bereich des Zellkerns erkennen, jedoch ist eine möglicherweise hierdurch bedingte Morphologieänderung der entsprechenden Zellen unter dem Operationsmikroskop früher als mit blossem Auge zu erkennen. Eine zusätzliche Untersuchung zum molekularbiologischen Abschneiden laserchirurgisch resezierter Operationspräparate könnte hierüber Aufschluss bringen.

Speziell im Fall des Hypopharynxkarzinoms gilt es vor der Festlegung auf eine bestimmte Behandlungsmethode verschiedene Faktoren zu bedenken. Neben der Tumorausdehnung und dem Metastasenstatus muss der allgemeine Gesundheitszustand, eine mögliche Alkoholabhängigkeit sowie die psychische und mentale Situation in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden. Ist der Patient in der Lage mit einem permanenten Tracheostoma umzugehen? Wird es ihm möglich sein, eine Ersatzstimme auszubilden? Wie ist seine *Compliance* bezüglich regelmässiger Nachuntersuchungen? Alles dies sind Fragen, die vor einem mutilierenden Eingriff wie einer Laryngektomie unbedingt erörtert werden müssen. Weiterhin ist zu bedenken, dass die Prognose, auch bei guter lokoregionaler Tumorkontrolle, durch die hohe Inzidenz von Fernmetastasen und Zweitkarzinomen limitiert ist.

Vor diesem Hintergrund ist seit einigen Jahren bei Kopf- und Halskarzinomen generell, bei Hypopharynxkarzinomen im Speziellen, ein Trend zu Operationsmethoden mit verminderter Radikalität (Chilla et al., 1998; Jacob et al., 1998; Steiner et al., 1994) bzw. zur ausschliesslich konservativen Therapie (Wustrow et al., 1987; Robbin et al., 2000) festzustellen.

Das Dogma, dass die kurative Behandlung des Hypopharynxkarzinoms **immer** die chirurgische Resektion des Tumors beinhalten muss (Zenner, 1993), wird so nicht mehr akzeptiert. Wustrow beschrieb seine Methode der simultanen Radio-Chemotherapie bereits 1987 als Therapie mit kurativer Intention und hatte tatsächlich erstaunlich gute Überlebensraten (Wustrow et al., 1987). Robbins referierte in seiner Antrittsrede als neuer Präsident der *American Head and Neck Society* über die vielversprechenden Ergebnisse, die er mit dem Einsatz einer speziellen kombinierten Radio-Chemotherapie bei verschiedenen fortgeschrittenen Karzinomen des oberen Aerodigestivtrakts erzielen konnte (Robbins, 2000). Hierbei wurde eine über die zuführenden Tumorgefässe applizierte Chemotherapie mit hochdosiertem Cisplatin verabreicht und zusätzlich bestrahlt. Die lokoregionale Kontrollrate unter dieser Therapie betrug 74,3% (Robbins et al., 2000). Eine hierzulande bereits einige Jahre zuvor publizierte derartige Therapiemethode, allerdings mit sequentieller anstatt simultaner Radiatio, ergab vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten (v.Scheel et al., 1996).

Mit der Weiterentwicklung und Verbesserung molekularbiologischer Techniken werden zunehmend auch Plattenepithelkarzinome auf ihren genetischen Hintergrund untersucht. So haben verschiedene Studien gezeigt, dass die Mutation oder Überexpression bestimmter Gene positiv mit der malignen Transformation von Plattenepithelzellen korreliert (Bosch et al., 1995; Kiaris et al., 1995). Darüberhinaus war nachweisbar, dass gewisse Expressionsmuster einen Hinweis auf die Sensibilität des Tumorgewebes gegenüber zytostatischen Substanzen

#### 4. Diskussion

---

bzw. Röntgenstrahlen geben (Fan et al., 1994; Hawkins et al., 1996). Diese neueren Forschungsergebnisse bieten nicht nur Ansätze zur direkten gentechnischen Tumorbehandlung, beispielsweise der Einschleusung defekter Gene (Clayman et al., 1998), sondern auch die Möglichkeit, die traditionellen Therapieformen an den speziellen tumorbiologischen Gegebenheiten auszurichten. Für die künftige Tumorthherapie ist also absehbar, dass neben dem klinischen *Tumorstaging* auch zunehmend ein tumorbiologisches *Staging* erfolgen wird, welches zu einer, für den einzelnen Patienten, individuelleren und somit optimaleren Therapieentscheidung führt.

### 5. Zusammenfassung

Die onkologischen und funktionellen Behandlungsergebnisse bei 47 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom wurden anhand einer retrospektiven Datenauswertung und klinischen Nachuntersuchungen ermittelt.

Die Behandlung erfolgte zwischen 1990 und 1998, sodass eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens zwei und maximal zehn Jahren gegeben war.

Die zu untersuchenden Parameter wurden mittels Krankenakten- und Ambulanzkarten-Recherchen, Patienteninterviews und klinischer Untersuchungen ermittelt. Zur Durchführung des Patienteninterviews und der klinischen Untersuchung standen von den 47 Patienten 17 zur Verfügung.

Aufgrund des relativ hohen Anteils an Halsmetastasen betrug der Anteil an den UICC-Stadien III und IV fast 90%.

In kurativer Absicht wurden 26 Patienten transoral lasermikrochirurgisch und 9 Patienten in klassischer Weise von aussen operiert. Mit einer Ausnahme wurde eine ein- oder beidseitige *Neck dissection* angeschlossen; adjuvant erhielten 9 Patienten eine simultane Radiochemotherapie (Cisplatin/Carboplatin + 5FU) und 17 Patienten ausschliesslich eine Radiatio.

Wegen Inoperabilität oder dem Vorliegen von Fernmetastasen wurden die übrigen 12 Patienten in palliativer Absicht konservativ behandelt. Bei 7 Patienten erfolgte allerdings zunächst eine chirurgische Tumorverkleinerung; in 2 Fällen eine posttherapeutische *Salvage-Operation* bei progredientem Halsmetastasenwachstum.

Von den 26 **laserchirurgisch** behandelten Patienten ( $T_1=8$ ,  $T_2=10$ ,  $T_3=5$ ,  $T_4=3$ ,  $N+=19$ ) entwickelten posttherapeutisch vier (15,4%) ein Lokalrezidiv und einer (3,8%) ein zervikales Metastasenrezidiv. Zu einer Fernmetastasierung kam es viermal (einmal simultan mit dem Halsmetastasenrezidiv) und zum Auftreten eines Zweitkarzinoms ebenfalls viermal. Fünf Patienten (19,2%) verstarben tumorabhängig: Vier an ihren Fernmetastasen und einer am ausgedehnten Lokalrezidiv. Die nach Kaplan-Meier berechnete Gesamtüberlebenschance betrug für 3 Jahre 67% und für 5 Jahre 55%.

Unter den 9 **klassisch operierten** Patienten ( $T_1=1$ ,  $T_2=2$ ,  $T_3=4$ ,  $T_4=2$ ;  $N+=7$ ) entwickelten posttherapeutisch drei (33%) ein Lokalrezidiv. Ebenfalls dreimal kam es zur Entstehung eines Halsmetastasenrezidivs (in zwei Fällen simultan mit dem Lokalrezidiv). Bei zwei Patienten (22%) wurden Fernmetastasen diagnostiziert (einmal simultan mit einem Halsmetastasenrezidiv). In einem Fall lag ein posttherapeutisches Zweitkarzinom vor. Sechs

## 5. Zusammenfassung

---

Patienten verstarben tumorabhängig innerhalb von 24 Monaten, drei überlebten bis jetzt mehr als fünf Jahre tumorfrei.

Von den 12 **palliativ behandelten** Patienten ( $T_2=1$ ,  $T_3=1$ ,  $T_4=10$ ,  $N+=11$ ) kam es in acht Fällen (66%) zu einem unaufhaltsamen Tumorprogress. Alle acht Patienten verstarben tumorabhängig innerhalb von 18 Monaten. Zwei Patienten verstarben interkurrent und zwei sind heute nach 3,8 bzw. 7,8 Jahren tumorfrei am Leben.

Die Bewertung der funktionellen Ergebnisse und somit der posttherapeutischen Lebensqualität erfolgte durch ein Patienteninterview, eine klinische Untersuchung und den Methylenblau-Schluckversuch zur Objektivierung einer Aspirationsneigung. Hierdurch liess sich ermitteln, dass in allen Therapiegruppen teilweise persistierende Schluckprobleme im Vordergrund standen. Diese liessen sich je nach Stärke durch den Schluckversuch bestätigen. Häufigkeit und Ausprägung überwogen in der konventionell operierten Patientengruppe. Das Auftreten postoperativer Komplikationen sowie die OP- und Hospitalisationsdauer waren in der Lasergruppe deutlich vermindert.

Zusammenfassend ist aus den vorgelegten Ergebnissen ersichtlich, dass den meisten Hypopharynxkarzinom-Patienten, auch bei ausgedehntem Tumorbefall, mit der transoralen Laserchirurgie die Kehlkopfentfernung erspart werden kann. Ein Vergleich der onkologischen Resultate mit denen klassisch radikal oder funktionserhaltend operierter Patientenkollektive zeigt keineswegs ein schlechteres Abschneiden der Lasergruppe. Mit nur 15,4% Lokalrezidive in fünf Jahren ist diese hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle den meisten klassisch operierten Patientengruppen sogar überlegen. Auch die funktionellen Vorteile der laserchirurgischen Tumorresektion gegenüber klassischer Teilresektionen werden im Literaturvergleich deutlich.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollte daher bei angemessener Tumorlokalisation und entsprechender Erfahrung im Umgang mit dem CO<sub>2</sub>-Laser eine organerhaltende laserchirurgische Tumorresektion den klassischen Operationsmethoden vorgezogen werden.

### 6. Literaturverzeichnis

- Aguado DL (1979). Wachstum und Ausdehnung der Geschwülste des Sinus piriformis. *Arch Otorhinolary* **225**:87-95
- Andre P, Laccourreye H (1970). Indications, methods and results of conservative surgery in the treatment of cancer of the sinus piriformis. *Arch Ita. Otol Rhinol Laringol Patol Cervicofacc* **81**:247-278 (in French)
- Anthony JP, Singer MF, Mathes SJ (1994). Pharyngoesophageal reconstruction using the tubed free radial forearm flap. *Clin Plast Surg* **21**:137-142
- Baek S, Lawson W, Biller HF (1982). An analysis of 133pectoralis major myocutaneous flaps. *Plast Reconst Surg* **69**:460-467
- Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR (1989). Larynx, Hypopharynx, Trachea. In: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde-Lehrbuch, 4.Aufl., Thieme Stuttgart, New York:432-433
- Berghaus A, Rettinger G, Böhme G (1996). Erkrankungen des Hypopharynx. In: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Hippokrates-Verlag, Stuttgart:442-444
- Bier H, Hauser U (2000). Operation des Oro-und Hypopharynxkarzinoms. In: Roth SL, Ackermann R, Bock WJ, Gabbert HE, Ganzer U, Göbel U, Häussinger D, Haas R, Röher HD, Schulte KW (Hrsg.) Klinische Onkologie 2000/01 Kongressband, Fortbildungsveranstaltung der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, 27.6-1.7.2000:25-33
- Bootz F, Keiner S (1998). Rekonstruktionsverfahren zum Wiederaufbau des Hypopharynx nach Tumorexstirpation. *HNO* **46**:87-92
- Bosch FX, Weidauer H, Andl T (1995). Bcl-2 expression in squamous cell carcinoma of the head and neck: a refinement in tumor classification. 5<sup>th</sup> Symposium on Research in Head and Neck Cancer, Düsseldorf, 14-16.9.95
- Bradford CR, Zhu S, Poore J, Fisher SG, Beals TF, Thoraval D, Hanash SM, Carey TE, Wolf GT (1997): p53 as a prognostic marker in advanced laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **123**:605-609
- Brehmer D, Laubert A (1999). Zur Diagnostik der postoperativen Dysphagie und Aspiration. *HNO* **47**:479-484
- Bremerich A, Stoll W (1985). Die Rehabilitation nach Laryngektomie aus der Sicht der Betroffenen. *HNO* **33**:220-223
- Brennan JA, Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Eby YJ, Koch WM, Goodman SN, Sidransky D (1995). Molecular assesment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* **332**:429-435
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR (1998). Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* **338**:1798-1804

## 6. Literaturverzeichnis

---

- Burian K, Hofler H (1979). On microsurgical treatment of vocal cord carcinomas with CO<sub>2</sub>-laser. *Laryngol Rhinol Otol* **58**:551-556
- Byers RM, Clayman GL, McGill D, Andrews T, Kare RP, Roberts DB, Goepfer H (1999). Selective neck dissections for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head Neck* **21**:499-505
- Candela FC, Kothari K, Shah JP (1990). Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head and Neck* **12**:197
- Carpenter RJ, De Santo LW, Devine KD, Taylor WF (1976). Cancer of the hypopharynx. Analyses of treatment and results in 162 patients. *Arch Otolaryngol* **102**:716-721
- Chilla R, Heitmann B (1998). Hypopharynxkarzinome und Radikaloperation – kann man auf die Kehlkopftotalexstirpation verzichten? *Laryngo-Rhino-Otologie* **77**:85-88
- Clayman GL, El-Naggar AAK, Lippman SM, et al. (1998). Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* **16**:2221-2232
- Crary MA, Glowasky AL (1996). Using botulinum toxin A to improve speech and swallowing function following total laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **122**:760-763
- Davis RK, Shapshay SM, Vaughan CW, Strong MS (1981). Pretreatment airway management in obstructing carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* **89**:209-214
- Davis RK, Jako GJ, Hyams VJ, Shapshay StM (1982). The anatomic limitations of CO<sub>2</sub>-laser chordektomie. *Laryngoscope* **92**:980-984
- Düring A, Sauer R, Steiner W, Herbst M, Reul H (1987). Die Kombinationsbehandlung des Hypopharynxkarzinoms. *Strahlentherapie und Onkologie* **163**:764-773
- Eisbach KJ, Krause CJ, Carcinoma of the pyriform sinus (1977). A comparison of treatment modalities. *Laryngoscope* **87**:1904-1910
- Fan S, El-Deiry WS, Bae I, Freeman J, Jondle D, Bathia K, Fornace AJ, Magrath I, Kohn KW, O`Conner PM (1994). p53 gene mutations are associated with decreased sensitivity of human lymphoma cells to DNA damaging agents. *Cancer Res* **54**:5824-5830
- Feldman PS, Kaplan MJ, Johns ME, Cantrell RW (1983). Fine-needle aspiration in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryng* **109**:735-742
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, v.Feldt E, Williamson SK (1992). Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* **10**:1245-1251

- Frank JL, Garb JL, Kay S, McClish DK, Bethke KP, Lind DS, Mellis M, Slomka W, Sismanis A, Neifeld JP (1994): Postoperative radiotherapy improves survival in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg* **168**:476-480
- Freeman RB, Marks JE, Ogura JH (1979). Voice preservation in treatment of carcinoma of the pyriform sinus. *Laryngoscope* **89**:1855-1863
- Gall AM, Sessions DG, Ogura JH (1977). Complications following surgery for cancer of the larynx and hypopharynx. *Cancer* **39**:624-631
- Ganzer U, Meyer-Breiting E, Ebbers J, Vosteen K-H (1982): Der Einfluß von Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Behandlungsart auf die Prognose des Hypopharynxkarzinoms. *Laryngo Rhinol Otol* **61**:622-628
- Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J (1992). Meta-analysis of second malignant Tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **101**:105-112
- Hawkins DS, Demers GW, Galloway DA (1996). Inactivation of p53 enhances sensitivity to multiple chemotherapeutic agents. *Cancer Res* **56**:892-898
- Heimlich F, Dietz A, Daniel V, Maier H (1999). Einfluss tumorchirurgischer Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich auf das Immunsystem. *HNO* **47**:885-892
- Hussain M, Gadgeel S, Kucuk O, Du W, Salwen W, Ensley J (1999). Paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil for patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* **86**:2364-2369
- Hussey DH, Latourette HB, Panje WR (1991). Head and neck cancer: An analysis of the incidence, patterns of treatment, and survival at the University of Iowa. *Ann Otol Rhinol Laryngol. Suppl* **152/100**:2-16
- Jacob R, Zorowka P, Welkoborsky HJ, Mann WJ (1998). Funktionelle Langzeitergebnisse der Hemipharyngo-Hemilaryngektomie nach Laccourreye unter Berücksichtigung des onkologischen Ergebnisses. *Laryngo-RhinoOtol* **77**:93-99
- Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schacter L (1992). A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* **10**:257-263
- Jesse RH, Ballantyne AJ, Larson D (1978). Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma. *Am J Surg* **136**:516-519
- Jones AS (1992). The management of hypopharyngeal cancer: primary radiotherapy and salvage surgery. *Clin Otolaryngol* **17**:545-549
- Kehrl W, Wenzel S, Niendorf A (1998). Einfluss verschiedener Formen des metastatischen Lymphknotenbefalls auf die Prognose von Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt. *Laryngo Rhino Otol* **77**:569-575

## 6. Literaturverzeichnis

---

- Kalnins IK, Leonard AG, Sako K, Razack MS, Shedd DP (1977). Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* **134**:450-454
- Kiaris H, Spandidos DA, Jones AS, Vaughan ED, Field JK (1995). Mutations, expressions and genomic instability of the H-ras proto-oncogene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* **72**:123-128
- Kirchner JA, Owen JR (1977). Fivehundred cancers of the larynx and pyriform sinus. Results of treatment by radiation and surgery. *Laryngoscope* **87**:1288-1303
- Kleinsasser O (1987). Tumoren des Larynx und des Hypopharynx. 113-118, Thieme, Stuttgart
- Kleinsasser O, Glanz H, Kimmich T (1989). Zur Behandlung der Karzinome des Sinus pyriformis. *HNO* **37**:460-464
- Kotwall C, Sako K, Razack MS (1987). Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* **154**:439-442
- Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HAJ, Huo J, Harrison LB, Shah JP (1997). Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* **116**:637-641
- Krause LG, Moreno-Torres A, Campas R (1971). Radical neck dissection. *Arch Otolaryng* **94**:153-157
- Laccourreye H (1987). Supracricoid Hemilaryngopharyngektomie. *Ann Otol* **96**:217-221
- Larsson LG, Sandstroem A, Westling P (1975). Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in sweden. *Cancer Res* **35**:3308-3316
- Lore JM, Klotch DW, Lee KY (1982). One-stage reconstruction of the hypopharynx using myomucosal tongue flap and dermal graft. *Am J Surg* **144**:473-476
- Lütolf UM (1998). Radio-Chemotherapie. Bei Tumoren des Hals-Nasen-Ohrenbereichs sinnvoll ? *HNO* **46**:955-957
- Maier H, Sennewald E, Heller GF, Weidauer H (1994). Chronic alcohol consumption – the key risk factor for pharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* **110**:168-173
- Maier H, Fischer G, Sennewald E, Heller WD (1994). Occupational risk factors for pharyngeal cancer. Results of the Heidelberg Pharyngeal Cancer Study. *HNO* **42**:530-540
- Marks JE, Smith PG, Sessions DG (1985). Pharyngeal wall cancer. A reappraisal after comparison of treatment methods. *Arch Otolaryngol* **111**:79-85
- Mc Coy GD, Hecht SS, Wynder E (1980). The roles of tobacco, alcohol and diet in the etiology of upper alimentary and respiratory tract cancers. *Prev Med* **9**:622-62

- Merino M, Lindberg RG, Fletcher GH (1977). An analysis of distant metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* **40**:145-151
- Meyer H-J, Terrahe K (1993). 200 freie Jejunumtransplantationen: Lohnt der grosse operative Aufwand ? *Laryngo Rhino Otol* **72**:551-557
- Michashi S, Jako GJ, Incze J (1976). Laser surgery in otolaryngology: Interaction of CO<sub>2</sub> laser and soft tissue. *Ann NY Acad Sci* **267**:263-294
- Miehlke A, Chilla R, Vollrath M (1980). Die Kryo- und Laserchirurgie zur Behandlung maligner und benigner Kehlkopfprozesse. *HNO* **28**: 357-364
- Miehlke A (1996): Geschichte der Mikrochirurgie. 53-56 u. 62-68, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
- Million RR, Cassisi NJ (1981). Radical irradiation for carcinoma of the pyriform sinus. *Laryngoscope* **91**:439-450
- Morgan LC, Grayson D, Peters HE, Clarke CW, Peters MJ (2000). Lung cancer in New South Wales: current trends and the influence of age and sex. *Med J Aust* **172**:578-582
- Morris RE, Mahmeed BE, Gjorgov AN, Jazaf HG, Rashid BA (2000). The epidemiology of lip, oral cavity and pharyngeal cancers in Kuwait 1979-1988. *Br J Oral Maxillofac Surg* **38**:316-319
- Ogura JH, Jurema BA, Watson RK (1960). Partial laryngopharyngektomie and neck dissection for pyriform sinus cancer. *Laryngoscope* **70**:1399-1417
- Ogura JH, Marks JE, Freeman RB (1980). Results of conservation surgery for cancers of the supraglottis and pyriform sinus. *Laryngoscope* **90**:591-600
- Panje WR, Scher N, Karnell M (1989). Transoral carbon dioxide laser ablation for cancer, tumors and other diseases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **115**:681-688
- Pellessiere S, Monnier P (1992). La pharyngo-laryngektomie partielle dans le traitement du cancer de l'hypopharynx. Results fonctionells et oncologiques. *Zentralbl HNO* **141**:539
- Pingree TF, Davis RK, Reichmann O, Derrick L (1987). Treatment of hypopharyngeal carcinoma: a ten year review of 1362 cases. *Laryngoscope* **97**:901-904
- Robbins KT (2000). The evolving role of combined modality therapy in head and neck cancer. Presidential address to the members of the American Head and Neck Society. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **126**:265-269
- Robbins KT, Kumar P, Wong FSH, Hartsell WF, Flick P, Palmer R, Weir RB, Neill HB, Murry T, Ferguson R, Hanchett C, Vieira F, Bush A, Howell SB. (2000). Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head Neck* **22**:687-693

## 6. Literaturverzeichnis

---

- Ronay P, Daubner K, Molnar R (1979). Indication and clinical evaluation of radical and semiradical neck dissection on the basis of 271 operations. *Oncology* **36**:27-34
- Rubin JS (1991). Pyriform sinus carcinoma. In: Silver CE (ed), Laryngeal cancer. Thieme, Stuttgart New York:224-231
- Rudert H (1991). Larynx- und Hypopharynxkarzinome – Endoskopische Chirurgie mit dem Laser: Möglichkeiten und Grenzen. *Arc Oto Rhino Laryngol Suppl.*1991/1:3-18
- Schechter GL, Wadsworth JT (1998). Hypopharyngeal cancer. In: Byron J. Bailey (ed): Head and Neck Surgery-Otolaryngology; Chap 115; 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott-Raven
- Scheel v. J, Schilling V, Kastenbauer E, Knöbber D, Böhringer W (1996). Cisplatin intraarteriell und sequentielle Strahlentherapie.Langzeitergebnisse. *Laryngol-Rhinol-Otol* **75**:38-42
- Schrader M, Schipper J, Jahnke K, Stuschke M, Sack H, Budach V (1998). Hyperfraktionierte akzelerierte simultane Radio-Chemo-Therapie bei fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen. *HNO* **46**:140-145
- Shah JP, Shaha AR, Spiro RH, Strong EW (1976). Carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg* **32**:439-443
- Shapshay SM, Davis RK, Vaughan CW, Norton M, Strong MS, Simpson GT (1983). Palliation of airway obstruction from tracheobronchial malignancy: use of the CO<sub>2</sub> laser bronchoscope. *Otolaryngol Head Neck Surg* **91**:615-619
- Smith RV, Kotz T, Beitler JJ, Wadler S (2000). Long-term swallowing problems after organ preservation therapy with concomitant radiation therapy and intravenous hydroxyurea: initial results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **26**:384-389
- Snow JB (1986). Malignant neoplasms of the hypopharynx. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ (eds). – *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. St. Louis: Mosby: 2017
- Sobol S, Jensen C, Sawyer W, Costiloe P, Thong N (1985). Objective comparison of physical dysfunction after neck dissection. *Am J Surg* **50**:503 509
- Spector JG, Sessions DG, Emami B, Simpson J, Haughey B, Harvey J, Fredrickson JM (1995). Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: a nonrandomized comparison of therapeutic modalities and long-term results. *Laryngoscope* **105**:397-406
- Steiner W (1984). Transoral microsurgical CO<sub>2</sub>-laser resection of laryngeal carcinoma. In: Wigand, Steiner, Stell: Functional partial laryngektomie: Conservation surgery for carcinoma of the larynx. Springer, Berlin
- Steiner W, Herbst M (1987). Kombinationsbehandlung von Hypopharynxkarzinomen mit endoskopischer Laserchirurgie und Nachbestrahlung. In: Sauer R, Schwab W (Hrsg.): Kombinationstherapie der Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome. Urban u. Schwarzenberg:108-113

- Steiner W, Stenglein C, Fietkau R, Sauerbrei W (1994). Therapie des Hypopharynxkarzinoms. *HNO* **42**:147-156
- Steiner W (1995a). Erwiderung des Autors. In: Anmerkung zu den Arbeiten von W. Steiner-Therapie des Hypopharynxkarzinoms I-V, O.Kleinsasser. *HNO* **43**:133-146
- Steiner W (1995b). Anmerkungen zu der Arbeit von H. Rudert: Lasertherapie des Kehlkopf- und Hypopharynxkarzinoms. *HNO* **43**:147-148
- Steiner W (1997). Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege. Thieme, Stuttgart NewYork
- Steinhart H, Constantinidis J, Iro H (1998). Kehlkopferhaltende Chirurgie bei Karzinomen der Rachenhinterwand durch Rekonstruktion mit freien Lappen. *HNO* **46**:135-139
- Stell PM, Missotten F, Singh SD, Ramadan MF, Morton RP (1983). Mortality after surgery for hypopharyngeal cancer. *Br J Surg* **70**:713-718
- Stell PM, Bowdler DA (1999). Chirurgie bösartiger und gutartiger Erkrankungen des Hypopharynx. *Laryngo-Rhino-Otol* **78** Teil II: OP 89-97
- Stringer SP (1992). Neoplasms and cysts of larynx and cervical esophagus. In: Meyerhoff, Rice (Ed) Otolaryngology- Head and Neck Surgery, 754-758; W.B. Saunders, Philadelphia
- Strong MS, Jako GJ (1972). Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continous CO<sub>2</sub>-laser. *Ann of Otolology, Rhinology and Laryngology* **81**:791-798
- Sulfaro S, Barzan L, Querin F, Lutman M, Caruso G, Comoretto R, Volpe R, Carbone A (1989). T staging of the laryngohypopharyngeal carcinoma. A 7 year multidisciplinary experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **115**:613-620
- Vandenbrouck C, Eschwege F, de la Rochfordiere A, Sicot H, Mamelle G, le Ridant AM, Bosq J, Domenge C (1987). Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the institut Gustave-Roussy. *Head & Neck Surgery* **10**:4-13
- Volling P, Schröder M (1995). Preliminary results of a prospective randomized studie of primary chemotherapie in carcinoma of the oral cavity and pharynx. *HNO* **43**:58-64
- Walther E, Herberhold C (1993). Computermanometrie und Schluckfunktion nach pharyngolaryngealer Tumorresektion. *Laryngorhinootologie* **72**:67
- Weissman JL, Holliday RA (1996). Hypopharynx-squamous cell carcinoma. In: Som PM, Curtin HD (eds): Head and Neck Imaging-Volume 1, 476-481; 3<sup>rd</sup> edition, Mosby, St. Louis
- Welkoborsky HJ, Hinni M, Dienes HP, Mann WJ (1995). Predicting recurrence and survival in patients with laryngeal cancer using DANN-cytometry tumorfrontgrading and proliferation markers. *Ann Otol* **104**:503-510

## 6. Literaturverzeichnis

---

- Werner JA (1992). Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluss der CO<sub>2</sub>- und Nd:YAG-Laserstrahlung auf die Lymphgefäße der Wangenschleimhaut. *Lasermedizin* **8**:141-142
- Wustrow T, Wendt T, Hartenstein R (1987). Grundlagen der simultanen Polychemotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Halskarzinomen. *Laryngol Rhinol Otol* **66**:366-372
- Zeitels SM, Koufman JA, Davis RK, Vaughan CW (1994). Endoscopic treatment of supraglottic and hypopharynx cancer. *Laryngoscope* **104**:71-78
- Zenner HP (1993). Maligne Hypopharynxtumoren. In: Praktische Therapie von Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten, 272-274 Schattauer, Stuttgart NewYork

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Sebastian Bürger  
geboren am 31.12.1967 in Frankfurt/Main  
als Sohn von Georg Bürger und Iselore Bürger-Quast,  
geborene Quast;  
verheiratet

### Ausbildungsdaten

**8/74 bis 6/78** Besuch der Grundschule Frankfurt-Seckbach  
**8/78 bis 5/87** Besuch des Lessing-Gymnasiums in Frankfurt/Main (Erwerb  
des Grossen Latinums und Graecums)  
**5/87** Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife  
**8/87 bis 4/89** Volontariat in der Pharmaindustrie,  
Pflegepraktika und Aushilfstätigkeiten in der Krankenpflege  
im Kreiskrankenhaus Hofheim und der BG Unfallklinik  
Frankfurt/Main  
**5/89 bis 11/96** Studium der Humanmedizin an der Georg-August-  
Universität in Göttingen;  
Praktisches Jahr an den Unikliniken Göttingen und Toronto,  
Kanada sowie im Kantonsspital Nidwalden, Schweiz  
**12/96** Teilapprobation  
**5/97 bis 11/98** Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der HNO-Abteilung des  
Klinikums Nord-Heidelberg, Hamburg  
**11/98** Vollapprobation  
**11/98 bis 12/2000** Assistenzarzt in der HNO-Abteilung des Klinikums Nord-  
Heidelberg, Hamburg

### Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Handrock danke ich sehr für die Überlassung des Themas, für sein stetes Interesse am Fortgang meiner Arbeit und für seine vielen hilfreichen Hinweise zur endgültigen Fertigstellung derselben.

Mein Dank gebührt weiterhin besonders Herrn Dr. med. Reinhard Wucherpfennig, dessen zahlreiche Ideen und Anregungen zum Thema Laserchirurgie essentiell für die Entstehung dieser Arbeit waren. Für seine geduldige und freundliche Unterstützung bei den Patientenuntersuchungen möchte ich mich ebenfalls sehr herzlich bedanken.

Meinem Studienfreund Dr. med. Dr. dent. Robert Mischkowski danke ich sehr für seine hilfreichen arithmetischen Denkanstöße.

Ein weiteres Dankeschön möchte ich an die Mitarbeiterinnen des Krankenblatt-Archivs des Klinikums Nord richten, die mir auf unbürokratische Weise den schnellen Zugang zu den benötigten Unterlagen ermöglicht haben.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei allen Patienten, die mir für diese Studie bereitwillig zur Verfügung gestanden haben und denen die gewonnenen Erkenntnisse letztendlich zugute kommen sollen.